

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Enrylaze 10 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje.

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 0,5 ml raztopine z 10 mg rekombinantne krizantaspaze*

Zaporedje aminokislin je identično kot pri nativni L-asparaginazi, pridobljeni iz bakterije *Erwinia chrysanthemi* (imenovani tudi krizantaspaza).

Analiza aktivnosti *in vitro* je pokazala, da je 1 mg rekombinantne krizantaspaze približno enako 1000 enotam nativne krizantaspaze, skladno s primerjavami *in vivo* iz kliničnih preskušanj. Pokazalo se je, da so izpostavljenosti aktivnosti asparaginaze v serumu (C_{max} , koncentracija po 48 urah in 72 urah ter AUC) primerljive s 25 mg/m² rekombinantne krizantaspaze in 25 000 enotami/m² nativne krizantaspaze, in sicer pri intravenskem ali intramuskularnem dajanju pri zdravih udeležencih.

* Rekombinantna L-asparaginaza, pridobljena iz bakterije *Erwinia chrysanthemi*, se s tehnologijo rekombinantne DNA proizvaja iz bakterije *Pseudomonas fluorescens*.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

raztopina za injiciranje/infundiranje

Bistra do opalescentna, brezbarvna do rahlo rumena raztopina s pH vrednostjo $7,0 \pm 0,5$ in osmolarnostjo: 290–350 mOsmol/kg.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Enrylaze je indicirano kot komponenta kombiniranega kemoterapevtskega režima za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) in limfoblastnega limfoma (LBL) pri odraslih in pediatričnih bolnikih (starih 1 mesec in več), pri katerih se je razvila preobčutljivost na asparaginazo, pridobljeno iz bakterije *E. coli*, ali njena tiha inaktivacija.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Enrylaze morajo predpisovati in dajati zdravniki in zdravstveno osebje z izkušnjami pri uporabi antineoplastičnih zdravil. Med dajanjem zdravila Enrylaze mora biti na voljo ustrezna oprema za oživiljanje in druga sredstva, potrebna za zdravljenje anafilaksije.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek zdravila Enrylaze je:

- vsakih 48 ur
- 25 mg/m² intramuskularno ali intravensko

Ali

- Ponedeljek/sreda/petek
 - 25 mg/m² intramuskularno v ponedeljek in sredo ter 50 mg/m² intramuskularno v petek; ali
 - 25 mg/m² intravensko v ponedeljek in sredo ter 50 mg/m² intramuskularno v petek; ali
 - 25 mg/m² intravensko v ponedeljek in sredo ter 50 mg/m² intravensko v petek

Priporočena premedikacija

Za premedikacijo bolnika s paracetamolom, zaviralci receptorjev H1 in zaviralci receptorjev H2 od 30 do 60 minut pred dajanjem se lahko odločite, če se zdravilo Enrylaze daje intravensko, s čimer se zmanjšata tveganje in resnost reakcij, povezanih z infuzijo, oziroma preobčutljivostnih reakcij.

Priporočeno spremljanje

Delovanje asparaginaze se med posamezniki lahko razlikuje, zato je treba spremljati najnižjo raven aktivnosti asparaginaze v serumu. Pri dajanju na vsakih 48 ur je treba najnižjo raven aktivnosti asparaginaze izmeriti 48 ur po odmerku. Pri dajanju odmerkov ob ponedeljkih, sredah in petkih je treba najnižjo raven aktivnosti asparaginaze v serumu izmeriti 72 ur po petkovem odmerku in pred dajanjem naslednjega odmerka v ponedeljek. Razpored dajanja odmerkov ali pot dajanja je treba nato individualno prilagoditi (glejte poglavje 4.4).

Terapija se lahko dodatno prilagodi glede na lokalne protokole zdravljenja.

Odmerek zdravila Enrylaze se odmerja v mg/m² in ne v enotah/m², ki se uporabljajo za druge pripravke z asparaginazo. Za dokončanje cikla zdravljenja zdravilo Enrylaze ni zamenljivo z drugimi zdravili s krizantaspazo.

Posebne populacije

Okvarjeno delovanje jeter

Prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih, ki med zdravljenjem dosežejo skupni bilirubin \leq 3-kratniku zgornje meje normalne vrednosti (upper limit of normal – ULN).

Če je med zdravljenjem raven skupnega bilirubina od $>$ 3-kratnik do \leq 10-kratnik zgornje meje normalne vrednosti, je treba začasno prenehati dajati zdravilo Enrylaze; zdravljenje se lahko nadaljuje, ko težava izzveni. V primeru hude težave (raven skupnega bilirubina $>$ 10-kratnik zgornje meje normalne vrednosti) je treba zdravljenje zaustaviti in bolnikov ne smete več zdraviti s tem zdravilom (glejte poglavje 4.4).

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z obstoječo blago ali zmerno okvaro jeter (skupna vrednost bilirubina $>$ 1–3-kratnika zgornje meje normalne vrednosti ali vrednost AST, višja od zgornje meje normalne vrednosti) ni potrebno. Pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter ni zadostnih podatkov, ki bi podprli priporočilo za odmerjanje.

Okvarjeno delovanje ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni zadostnih podatkov, ki bi podprli priporočilo za odmerjanje.

Pediatrična populacija

Pri pediatričnih bolnikih ni treba prilagoditi odmerka.

Varnost in učinkovitost pri otrocih, mlajših od 1 meseca, še nista bili dokazani.

Starejši

Pri starejših bolnikih ni treba prilagoditi odmerka.

Način uporabe

Zdravilo Enrylaze je namenjeno za intramuskularno in/ali intravensko uporabo.

Za intramuskularno uporabo je treba volumen zdravila Enrylaze na eno mesto za injiciranje omejiti na 2 ml za bolnike s telesno površino (body surface area – BSA) $> 0,5 \text{ m}^2$ in na 1 ml za bolnike z BSA $< 0,5 \text{ m}^2$. Če je dani volumen večji od navedenih omejitev, uporabite več mest za injiciranje.

Za intravensko infuzijo se priporoča dajanje odmerka v obdobju 2 ur.

