ПРИЛОЖЕНИЕ I

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enrylaze 10 mg/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един флакон съдържа 0,5 ml разтвор на 10 mg рекомбинантна кризантаспаза (crisantaspase)*

Аминокиселинната последователност е идентична с нативната L-аспарагиназа от *Erwinia chrysanthemi* (известна също като кризантаспаза).

In vitro анализ на активността показва, че 1 mg рекомбинантна кризантаспаза се доближава до 1 000 U нативна кризантаспаза, което съответства на *in vivo* сравненията от клинични изпитвания. Чрез експозицията (C_{max}, концентрация на 48 часа и 72 часа и AUC) е доказано, че серумната активност на аспарагиназата (SAA) е сравнима за 25 mg/m^2 рекомбинантна кризантаспаза и 25 000 U/m^2 нативна кризантаспаза, когато се прилагат интравенозно или интрамускулно при здрави индивиди.

*рекомбинантна L-аспарагиназа от *Erwinia chrysanthemi*, произведена чрез рекомбинантна ДНК технология в *Pseudomonas fluorescens*.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен/инфузионен разтвор

Бистър до опалесциращ, безцветен до бледожълт разтвор с pH 7,0 ± 0,5 и осмолалитет: 290 – 350 mOsmol/kg.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Enrylaze е показан като компонент от полихимиотерапевтичен режим за лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и лимфобластен лимфом (ЛБЛ) при възрастни и педиатрични пациенти (1 месец и повече), които са развили свръхчувствителност или тихо инактивиране към аспарагиназа, получена от *E. coli*.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Enrylaze трябва да се предписва и прилага от лекари и здравни специалисти с опит в употребата на антинеопластични продукти. При прилагане на Enrylaze трябва да има на разположение подходящо оборудване за реанимация и други средства, необходими за лечение на анафилаксия.

Дозировка

Препоръчителната доза Enrylaze е:

- На всеки 48 часа
  - 25 mg/m^2 интрамускулно или интравенозно

или

- понеделник/сряда/петък
  - 25 mg/m^2 интрамускулно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 интрамускулно в петък; или
  - 25 mg/m^2 интравенозно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 интрамускулно в петък; или
  - 25 mg/m^2 интравенозно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 интравенозно в петък

Препоръчителна премедикация

Трябва да се обмисли премедикация на пациентите с парацетамол, H1-рецепторен блокер и H2-рецепторен блокер 30 – 60 минути преди въвеждане на Enrylaze, когато се прилага интравенозно, за да се намали рискът и тежестта на свързаната с инфузията реакция/реакция на свръхчувствителност.

Препоръчително наблюдение

Активността на аспарагиназата може да варира при отделните индивиди, затова най-ниската SAA трябва да се наблюдава. Когато се прилага на всеки 48 часа, трябва да се извърши измерване на най-ниската активност на аспарагиназата 48 часа след дозата. При прилагане по схема понеделник/сряда/петък най-ниската SAA трябва да се измери 72 часа след дозата в петък и преди прилагането на следващата доза в понеделник. Схемата или начинът на приложение трябва да се адаптира индивидуално (вж. точка 4.4).

Терапията може да се коригира допълнително според местните протоколи за лечение.

Дозата Enrylaze се прилага в mg/m^2, а не в единици/m^2, както при други аспарагиназни препарати. Enrylaze не е взаимозаменяем с други продукти, съдържащи кризантаспаза, за завършване на цикъл на лечение.

Специални популации

Чернодробно увреждане

Не се налага коригиране на дозата при пациенти, които развиват общ билирубин ≤3 пъти над горната граница на нормата (ГГН) по време на лечението.

Enrylaze трябва да се прекрати, ако общият билирубин по време на лечението е >3 пъти до ≤10 пъти над ГГН, лечението може да продължи след отшумяване на симптомите. В случай на тежко събитие (общ билирубин >10 пъти над ГГН) лечението трябва да бъде спряно и да не се прилага повторно (вж. точка 4.4).

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с предшестваща лека или умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до 3 пъти над ГГН или AST над ГГН). Няма достатъчно данни при пациенти с предшестваща тежка степен на чернодробно увреждане в подкрепа на препоръка за дозиране.

Бъбречно увреждане

Няма достатъчно данни за пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане в подкрепа на препоръка за дозиране.

Педиатрична популация

Не се налага коригиране на дозата при педиатрични пациенти.