Za navodila glede redčenja zdravila pred intravenskim dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Anamneza hudih preobčutljivostnih reakcij na učinkovino;
- preobčutljivost na katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1;
- hud pankreatitis;
- anamneza hudega pankreatitisa med predhodno terapijo z asparaginazo;
- huda tromboza med predhodno terapijo z asparaginazo;
- hude krvavitve med predhodno terapijo z asparaginazo.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Klinično spremljanje

Aktivnost asparaginaze

Raven aktivnosti asparaginaze v serumu (serum asparaginase activity – SAA) se pri intravenskem dajanju zdravila med bolniki znatno razlikuje. Optimalna raven SAA je $\geq 0,1$ enote/ml; če raven ni taka, je treba razpored dajanja odmerkov individualno prilagoditi. Pri intravenskem dajanju zdravila Enrylaze ob ponedeljkih, sredah in petkih je treba najnižje ravni SAA izmeriti 72 ur po petkovem odmerku in pred dajanjem naslednjega odmerka v ponedeljek. Če ravni SAA ne dosežejo vrednosti $\geq 0,1$ enote/ml, je treba razmisliti o intramuskularnem dajanju zdravila Enrylaze ali prehodu na 48-urni interval dajanja odmerka (intravensko ali intramuskularno). Če se ravni SAA spremljajo pri 48-urnih intervalih intravenskega dajanja zdravila Enrylaze in ne dosežejo vrednosti $\geq 0,1$ enote/ml, je treba razmisliti o intramuskularnem dajanju (glejte poglavje 4.2)

Preobčutljivostne reakcije

Po uporabi zdravila Enrylaze je pri bolnikih med kliničnimi preskušnji prišlo do preobčutljivostnih reakcij razreda 3 in 4 (glejte poglavji 4.3 in 4.8). Do preobčutljivostnih reakcij lahko pogosteje pride pri intravenskem dajanju zdravila v primerjavi z intramuskularnim dajanjem zdravila.

Zaradi tveganja resnih alergijskih reakcij je treba zdravilo Enrylaze dati v okolju, kjer sta na voljo ustrezna oprema za oživljanje in druga oprema, potrebna za zdravljenje anafilaksije. Pri bolnikih s hudimi preobčutljivostnimi reakcijami je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Enrylaze (glejte poglavje 4.3).

Pankreatitis

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enrylaze, poročali o pankreatitisu (glejte poglavje 4.8).

Za določitev diagnoze je treba oceniti bolnike s simptomi, značilnimi za pankreatitis.

Pri bolnikih, pri katerih se razvije nekrotizirajoči ali hemoragični pankreatitis, je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Enrylaze.

V primeru povečanih ravni lipaze ali amilaze do > 2 -kratnika zgornje meje normalne vrednosti je treba

zdravljenje z zdravilom Enrylaze začasno prekiniti, dokler se zgornja meja normalne vrednosti ne povrne in simptomi ne izzvenijo. Po končanem zdravljenju pankreatitisa se zdravljenje z zdravilom Enrylaze lahko nadaljuje.

Intoleranca za glukozo

Med kliničnimi preskušnji so pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Enrylaze, poročali o intoleranci za glukozo (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih je treba ob začetku zdravljenja in med njim redno spremljati ravni glukoze. Pri bolnikih s hiperglikemijo je treba začeti zdravljenje z inzulinom, kot je ustrezno.

Motnje strjevanja krvi

Ob terapiji z L-asparaginazo so poročali o trombotičnih dogodkih in krvavitvah, vključno s trombozo sagitalnega sinusa in pljučno embolijo. Ob trombotičnem zapletu ali krvavitvi je treba začasno prekiniti zdravljenje z zdravilom Enrylaze, dokler simptomi ne izzvenijo; po tem se lahko zdravljenje z zdravilom Enrylaze nadaljuje.

Hepatotoksičnost

Terapija, ki vključuje zdravilo Enrylaze, lahko povzroči hepatotoksičnost, kot so poročali med kliničnimi preskušnji (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih je treba spremljati znake in simptome hepatotoksičnosti. Pred zdravljenjem z zdravilom Enrylaze je treba spremljati ravni bilirubina in transaminaz, med zdravljenjem pa jih je treba spremljati, kot je klinično zahtevano. V primeru hude toksičnosti za jetra je treba ukiniti zdravljenje z zdravilom Enrylaze in zagotoviti podporno oskrbo.

Nevrotoksičnost

Med zdravljenjem z asparaginazo lahko pride do toksičnosti za centralni živčni sistem (CŽS), vključno z encefalopatijo, epileptičnimi napadi in depresijo CŽS ter posteriornim reverzibilnim encefalopatičnim sindromom (posterior reversible encephalopathy syndrome – PRES).

Med zdravljenjem s katero koli asparaginazo lahko pride do redkega pojava PRES. Sindrom je na posnetkih magnetne resonance (MRI) mogoče prepoznati kot značilno reverzibilno lezijo/edem (od nekaj dni do mesecev), primarno v posteriornem predelu možganov. Simptomi PRES v glavnem vključujejo povišan krvni tlak, epileptične napade, glavobole, spremembe v duševnem stanju in akutno okvaro vida (primarno kortikalno slepoto ali homonimno hemianopsijo).

Ni jasno, ali PRES povzroča asparaginaza, sočasno zdravljenje ali obstoječe bolezni. PRES se zdravi simptomatsko, vključno z ukrepi za zdravljenje epileptičnih napadov. Morda bo potrebna ukinitvev dajanja ali zmanjšanje odmerka sočasno danih imunosupresivnih zdravil. Posvetovati se je treba s strokovnjakom.

Kontracepcija

Med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze in 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enrylaze je treba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enrylaze morajo ženske opraviti test nosečnosti. Ker posredne interakcije med oralnimi kontraceptivi in zdravilom Enrylaze ni mogoče izključiti, morajo bolnice v rodni dobi med zdravljenjem uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo (glejte poglavje 4.6).

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.

Splošno

Pri dajanju asparaginaze je treba upoštevati možnost medsebojnega delovanja z zdravili, na katerih farmakokinetiko ali farmakodinamiko vplivajo spremembe v delovanju jeter ali ravni proteinov v

plazmi, ki jih sproži asparaginaza. Asparaginaza lahko prek učinka na delovanje jeter poveča toksičnost drugih zdravil.

Vinkristin

Dajanje asparaginaze skupaj z vinkristinom ali neposredno pred njim je lahko povezano s povečano toksičnostjo vinkristina. Asparaginaza zavira jetrni očistek vinkristina.

Metotreksat, citarabin

Predklinični podatki kažejo, da predhodno ali sočasno dajanje L-asparaginaze oslabi učinek metotreksata in citarabina. Dajanje L-asparaginaze po dajanju metotreksata ali citarabina povzroči sinergistični učinek. Vseeno pa klinični učinek dajanja L-asparaginaze, ki je odvisen od zaporedja, na učinkovitost metotreksata in citarabina ni znan.

Glukokortikoidi

Dajanje asparaginaze z glukokortikoidi ali neposredno pred njimi (npr. prednizon) lahko spremeni parametre koagulacije, kot je zmanjšanje ravni fibrinogena in antitrombina III.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija za moške in ženske

Med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze s kemoterapijo morajo moški in ženske uporabljati učinkovito kontracepcijo. Časovno obdobje po zdravljenju z asparaginazo, ko bi bila zanositev ali zaploditev otroka varna, ni znano, zato morajo moški in ženske najmanj 3 mesece po prenehanju zdravljenja uporabljati učinkovito kontracepcijo. Ker posredne interakcije med oralnimi kontraceptivi in zdravilom Enrylaze ni mogoče izključiti, morajo bolnice v rodni dobi med zdravljenjem uporabljati učinkovito nehormonsko kontracepcijo (glejte poglavje 4.4).

Nosečnost

Podatkov o uporabi rekombinantne krizantaspaze pri nosečnicah ni. Glede na študije z L-asparaginazo iz bakterije *Erwinia chrysanthemi* pri brejih živalih lahko rekombinantna krizantaspaza škoduje zarodku in plodu, kadar se daje nosečnici (glejte poglavje 5.3).

Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Enrylaze morajo ženske v rodni dobi opraviti test nosečnosti. Zdravilo Enrylaze se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje in upravičuje možna tveganja za plod. Če se zdravilo uporablja med nosečnostjo ali če bolnica med prejemanjem zdravila Enrylaze zanosi, jo je treba obvestiti o možnih nevarnostih za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se rekombinantna krizantaspaza izloča v materino mleko. Zaradi morebitnih resnih neželenih učinkov pri dojenih novorojenčkih/otročih je treba materam med trajanjem zdravljenja z zdravilom Enrylaze in dva tedna po zadnjem odmerku odsvetovati dojenje.

Plodnost

Podatkov o vplivu rekombinantne krizantaspaze na plodnost pri ljudeh ni. V študiji plodnosti in zgodnjega embrionalnega razvoja pri podganah s krizantaspazo iz bakterije *Erwinia chrysanthemi* ni bilo vpliva na žensko ali moško plodnost (mejne vrednosti izpostavljenosti pri človeku < 1) (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Enrylaze ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Vpliv temelji na neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo med zdravljenjem (glejte poglavje 4.8).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Resni neželeni učinki so se pojavili pri 59 % bolnikov, ki so v kliničnem preskušanju prejeli

zdravilo Enrylaze. Najpogostejši resni neželeni učinki so bili febrilna nevtropenija (29 %), pireksija (10 %), bruhanje (8 %), sepsa (7 %), preobčutljivostna reakcija na zdravilo (6 %), navzea (6 %) in pankreatitis (5 %).

Najpogostejši neželeni učinki so bili anemija (52 %), bruhanje (49 %), trombocitopenija (42 %), nevtropenija (41 %), navzea (38 %), febrilna nevtropenija (32 %), utrujenost (32 %), pireksija (32 %), zmanjšan apetit (29 %), povečana raven transaminaze (29 %), bolečine v trebuhu (27 %), zmanjšanje števila belih krvnih celic (27 %), glavobol (25 %), driska (22 %), in zmanjšanje števila limfocitov (20 %).

Seznam neželenih učinkih v obliki preglednice

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnem preskušanju, so navedeni v preglednici 1 glede na organski sistem in pogostnost. Zaznana pogostnost velja za bolnike (n = 228), ki so prejeli 6 odmerkov zdravila Enrylaze, skupaj s kombiniranim kemoterapevtskim režimom. Nekateri spodaj navedeni neželeni učinki, kot so reakcije zaradi supresije kostnega mozga in vnetja, so povezani s kombiniranim kemoterapevtskim režimom, pri čemer vloga zdravila Enrylaze kot dodatnega dejavnika ni znana. V posameznih primerih so k neželenim učinkom morda prispevala druga zdravila v režimu.

Pogostnost je opredeljena kot: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$); neznan pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V vsaki skupini pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 1: Neželeni učinki pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Enrylaze sočasno s kombinirano kemoterapijo (študija JZP458-201)

Organski sistem	Pogostnost	Neželeni učinki
Infekcijske in parazitske bolezni	pogosti	sepsa
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	zelo pogosti	anemija, trombocitopenija, nevtropenija, febrilna nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	zelo pogosti	preobčutljivost na zdravilo
	pogosti	anafilaktična reakcija, preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	zelo pogosti	zmanjšan apetit, hiperglikemija, hipoalbuminemija
	pogosti	hipertrigliceridemija, hipoglikemija, hiperamonemija
Psihiatrične motnje	zelo pogosti	anksioznost
	pogosti	razdražljivost
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
	občasni	tromboza zgornjega sagitalnega sinusa
Žilne bolezni	pogosti	hipotenzija
	občasni	tromboza jugularne vene, globoka venska tromboza
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	pogosti	pljučna embolija
Bolezni prebavil	zelo pogosti	bruhanje, navzea, bolečine v trebuhu, driska
	pogosti	pankreatitis
Bolezni kože in podkožja	pogosti	makulopapulozni izpuščaj, pruritus, izpuščaj, urtikarija, eritematozni izpuščaj

Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	zelo pogosti	bolečine v okončinah
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	zelo pogosti	utrujenost, pireksija
	pogosti	bolečina na mestu injiciranja, reakcija na mestu injiciranja
Preiskave	zelo pogosti	povečane ravni transaminaz, zmanjšano število levkocitov, zmanjšano število limfocitov, zmanjšana telesna masa, povečana raven bilirubina v krvi
	pogosti	povečana raven kreatinina v krvi, podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, zmanjšana raven fibrinogena v krvi, zmanjšana raven antitrombina III
Poškodbe, zastrupitve in zapleti pri posegih	zelo pogosti	kontuzija
	pogosti	reakcije, povezane z infuzijo

Opis izbranih neželenih učinkov

Preobčutljivost

V kliničnem preskušanju zdravila Enrylaze so med neželenimi učinki poročali o preobčutljivostnih reakcijah. Pojavnost preobčutljivosti na zdravilo je bila 11 %, pri čemer je pri 8 % bolnikov potekala v hudi obliki. Pojavnost anafilaktične reakcije je bila 2 %, pri čemer je pri vseh bolnikih potekala v hudi obliki. Skupno so bile preobčutljivostne reakcije pogosteje opažene pri bolnikih, ki so zdravilo Enrylaze prejeli intravensko. Pogostnost preobčutljivostnih reakcij, ki so vodile do ukinitve zdravljenja, je bila 10 % (glejte poglavje 4.4).