Безопасността и ефикасността при деца на възраст под 1 месец все още не е установена.

Старческа възраст
Не се налага коригиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Начин на приложение
Enrylaze е за интрамускулно и/или интравенозно приложение.

При интрамускулно приложение ограничете обема на Enrylaze на едно място на инжектиране до 2 ml за пациенти с телесна повърхност (ТП) >0,5 m^2, за пациенти с ТП <0,5 m^2 ограничете обема до 1 ml. Ако обемът, който трябва да се приложи, е по-голям от упоменатите граници, използвайте няколко места за инжектиране.

При интравенозна инфузия е препоръчително дозата да се прилага в продължение на 2 часа.

За указания относно разреждането на лекарствения продукт преди интравенозно приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

- Анамнеза за тежки реакции на свръхчувствителност към активното вещество
- Свръхчувствителност към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1
- Тежък панкреатит
- Анамнеза за тежък панкреатит по време на предишна терапия с аспарагиназа
- Тежка тромбоза по време на предишна терапия с аспарагиназа
- Тежки хеморагични събития по време на предишна терапия с аспарагиназа

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Проследимост
За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Клинично наблюдение
Активност на аспарагиназата
SAA варира значително между пациентите, когато лечението се прилага интравенозно. Оптималното ниво на SAA е ≥0,1 U/ml; ако това не се спазва, схемата на прилагане трябва да се адаптира индивидуално. Когато се прилага интравенозно Enrylaze по схема понеделник/сряда/петък, най-ниските нива на SAA трябва да се измерват 72 часа след дозата в петък и преди следващото приложение в понеделник. Ако не се наблюдават нива на SAA ≥0,1 U/ml, трябва да се обмисли прилагане на Enrylaze интрамускулно или преминаване към 48-часов интервал на прилагане (интравенозно или интрамускулно). Ако нивата на SAA се проследяват на 48-часови интервали при интравенозно приложение на Enrylaze и не се наблюдават нива на SAA ≥0,1 U/ml, трябва да се обмисли интрамускулно приложение (вж. точка 4.2).

Реакции на свръхчувствителност
Реакции на свръхчувствителност степен 3 и 4 след употребата на Enrylaze са настъпили при пациенти по време на клинични проучвания (вж. точки 4.3 и 4.8). Реакции на свръхчувствителност могат да се появят по-често, когато лечението се прилага интравенозно, в сравнение с лечението с интрамускулно приложение.

Поради риска от сериозни алергични реакции, Enrylaze трябва да се прилага в среда с подходящо оборудване за реанимация и други средства, необходими за лечение на анафилаксия. Приложението на Enrylaze трябва да се прекрати при пациенти с тежки реакции на свръхчувствителност (вж. точка 4.3).

Панкреатит
Има съобщения за панкреатит при пациенти, лекувани с Enrylaze в клинични проучвания (вж. точка 4.8).

Пациенти със симптоми, съответстващи на панкреатит, трябва да се оценят, за да се постави диагноза.

Приложението на Enrylaze при пациенти, които развият некротизиращ или хеморагичен панкреатит, трябва да се прекрати.

В случай на повишаване на липазата или амилазата >2 пъти над ГГН или симптоматичен панкреатит, спрете приложението на Enrylaze, докато показателите влязат в норма и симптомите отшумят. След отзвучаване на панкреатита, лечението с Enrylaze може да бъде подновено.

Непоносимост към глюкоза
Има съобщения за случаи на непоносимост към глюкоза при пациенти, получавали Enrylaze в клинични проучвания (вж. точка 4.8). Нивата на глюкоза при пациентите трябва да се следят в началото и периодично по време на лечението. Ако е необходимо, трябва да се приложи инсулинова терапия при пациенти с хипергликемия.

Нарушения на кръвосъсирването
Има съобщения за случаи на тромбоза и кървене, включително тромбоза на сагитален синус и белодробна емболия при лечение с L-аспарагиназа. Лечението с Enrylaze трябва да се спре при тромботично или хеморагично събитие, докато симптомите отшумят. След отзвучаването им лечението с Enrylaze може да бъде подновено.

Хепатотоксичност
Терапията, включваща Enrylaze, може да причини хепатотоксичност, както се наблюдава по време на клинични проучвания (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на хепатотоксичност. Билирубинът и трансаминазите трябва да се проследяват преди лечението и съобразно клиничната необходимост по време на лечението с Enrylaze. В случай на тежка чернодробна токсичност лечението с Enrylaze трябва да се преустановви и да се осигури поддържащо лечение.