Pankreatitis

Med kliničnim preskušanjem zdravila Enrylaze so poročali o pankreatitisu, vključno s smrtno nevarnimi primeri. Pojavnost pankreatitisa je bila 7 %; pojavnost resnih dogodkov pankreatitisa je bila 5 %; pojavnost smrtno nevarne oblike pankreatitisa je bila 1 %. Pri enem bolniku se je po akutnem pankreatitisu razvila psevdocista, ki je izzvenela brez posledic. V študiji JZP458-201 je bila pogostnost pankreatitisa, ki je vodil do ukinitve zdravljenja, 5 % (glejte poglavje 4.4).

Odrasli in druge posebne populacije

Čeprav varnostnega profila za odrasle, starejše od 25 let, niso preučevali, so pri odraslih z akutno limfoblastno levkemijo, ki so prejeli druge asparaginaze, o nekaterih neželenih učinkih, kot so hepatotoksičnost, tromboza in pankreatitis, poročali pogosteje kot pri pediatričnih bolnikih.

Imunogenost

Poročali so, da med krizantaspazo in drugimi asparaginazami, pridobljenimi iz bakterije *E. coli*, ne prihaja do navzkrižne reaktivnosti ali prihaja do manjše navzkrižne reaktivnosti.

Kot pri vseh terapevtskih proteinih obstaja možnost za imunogenost. Preskusi imunogenosti so zelo odvisni od občutljivosti in specifičnosti preskusa, nanje pa lahko vpliva več dejavnikov, kot so metodologija preskusa, ravnanje z vzorci, čas jemanja vzorcev, sočasno zdravljenje in osnovna bolezen. Iz teh razlogov je primerjava pojavnosti protiteles proti zdravilu Enrylaze s pojavnostjo protiteles proti drugimi zdravili lahko zavajajoča.

Analiza bolnikov, ki so zdravilo Enrylaze prejeli z intramuskularnim injiciranjem (n = 167) ali intravenskim infundiranjem (n = 61), je pokazala, da je bilo 116 od 228 (51 %) bolnikov pozitivnih na protitelesa proti zdravilu Enrylaze, od teh jih je bilo 8 (7 %) na protitelesa proti zdravilu pozitivnih pred 1. odmerkom.

Pri skupno 23 (20 %) bolnikih, ki so imeli protitelesa proti zdravilu, je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, od teh jih je 6 (5 %) imelo nevtralizirajoča protitelesa. Pri bolnikih, negativnih na protitelesa proti zdravilu, je pri 7 od 112 (6 %) prišlo do preobčutljivostne reakcije.

Med zdravljenjem je 73 (63 %) bolnikov vsaj enkrat postalo negativnih na protitelesa proti zdravilu.

Intravenska infuzija

- Za skupno 34 (56 %) bolnikov se je ugotovilo, da so pozitivni na protitelesa proti zdravilu.
- En bolnik je bil na protitelesa proti zdravilu pozitiven pred 1. odmerkom.
- Pri 33 bolnikih so protitelesa proti zdravilu Enrylaze nastala po dajanju zdravila Enrylaze. 18 od teh bolnikov je med študijo vsaj enkrat naknadno postalo negativnih na protitelesa proti zdravilu.
- Pri 12 (35 %) je med študijo prišlo do preobčutljivostnih reakcij, od teh bolnikov sta 2 imela nevtralizirajoča protitelesa. Pri bolnikih, negativnih na protitelesa proti zdravilu, je pri 4 od 27 (15 %) prišlo do preobčutljivostne reakcije.

Intramuskularna injekcija

- Za skupno 82 (49 %) bolnikov se je ugotovilo, da so pozitivni na protitelesa proti zdravilu.
- 7 bolnikov je bilo na protitelesa proti zdravilu pozitivnih pred 1. odmerkom.
- Pri 75 bolnikih so protitelesa proti zdravilu Enrylaze nastala po dajanju zdravila Enrylaze. 55 od teh bolnikov je med študijo vsaj enkrat naknadno postalo negativnih na protitelesa proti zdravilu.
- Pri 11 (13 %) bolnikih je prišlo do preobčutljivostnih reakcij, od teh bolnikov so 4 imeli nevtralizirajoča protitelesa. Pri bolnikih, negativnih na protitelesa proti zdravilu, je pri 7 od 85 (8 %) prišlo do preobčutljivostne reakcije.

Ni videti, da bi bila prisotnost protiteles proti zdravilu v korelaciji s pojavom preobčutljivostnih reakcij. Ravni aktivnosti asparaginaze v serumu se pri zadevnih bolnikih, pozitivnih na protitelesa proti zdravilu, niso spremenile, saj so njihove ravni aktivnosti asparaginaze v serumu ostale pri vrednosti $\geq 0,1$ enote/ml na vseh razpoložljivih časovnih točkah po 48 in 72 urah v 1. ciklu zdravljenja. Vpliva na farmakokinetiko zdravila Enrylaze niso opazili, za stanje protiteles proti zdravilu pa je bilo ugotovljeno, da ni pomemben dejavnik pri populacijski farmakokinetični analizi.

Pediatrična populacija

Večina bolnikov v študiji JZP458-201 je bilo otrok, mlajših od 18 let (197/228 (86 %)), zato primerjava pogostnosti in resnosti neželenih učinkov z drugimi starostnimi skupinami ni primerna.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Poročali niso o nobenem primeru prevelikega odmerjanja zdravila Enrylaze s kliničnimi simptomi in ni posebnega antidota. Zdravljenje je simptomatsko in podporno.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, oznaka ATC: L01XX02.