Невротоксичност
При всяка терапия с аспарагиназа може да възникне токсичност за централната нервна система (ЦНС), включително енцефалопатия, гърчове и депресия на ЦНС, както и синдром на постериорна обратима енцефалопатия (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES).

Рядко по време на лечение с аспарагиназа може да възникне PRES. При ядрено-магнитен резонанс (ЯМР) този синдром се характеризира с обратими (от няколко дни до месеци) лезии/оток, предимно в задната част на мозъка. По същество симптомите на PRES включват повишено кръвно налягане, гърчове, главоболие, промени в психичното състояние и остро зрително увреждане (предимно кортикална слепота или хомонимна хемианопсия).

Не е ясно дали PRES се причинява от аспарагиназа, от съпътстващо лечение, или от основните заболявания. PRES се лекува симптоматично, включително чрез мерки за лечение на всякакви

гърчове. Може да се наложи спиране или намаляване на дозата на съпътстващо прилаганите имуносупресивни лекарствени продукти. Трябва да се потърси експертен съвет.

Контрацепция
По време на лечението и в продължение на 3 месеца след получаване на последната доза Enrylaze трябва да се използва контрацепция. Жените трябва също така да се подложат на тест за бременност преди започване на терапия с Enrylaze. Тъй като не може да се изключи непряко взаимодействие между пероралните контрацептиви и Enrylaze, пациентите с детероден потенциал трябва да използват ефективни нехормонални контрацептивни методи, докато са подложени на лечение (вж. точка 4.6).

Съдържание на натрий
Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на доза, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията.

Общо
При прилагане на аспарагиназа трябва да се вземе предвид възможността за взаимодействия с лекарствени продукти, чиято фармакокинетика или фармакодинамика се повлиява от промени в чернодробната функция или в нивата на плазмените протеини, предизвикани от аспарагиназа. Аспарагиназа може да повиши токсичността на други лекарствени продукти посредством ефекта си върху чернодробната функция.

Винкристин
Приложението на аспарагиназа едновременно със или непосредствено преди приложението на винкристин може да е свързано с повишена токсичност на винкристин. Аспарагиназата инхибира чернодробния клирънс на винкристин.

Метотрексат, цитарабин
Неклиничните данни показват, че предшестващо или съпътстващото приложение на L-аспарагиназа засилва ефекта на метотрексат и цитарабин. Приложението на L-аспарагиназа след метотрексат или цитарабин има синергичен ефект. Въпреки това клиничният ефект на зависимо от последователността приложение на L-аспарагиназа върху ефикасността на метотрексат и цитарабин не е известен.

Глюкокортикоиди
Приложението на аспарагиназа със или непосредствено преди глюкокортикоиди (напр. преднизон) може да промени коагулационните параметри, като например намаляване на нивата на фибриноген и антитромбин III.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени
Мъжете и жените трябва да използват контрацепция по време на лечението с химиотерапия, съдържаща Enrylaze. Тъй като е неизвестен периодът от време след лечението с аспарагиназа, когато е безопасно да се забременее или да се роди дете, трябва да се използва ефективна контрацепция при мъже и жени най-малко 3 месеца след прекратяването му. Тъй като не може да се изключи непряко взаимодействие между пероралните контрацептиви и Enrylaze, пациентите с детероден потенциал трябва да използват ефективни нехормонални контрацептивни методи, докато са подложени на лечение (вж. точка 4.4).

Бременност
Няма достатъчно данни за употребата на рекомбинантна кризантаспаза при бременни жени. Въз основа на проучвания с L-аспарагиназа от *Erwinia chrysanthemi* при бременни животни рекомбинантната кризантаспаза може да причини увреждане на ембриона и фетуса, когато се прилага на бременна жена (вж. точка 5.3).

Жените с детероден потенциал трябва да се подложат на тест за бременност преди започване на Enrylaze. Enrylaze не трябва да се прилага по време на бременност, освен ако клиничното състояние на жената не изисква лечение и не оправдава потенциалния риск за плода. Ако лекарственият продукт се използва по време на бременност или ако пациентката забременее, докато получава Enrylaze, жената трябва да бъде информирана за потенциалната опасност за плода.

Кърмене
Не е известно дали рекомбинантната кризантаспаза се екскретира в кърмата. Поради възможността от сериозни нежелани реакции при кърмачета/деца, майките трябва да бъдат посъветвани да не кърмят по време на лечението с Enrylaze и за период от две седмици след последната доза.

Фертилитет
Няма налични данни за ефекта от рекомбинантната кризантаспаза върху фертилитета при хора. В проучване за фертилитета и ранното ембрионално развитие при плъхове с кризантаспаза от *Erwinia chrysanthemi* няма ефект върху фертилитета при женските или мъжките (граници на експозицията при хора <1) (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Enrylaze повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Това влияние се основава на нежеланите реакции, които могат да възникнат по време на лечението (вж. точка 4.8).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност
Сериозни нежелани реакции са настъпили при 59% от пациентите, които са получавали Enrylaze в клинично изпитване. Най-честите сериозни нежелани реакции са били фебрилна неутропения (29%), пирексия (10%), повръщане (8%), сепсис (7%), свръхчувствителност към лекарствения продукт (6%), гадене (6%) и панкреатит (5%).

Най-честите нежелани реакции са анемия (52%), повръщане (49%), тромбоцитопения (42%), неутропения (41%), гадене (38%), фебрилна неутропения (32%), умора (32%), пирексия (32%), намален апетит (29%), повишени трансаминази (29%), коремна болка (27%), понижен брой бели кръвни клетки (27%), главоболие (25%), диария (22%) и понижен брой лимфоцити (20%).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид
Нежеланите реакции, съобщени в клинично проучване, са изброени в таблица 1 по системо-органен клас и честота. Честотата е установена при пациенти (n=228), които са получили 6 дози Enrylaze заедно с полихимиотерапевтична схема. Известно е, че някои нежелани реакции, изброени по-долу, като реакции в резултат на костно-мозъчна супресия и инфекции, са свързани с полихимиотерапевтичните схеми и допринасящата роля на Enrylaze не е ясна. В отделни случаи на нежелани реакции принос може да имат други лекарствени продукти от схемата.

Честотата се определя както следва: много чести (≥1/10); чести (≥1/100 до <1/10); нечести (≥1/1 000 до <1/100); редки (≥1/10 000 до <1/1 000); с неизвестна честота (от наличните данни

не може да бъде направена оценка). Във всяко групиране по честота нежеланите реакции са представени по ред на намаляваща сериозност.

Таблица 1: Нежелани реакции при пациенти, получаващи Enrylaze с полихимиотерапия (проучване JZP458-201)

Системо-органен клас	**Честота**	**Нежелана реакция**
Инфекции и инфестации	Чести	Сепсис
Нарушения на кръвта и лимфната система	Много чести	Анемия, тромбоцитопения, неутропения, фебрилна неутропения
Нарушения на имунната система	Много чести	Лекарствена свръхчувствителност
	Чести	Анафилактична реакция, свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален апетит, хипергликемия, хипоалбуминемия
	Чести	Хипертриглицеридемия, хипогликемия, хиперамонемия
Психични нарушения	Много чести	Тревожност
	Чести	Раздразнителност
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
	Нечести	Тромбоза на горния сагитален синус
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
	Нечести	Тромбоза на югуларна вена, дълбока венозна тромбоза
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	Чести	Белодробна емболия
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Повръщане, гадене, коремна болка, диария
	Чести	Панкреатит
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Чести	Макуло-папулозен обрив, сърбеж, обрив, уртикария, еритематозен обрив
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Болка в крайниците
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Много чести	Умора, пирексия
	Чести	Болка на мястото на инжектиране, реакция на мястото на инжектиране
Изследвания	Много чести	Повишени трансаминази, понижен брой бели кръвни клетки, понижен брой лимфоцити, намалено тегло, повишен билирубин в кръвта
	Чести	Повишен креатинин в кръвта, удължено активирано частично тромбопластиново време, понижен фибриноген в кръвта, понижен антитромбин III
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Много чести	Хематом
	Чести	Реакция, свързана с инфузията

Описание на избрани нежелани реакции

Свръхчувствителност

В клиничното изпитване с Enrylaze като нежелани реакции са съобщени реакции на свръхчувствителност. Честотата на лекарствена свръхчувствителност е 11%, като тя е била тежка при 8% от пациентите. Честотата на анафилактична реакция е 2% като тя е била тежка при всички пациенти. Като цяло реакции на свръхчувствителност са наблюдавани по-често при пациенти, които са получавали Enrylaze интравенозно. Честотата на реакциите на свръхчувствителност, водещи до прекратяване на лечението, е 10% (вж. точка 4.4).