Mehanizem delovanja

Asparaginaza je encim, ki katalizira pretvorbo aminokislina L-asparagin v L-asparaginsko kislino in amonijak. Farmakološki učinek zdravila Enrylaze temelji na uničenju levkemičnih celic zaradi izčrpanja asparagina v plazmi. Levkemične celice z nizkim izražanjem asparaginske sintetaze imajo

zmanjšano možnost sintetizacije asparagina, zato so za preživetje odvisne od eksogenega vira asparagina.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost zdravila Enrylaze so preučevali v kliničnih preskušanjih, odprtem, dvodelnem, večkohortnem, multicentričnem kombiniranem kemoterapevtskem preskušanju, v katerem se je zdravilo 228 odraslih in pediatričnih bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo ali limfoblastnim limfomom, pri katerih je prišlo do preobčutljivosti na dolgodelujoče asparaginaze, pridobljene iz bakterije *E. coli*. Mediana starosti bolnikov je bila 10 let (razpon od 1 do 25 let).

Predhodna zdravljenja z dolgodelujočo asparaginazo, pridobljeno iz bakterije *E. coli*, so vključevala pegasparagazo za vse bolnike, razen za enega, ki je prejemal drugo vrsto asparaginaze, pridobljeno iz bakterije *E. coli*. V študiji JZP458-201 je pri 190 (83 %) bolnikih prišlo do preobčutljivosti (stopnje ≥ 3) na dolgodelujoče asparaginaze, pridobljene iz bakterije *E. coli*, pri 15 (7 %) bolnikih je prišlo do tihe inaktivacije, pri 23 (10 %) bolnikih pa do alergijske reakcije z inaktivacijo. Število prejetih ciklov zdravljenja z zdravilom Enrylaze je bilo od 1 do 15.

Bolniki so prejeli 6 odmerkov zdravila Enrylaze bodisi intramuskularno 25 mg/m² ali 37,5 mg/m² trikrat na teden (ponedeljek, sredo, petek) bodisi 25 mg/m² v ponedeljek in sredo ter nato 50 mg/m² v petek z intravenskim infundiranjem ali intramuskularnim injiciranjem kot nadomestilo za vsak odmerek asparaginaze, pridobljene iz bakterije *E. coli*, ki je ostal v bolnikovem načrtu zdravljenja.

Določanje učinkovitosti je temeljilo na ugotovljeni doseženi in vzdrževani najnižji vrednosti ravni aktivnosti asparaginaze v serumu $\geq 0,1$ enote/ml. Pokazalo se je, da je najnižja raven aktivnosti asparaginaze v serumu $\geq 0,1$ enote/ml korelirala z deplecijo asparagina, kar predvideva klinično učinkovitost (glejte poglavje 5.2).

Najnižje vrednosti ravni aktivnosti asparaginaze v serumu, opažene med kliničnimi preskušnji za indicirane razporede dajanja odmerkov, so predstavljene v preglednici 2.

Preglednica 2: Najnižje vrednosti ravni aktivnosti asparaginaze v serumu $\geq 0,1$ enote/ml, opažene med kliničnimi preskušnji

Časovna točka	Intramuskularno 25 (PS), 50 (Pe) mg/m ²	Intravensko 25 (PS), 50 (Pe) mg/m ²
Zadnjih 48 ur	95,9 % [90,4 %; 100,0 %]	89,8 % [82,1 %; 97,5 %]
Zadnjih 72 ur	89,8 % [81,3 %; 98,3 %]	40,0 % [26,4 %; 53,6 %]

PS = ponedeljek, sredo

PSPe = ponedeljek, sredo, petek

Drugi priporočeni razporede dajanja odmerka temeljijo na interpolaciji iz farmakokinetike in stopnjah odziva, opaženih pri zelo podobnih preučevanih režimih.

Pediatrična populacija

Pri verjetnosti doseganja terapevtske najnižje vrednosti ravni aktivnosti asparaginaze v serumu $\geq 0,1$ enote/ml glede na starost (od 1 meseca do 39 let) po predlaganih režimih odmerjanja glede na površino telesa se ne pričakuje klinično pomembna razlika.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Farmakokinetika zdravila Enrylaze je bila določena glede na aktivnost asparaginaze v serumu. Bolniki so prejeli 6 odmerkov zdravila Enrylaze, in sicer različna odmerka, dana intramuskularno, v ponedeljek, sredo in petek, ali odmerek 25 mg/m², dan intramuskularno ali intravensko, v ponedeljek in sredo ter 50 mg/m² v petek kot nadomestilo za vsak odmerek dolgodelujoče asparaginaze,

pridobljene iz bakterije *E. coli*, ki je ostal v bolnikovem prvotnem načrtu zdravljenja. Pri rekombinantni krizantaspazi se najvišje vrednosti aktivnosti asparaginaze v serumu (C_{max}) in vrednosti površine pod krivuljo (AUC) aktivnosti asparaginaze v serumu glede na čas zvišujejo približno sorazmerno glede na odmerek od 12,5 do 50 mg/m². V preglednici 3 so povzete najnižje ravni SAA po 48 urah ($C_{najn.,48}$) ali 72 urah ($C_{najn.,72}$) po zadnjem odmerku za rekombinantno krizantaspazo.

Preglednica 3: Farmakokinetični parametri zdravila Enrylaze glede na aktivnost asparaginaze v serumu

Farmakokinetični parameter ^a	Sredina (95-% IZ) po zadnjem odmerku			
	25, 25, 50 mg/m ² ponedeljek, sreda, petek		25, 25, 50 mg/m ² ponedeljek, sreda, petek	
	Intramuskularno		Intravensko	
$C_{najn.,48}$ (enota/ml)	N = 49	0,66 (0,54–0,77)	N = 59	0,25 (0,20–0,29)
$C_{najn.,72}$ (enota/ml)	N = 49	0,47 (0,35–0,59)	N = 50	0,10 (0,07–0,13)

^a: $C_{najn.,48}$: najnižja raven SAA po 48 urah po zadnjem odmerku 25 mg/m² v ciklu 1; $C_{najn.,72}$: najnižja raven SAA po 72 urah po zadnjem odmerku 50 mg/m² v ciklu 1.

Absorpcija

Mediana vrednosti T_{max} rekombinantne krizantaspaze je 16 ur po intramuskularnem dajanju. Srednja absolutna biorazpoložljivost za intramuskularno dajanje je 38 %.

Porazdelitev

Po intravenskem dajanju je geometrična sredina (% CV) volumna porazdelitve rekombinantne krizantaspaze 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformacija

Pričakuje se, da se rekombinantna krizantaspaza po katabolnih poteh presnovi v majhne peptide.

Izločanje

Po intravenskem dajanju je geometrična sredina (% CV) očistka rekombinantne krizantaspaze 0,14 l/h/m² (20 %).

Geometrična sredina (% CV) razpolovnega časa je 8,6 ure (13 %) po intravenskem dajanju in 18,8 ure (11 %) po intramuskularnem dajanju.

Posebne populacije

Okvara ledvic in jeter

Z zdravilom Enrylaze niso izvedli namenskih študij glede okvare ledvic ali jeter.

Med zdravljenjem prilagajanje odmerka pri bolnikih s skupno vrednostjo bilirubina ≤ 3-kratniku zgornje meje normalne vrednosti (upper limit of normal – ULN) ni potrebno; na voljo so omejeni podatki za zdravilo Enrylaze pri bolnikih s skupno vrednostjo bilirubina od > 3-kratnika do ≤ 10-kratnika ULN.

Prilagajanje odmerka pri bolnikih z obstoječo blago ali zmerno okvaro jeter (skupna vrednost bilirubina > 1–3-kratnika vrednosti ULN ali vrednosti AST > ULN) ni potrebno. Pri bolnikih z obstoječo hudo okvaro jeter ni zadostnih podatkov, ki bi podprli priporočilo odmerka. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic ni zadostnih podatkov, ki bi podprli priporočilo odmerka.

Starost, telesna masa, površina telesa in spol

Pri farmakokinetiki zdravila Enrylaze po prilagajanju odmerka glede na površino telesa ni bilo klinično pomembnih razlik glede na telesno maso (9–131 kg) ali spol (n = 138 moških; n = 88 žensk).

Volumen porazdelitve in očistek rekombinantne krizantaspaze se povečujeta z višanjem vrednosti površine telesa (0,44–2,53 m²).

Starost vpliva na konstanto hitrosti absorpcije, pri čemer imajo mlajši udeleženci višjo konstantno vrednost hitrosti absorpcije, zaradi česar hitreje pride do vrednosti T_{max}.

Rasa

V primerjavi s povprečjem populacije (n = 226) so imeli temnopolti ali afroameriški bolniki (n = 24) za 25 % manjši očistek, kar lahko poveča izpostavljenost aktivnosti asparaginaze v serumu. Prilagajanje odmerka pri afroameriški populaciji ni potrebno. Med bolniki hispanškega porekla (n = 73) in ostalimi (n = 139) pri očistku ni bilo klinično pomembnih razlik.

Nevtalizirajoča protitelesa

Kot pri drugih zdravilih z asparaginazo so pri ponavljajočih se odmerkih opazili razvoj specifičnih nevtalizirajočih protiteles.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študiji so rekombinantno krizantaspazo do 14 zaporednih dni intravensko dajali skupinam podgan. Neželeni učinki pri nezdravljenih živalih, značilni za asparaginaze, so bili opaženi pri izpostavljenostih, ki so bile 3,6-krat večje kot pri največji izpostavljenosti pri človeku.

Študij karcinogenosti, mutagenosti in škodljivih učinkov na razmnoževanje z zdravilom Enrylaze niso izvedli.

V študijah embriofetalnega razvoja, izvedenih pri podganah in kuncih, je L-asparaginaza iz bakterije *Erwinia chrysanthemi* pri izpostavljenostih, manjših od klinično opazovanih (meja izpostavljenosti < 1), povzročila maternalno toksičnost, večjo resorpcijo, izgubo po vgnežditvi, embriofetalno toksičnost in/ali večje anomalije.

V študijah plodnosti ter prenatalnega in postnatalnega razvoja pri podganah, ki so bile izvedene z L-asparaginazo iz bakterije *Erwinia chrysanthemi*, ni bilo neželenih učinkov na plodnost ali razvoj, vendar so bile izpostavljenosti manjše od klinično opazovanih (meja izpostavljenosti < 1).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Trehaloza dihidrat
Natrijev klorid
Natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-ja)
Dinatrijev fosfat
Natrijev dihidrogenfosfat monohidrat
Polisorbat 80
Voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

V odsotnosti študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6. To vključuje infundiranje drugih zdravil po isti infuzijski cevki, kot se uporablja za zdravilo Enrylaze.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

3 leta

Podatki o stabilnosti med uporabo

Z mikrobiološkega vidika je treba zdravilo uporabiti takoj, razen če način odpiranja/redčenja izključuje tveganje za mikrobo kontaminacijo. Če se zdravilo ne uporabi takoj, je za čas shranjevanja in pogoje med uporabo odgovoren uporabnik.

Priprava za intramuskularno dajanje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo pri pripravi za intramuskularno dajanje v polipropilenski brizgi je dokazana za do 8 ur pri sobni temperaturi (15 °C–25 °C) ali 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C).

Priprava za intravensko dajanje

Kemijska in fizikalna stabilnost med uporabo pri pripravi za intravensko dajanje je dokazana za do 12 ur pri sobni temperaturi (15 °C–25 °C) ali 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C). Časa shranjevanja se začeta od odvzema potrebnega volumna iz neodprtih vial. Čas shranjevanja v vrečki za intravensko uporabo z notranjo prevleko iz polietilena vključuje 2-urno dajanje (glejte poglavje 6.6).

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C) v pokončnem položaju.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta obojnine in vsebina

2-ml prozorna viala iz borosilikatnega stekla vrste 1, zatesnjena z butilnim gumijastim zamaškom ter aluminijasto tesnilno zaporko in vijoličnim plastičnim pokrovčkom.

Pakiranje: 3 viala.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in rokovanje z zdravilom

Varnostni ukrepi

Kompatibilnost je dokazana z naslednjimi materiali. Drugih materialov niso preučevali.