Панкреатит

Има съобщения за панкреатит, включително животозастрашаващи случаи, в клиничното проучване с Enrylaze. Честотата на панкреатит е 7%; честотата на сериозни панкреатични събития е 5%; честотата на животозастрашаващ панкреатит е 1%. Един пациент е развил панкреатична псевдокиста след остър панкреатит, която е отзвучала без последствия. Честотата на панкреатит в проучване JZP458-201, довела до прекратяване на лечението, е 5% (вж. точка 4.4).

Възрастни и други специални популации

Въпреки че профилът на безопасност при възрастни над 25 години не е проучван, някои нежелани реакции, като хепатотоксичност, тромбоза и панкреатит, се съобщават по-често при възрастни с остра лимфобластна левкемия, получаващи други аспарагинази, отколкото при педиатрични пациенти.

Имуногенност

Съобщава се липса на кръстосана реактивност или кръстосана реактивност в ниска степен между кризантаспаза и други аспарагинази, получени от *E. coli*.

Както при всички терапевтични протеини, съществува потенциал за имуногенност. Тестовете за имуногенност са силно зависими от чувствителността и специфичността на анализа и могат да бъдат повлияни от няколко фактора, като методология на анализа, работа с пробата, време на вземане на пробата, съпътстващо лечение и основно заболяване. Поради тези причини сравнението на честотата на образуване на антитела срещу Enrylaze с честотата на образуване на антитела срещу други продукти може да бъде подвеждащо.

Анализът на пациенти, получаващи Enrylaze чрез интрамускулна инжекция (n=167) или интравенозна инфузия (n=61), показва, че 116 от 228 (51%) пациенти са с потвърдена позитивност за антилекарствени антитела (anti-drug antibodies, ADA) срещу Enrylaze, 8 (7%) от тях са били положителни за ADA преди доза 1.

Общо 23 (20%) пациенти с ADA са имали реакции на свръхчувствителност, 6 (5%) от които са имали неутрализиращи антитела. От пациентите, отрицателни за ADA, 7/112 (6%) са имали реакция на свръхчувствителност.

По време на курса на лечение 73 (63%) пациенти са били отрицателни за ADA поне веднъж.

Интравенозна инфузия

- Установено е, че общо 34 (56%) пациенти са били положителни за ADA.
- Един пациент е бил положителен за ADA преди доза 1.
- 33 пациенти са развили ADA към Enrylaze след приложение на Enrylaze. Впоследствие 18 от тези пациенти са били отрицателни за ADA поне веднъж по време на проучването.
- 12 (35%) са имали реакции на свръхчувствителност по време на проучването, като 2 от тези пациенти са имали неутрализиращи антитела. От пациентите, отрицателни за ADA, 4/27 (15%) са имали реакция на свръхчувствителност.

Интрамускулна инжекция

- Установено е, че общо 82 (49%) пациенти са били положителни за ADA.
- 7 пациенти са били положителни за ADA преди доза 1.
- 75 пациенти са развили ADA към Enrylaze след приложение на Enrylaze. Впоследствие 55 от тези пациенти са били отрицателни за ADA поне веднъж по време на проучването.
- 11 (13%) пациенти са имали реакции на свръхчувствителност, като 4 от тези пациенти са имали неутрализиращи антитела. От пациентите, отрицателни за ADA, 7/85 (8%) са имали реакция на свръхчувствителност.

Наличието на ADA изглежда не е свързано с появата на реакции на свръхчувствителност. Нивата на SAA не са повлияни при съответните пациенти, положителни за ADA, тъй като те поддържат нива на SAA ≥0,1 U/ml във всички налични 48- и 72-часови времеви точки по време на курс 1. Не е наблюдавано влияние върху фармакокинетиката на Enrylaze и състоянието на ADA не е значим фактор в популационния фармакокинетичен анализ.

Педиатрична популация

По-голямата част от пациентите в проучването JZP458-201 са деца на възраст <18 години 197/228 (86%) и следователно сравнението на честотата и тежестта на нежелани реакции спрямо други възрастови групи не е подходящо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Няма съобщени случаи на предозиране на Enrylaze с клинични симптоми и няма специфичен антидот. Лечението е симптоматично и поддържащо.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Други антинеопластични средства, АТС код: L01XX02.