- Brizge iz polipropilena
- Kompleti za intravensko infundiranje, izdelani iz PVC-ja, poliolefina, poliamida in etilen vinil acetata

Navodila za pripravo

- Glede na površino bolnikovega telesa določite odmerjanje in število vial z zdravilom Enrylaze, kot je navedeno v poglavju 4.2. Za poln odmerek je morda potrebna več kot ena viala
- Iz hladilnika vzemite ustrezno število vial z zdravilom Enrylaze
 - Vial ne stresajte
 - Vsako vialo je treba pregledati in preveriti, ali vsebuje delce. Če opazite delce in/ali tekočina v viali ni bistra, viala ne smete uporabiti
- V brizgo povlecite potreben volumen zdravila Enrylaze

Nadaljnji koraki za pripravo za intravensko infundiranje

- Pripravljeni odmerek zdravila Enrylaze v brizgi je treba razredčiti še v vrečki za infuzijo, v kateri je 100 ml raztopine 9 mg/ml (0,9 %) natrijevega klorida za injiciranje

- Pripravljeni odmerek za intravensko infundiranje mora biti bistra tekočina brez vidnih delcev.
 - Če v pripravljenem odmerku za intravensko infundiranje opazite delce, raztopine ne smete uporabiti
 - Začetek omenjenega shranjevanja se začne od odvzema potrebnega volumna iz vial (glejte poglavje 6.3)
 - Ta 12- ali 24-urni čas shranjevanja vključuje priporočeno 2-urno infundiranje

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/23/1747/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve:

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC BIOLOŠKE UČINKOVINE IN PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca biološke učinkovine

AGC Biologics, Inc. (uradno ime CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Danska

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irski

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje
rekombinantna krizantaspaza

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 0,5 ml raztopine z 10 mg rekombinantne krizantaspaze.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Trehaloza dihidrat, natrijev klorid, natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-ja), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, polisorbit 80 in voda za injekcije.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje/infundiranje
3 viale

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
Za intravensko in intramuskularno uporabo.
Ne stresajte.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Ne zamrzujte.
Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.
Shranjujte v pokončnem položaju.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/23/1747/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

VIALA

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injiciranje/infundiranje
rekombinantna krizantaspaza
i.v. ali i.m. i.v./i.m.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Enrylaze 10 mg/0,5 ml raztopina za injiciranje/infundiranje rekombinantna krizantaspaza

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom prejemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Enrylaze in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Enrylaze
3. Kako se zdravilo Enrylaze daje
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Enrylaze
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Enrylaze in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Enrylaze vsebuje učinkovino rekombinantno krizantaspazo. Je zdravilo, ki se skupaj z drugimi zdravili uporablja za zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) in limfoblastnega limfoma (LBL). Zdravilo Enrylaze se lahko da bolnikom od 1 meseca starosti dalje.

Zdravilo Enrylaze vsebuje protein, izdelan v laboratoriju s tehnologijo rekombinantne DNA. Ta protein deluje tako, da zmanjša količino proteina, imenovanega asparagin. Ta protein rakave celice akutne limfoblastne levkemije in limfoblastnega limfoma potrebujejo za preživetje.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Enrylaze

Zdravila Enrylaze ne smete prejeti

- če imate hudo alergijsko reakcijo na zdravilo Enrylaze;
- če imate alergijsko reakcijo na katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate trenutno hudo vnetje trebušne slinavke (pankreatitis);
- če ste imeli po terapiji z asparaginazo hudo vnetje trebušne slinavke;
- če ste imeli po terapiji z asparaginazo resne težave s krvnimi strdki;
- če ste imeli po terapiji z asparaginazo resne težave s krvavitvami.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom prejemanja zdravila Enrylaze se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze se lahko pojavijo naslednje težave:

- resna alergijska reakcija, ki je lahko življenjsko nevarna. V bolnišnici bodo zagotovili, da so pripravljeni za obravnavo vseh alergijskih reakcij, do katerih lahko pride med zdravljenjem;

- vnetje trebušne slinavke. Neugodje ali bolečina v predelu trebuha ali hrbta sta lahko znak pankreatitisa in morate o njiju takoj poročati svojemu zdravniku;
- spremembe sposobnosti telesa za uravnavanje ravni sladkorja v krvi. Med zdravljenjem mora vaš zdravnik spremljati ravni glukoze in, če je ustrezno, zagotoviti inzulin;
- neobičajna krvavitev ali krvni strdki. Če se pri vas pojavi katera koli od omenjenih dveh težav, bo vaš zdravnik zdravljenje zaustavil, dokler težava ne izzveni;
- težave z jetri. Vaš zdravnik vas bo spremljal in prepoznal vaše morebitne težave z jetri ter vas ustrezno zdravil;
- škodljivi učinki na osrednji živčni sistem, kot so epileptični napadi in okvarjeno delovanje živčevja. Prav tako so lahko v primerih sindroma posteriozne reverzibilne encefalopatije (katerega značilnosti so glavobol, zmedenost, epileptični napadi in izguba vida) potrebna zdravila za zmanjšanje krvnega tlaka, v primeru epileptičnih napadov pa zdravljenje s protiepileptičnimi zdravili.

Spremljanje med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze

Spremljanje med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze in po njem bo usmerjeno na opazovanje:

- alergijskih reakcij,
- delovanja trebušne slinavke in jeter,
- ravni sladkorja v krvi.

Druga zdravila in zdravilo Enrylaze

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Še zlasti zdravnika ali farmacevta obvestite, če ste prejeli ali prejimate:

- metotreksat ali citarabin, ki se uporabljata za zdravljenje raka. Uporaba teh zdravil neposredno pred uporabo zdravila Enrylaze lahko poveča njun učinek;
- vinkristin, ki se uporablja za zdravljenje raka. Uporaba vinkristina z zdravilom Enrylaze lahko poveča škodljivost vinkristina;
- glukokortikoide, ki se uporabljajo kot protivnetna zdravila. Uporaba teh zdravil neposredno pred uporabo zdravila Enrylaze lahko poveča nastanek krvnih strdkov.

Nosečnost

Zdravilo Enrylaze se ne sme uporabljati med nosečnostjo, ženske pa morajo pred začetkom zdravljenja preveriti, da niso noseče. Če ste noseči ali menite, da bi lahko bili noseči, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden prejmete to zdravilo.

Dojenje

Med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze in dva tedna po njem ne smete dojiti, saj obstaja tveganje za otroka, ki se doji.

Načrtovanje družine

Med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze in 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Enrylaze morajo tako moški kot ženske uporabljati učinkovito kontracepcijo in preprečiti zanositev. Uporaba hormonskih kontraceptivov ni priporočljiva za ženske med zdravljenjem z zdravilom Enrylaze.

Ženske morajo pred začetkom zdravljenja opraviti test nosečnosti.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Enrylaze lahko povzroča siljenje na bruhanje in glavobol. To lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev.

Zdravilo Enrylaze vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na enoto odmerka, kar v bistvu pomeni »brez natrija«.

3. Kako se zdravilo Enrylaze daje

Vaš zdravnik bo določil, kakšen odmerek boste prejeli in ali ga boste prejeli prek infuzije v veno ali kot injekcijo v mišico. Pred začetkom prejetja zdravila vam lahko dajo tudi druga zdravila, kot so paracetamol ter zaviralci receptorjev H1 in H2.

Odmerek in način dajanja sta odvisna od vaše bolezni, površine telesa in odziva na zdravljenje.

Če zdravilo Enrylaze prejemate v veno, bo dajanje trajalo 2 uri. Če zdravilo Enrylaze prejemate v mišico, se lahko uporabi več mest za injiciranje.

Če menite, da ste prejeli večji odmerek zdravila Enrylaze, kot bi smeli

Če imate glede tega kakršne koli skrbi, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali katerega koli zdravstvenega delavca.

Če menite, da ste pozabili vzeti odmerek zdravila Enrylaze

Če imate glede tega kakršne koli skrbi, se takoj obrnite na svojega zdravnika ali katerega koli zdravstvenega delavca.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Enrylaze, so poročali o naslednjih neželenih učinkih.

Resni neželeni učinki

Takoj obvestite svojega zdravnika, če opazite:

simptome resne alergijske reakcije, vključno z oteklostjo obraza, zasoplostjo, simptomi, podobnimi senenemu nahodu, izpuščajem, mraženjem, piskanjem v pljučih, rdečico, bruhanjem, visokim ali nizkim krvnim tlakom. V hudih primerih lahko pride tudi do anafilaksije (nenadne hude alergijske reakcije z oteženim dihanjem, oteklostjo, omotico, hitrim srčnim utripom, potenjem in izgubo zavesti).

Simptomi krvnih strdkov, vključno v krvnih žilah v pljučih, ki se lahko kažejo kot nenadna zasoplost, bolečine v prsnem košu ali izkašljevanje krvi, in v krvnih žilah v možganih, ki se lahko kažejo s simptomi, kot je oslabeledost/otrplost, epileptični napad, težave pri govoru ali hud glavobol.

Simptomi pankreatitisa, vključno z bolečinami v trebuhu, slabostjo, bruhanjem, bolečinami v hrbtu ali izgubo apetita.

Drugi neželeni učinki

Če opazite katerega od teh neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom:

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- alergijska reakcija, vključno z izpuščajem, srbečico in koprivnico,
- vnetja,
- nizke ravni rdečih krvnih celic (anemija),
- nizke ravni trombocitov v krvi (trombocitopenija),
- nizke ravni belih krvnih celic (zmanjšanje števila belih krvnih celic),
- nizke ravni nevtrofilcev, vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (nevtropenija),
- nizke ravni belih krvnih celic (nevtrofilcev) s povišano telesno temperaturo zaradi okužbe (febrilna nevtropenija),
- nizke ravni limfocitov, vrste belih krvnih celic, ki se borijo proti okužbam (zmanjšanje števila limfocitov),
- bolečina v trebuhu (abdominalna bolečina),
- driska,
- slabost (navzea),

- bruhanje,
- utrujenost,
- vročina (pireksija),
- visoka raven sladkorja v krvi (hiperglikemija),
- bolečina v okončinah,
- izguba telesne mase (zmanjšana telesna masa),
- glavobol,
- zmanjšan apetit,
- nenormalni rezultati jetrnih testov (povečana raven transaminaze, povečana raven bilirubina v krvi),
- zmanjšana raven albumina (proteina v krvi) (hipoalbuminemija),
- anksioznost,
- modrice (kontuzija).

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- zastrupitev krvi (sepsa),
- nenadna huda alergijska reakcija z oteženim dihanjem, oteklostjo, omotico, hitrim srčnim utripom, potenjem in izgubo zavesti (anafilaktična reakcija),
- kožni izpuščaj s ploskimi, lisami spremenjene barve (makulami) in pordelimi buncicami (papilami) (makulopapulozni izpuščaj),
- kožni izpuščaj s pordelostjo in vnetjem (eritematozni izpuščaj),
- koprivnica (urtikarija),
- srbeča koža (pruritus),
- vnetje trebušne slinavke (pankreatitis),
- bolečina na mestu injiciranja,
- reakcija na mestu injiciranja,
- reakcije, povezane z infuzijo,
- nenormalne ravni faktorja strjevanja krvi (podaljšan aktivirani parcialni tromboplastinski čas, zmanjšana raven antitrombina III, zmanjšana raven fibrinogena v krvi),
- nenormalno delovanje ledvic (povečana raven kreatinina v krvi),
- nizka raven sladkorja v krvi (hipoglikemija),
- nizek krvni tlak (hipotenzija),
- krvni strdki, tudi v krvnih žilah v pljučih in možganih,
- razdražljivost,
- omotica.

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- krvni strdek v večji možganski žili (tromboza zgornjega sagitalnega sinusa),
- krvni strdek v vratni žili (tromboza jugularne vene),
- krvni strdek v žilah v okončinah (globoka venska tromboza).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Enrylaze

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Neodprte vialo shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C) v pokončnem položaju. Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Ko pripravite odmere v brizgi, se lahko zdravilo Enrylaze do 8 ur shranjuje na sobni temperaturi (15 °C–25 °C) ali 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C).

Po redčenju v vrečki za intravensko uporabo se lahko zdravilo Enrylaze do 12 ur shranjuje na sobni temperaturi (15 °C–25 °C) ali 24 ur v hladilniku (2 °C–8 °C), časa shranjevanja se začneta od odvzema raztopine iz neodprtih vial.

Ne uporabljajte tega zdravila, če v raztopini opazite delce.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Enrylaze

- Učinkovina je rekombinantna krizantaspaza. Ena viala vsebuje 10 mg rekombinantne krizantaspaze v 0,5-ml raztopini.
- Druge sestavine so trehaloza dihidrat, natrijev klorid (glejte poglavje 2 „Zdravilo Enrylaze vsebuje natrij“), natrijev hidroksid (za uravnavanje pH-ja), dinatrijev fosfat, natrijev dihidrogenfosfat monohidrat, polisorbato 80 in voda za injekcije.

Izgled zdravila Enrylaze in vsebina pakiranja

Zdravilo Enrylaze je prozorna do rahlo rumena raztopina za injiciranje/infundiranje, brez delcev.

Ena škatla vsebuje 3 steklene vialo, od katerih vsaka vsebuje 0,5 ml raztopine za injiciranje/infundiranje.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in proizvajalec

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irska
Tel: +353 1 968 1631
E-pošta: medinfo-int@jazzpharma.com

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne:

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

To navodilo za uporabo je na voljo v vseh uradnih jezikih EU/EGP na spletni strani Evropske agencije za zdravila.