Механизъм на действие

Аспарагиназа е ензим, който катализира превръщането на аминокиселината L-аспарагин в L-аспартова киселина и амоняк. Фармакологичният ефект на Enrylaze се основава на унищожаването на левкемичните клетки поради изчерпване на плазмения аспарагин. Левкемичните клетки с ниска експресия на аспарагин синтетаза имат намалена способност да синтезират аспарагин и следователно преживяемостта им зависи от екзогенен източник на аспарагин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на Enrylaze са установени в отворено, многокохортно, многоцентрово полихимиотерапевтично изпитване от две части, в което са лекувани 228 възрастни и педиатрични пациенти с ОЛЛ или ЛБЛ, които са развили свръхчувствителност към аспарагинази с продължително действие, получени от *E. coli*. Медианата на възрастта на пациентите е 10 години (диапазон от 1 до 25 години).

Предходните лечения с аспарагинази с продължително действие, получени от *E. coli*, включват

пегаспаргаза за всички пациенти с изключение на един, който е получил друг тип аспарагиназа, получена от *E. coli*. В проучване JZP458-201 190 (83%) пациенти са имали свръхчувствителност (степен ≥3) към аспарагинази с продължително действие, получени от *E. coli*, 15 (7%) пациенти са имали тихо инактивиране, а 23 (10%) пациенти са имали алергична реакция с инактивиране. Броят на получените курсове с Enrylaze варира от 1 до 15.

Пациентите са получили 6 дози Enrylaze – интрамускулно 25 mg/m^2 или 37,5 mg/m^2 три пъти седмично (понеделник/сряда/петък) или 25 mg/m^2 в понеделник и сряда, последвано от 50 mg/m^2 в петък чрез интравенозна инфузия или интрамускулна инжекция като заместител на всяка доза аспарагиназа, получена от *E. coli*, оставаща в плана за лечение на пациента.

Установяването на ефикасността се основава на демонстрираното постигане и поддържане на серумната активност на аспарагиназа при надир (nadir serum asparaginase activity, NSAA) ≥0,1 U/ml. Доказано е, че серумната най-ниска активност на аспарагиназа ≥0,1 U/ml корелира с изчерпването на аспарагин, което прогнозира клинична ефикасност (вж. точка 5.2).

Наблюдаваните нива на NSAA по време на клиничните изпитвания за показаните схеми на прилагане са представени в Таблица 2.

Таблица 2: Наблюдавани нива на NSAA ≥0,1 U/ml по време на клиничните изпитвания

Времева точка	**Интрамускулно 25 (MW)/ 50 (F) mg/m^2**	**Интравенозно 25 (MW)/ 50 (F) mg/m^2**
Последните 48 часа	95,9% [90,4%, 100,0%]	89,8% [82,1%, 97,5%]
Последните 72 часа	89,8% [81,3%, 98,3%]	40,0% [26,4%, 53,6%]

MW = понеделник, сряда
MWF = понеделник, сряда, петък

Другите препоръчителни схеми на прилагане се основават на интерполация на фармакокинетични (ФК) данни и процент на отговор, наблюдавани при много подобни изследвани схеми.

Педиатрична популация
Не се очаква клинично значима разлика във вероятността за постигане на терапевтична NSAA ≥0,1 U/ml въз основа на възрастта (1 месец до 39 години) при спазване на предложените схеми на прилагане, базирани на телесната повърхност (ТП).

5.2 Фармакокинетични свойства

ФК на Enrylaze се определя въз основа на SAA. Пациентите са получили 6 дози Enrylaze при различни дозови нива интрамускулно в понеделник, сряда и петък или 25 mg/m^2, прилагани интрамускулно или интравенозно в понеделник и сряда и 50 mg/m^2 в петък като заместител на всяка доза аспарагиназа с продължително действие, получена от *E. coli*, оставаща в плана за лечение на пациента. Максималната SAA (C_{max}) на рекомбинантна кризантаспаза и площта под кривата SAA-време (AUC) нарастват почти пропорционално в дозов диапазон от 12,5 до 50 mg/m^2. Най-ниските SAA на 48-ия ($C_{trough,48}$) или 72-ия час ($C_{trough,72}$) след последната доза за рекомбинантна кризантаспаза са обобщени в таблица 3.

Таблица 3: Фармакокинетични параметри на Enrylaze, базирани на SAA

ФК параметър[a]	**Средно (95% CI) след последната доза**			
	25/25/50 mg/m^2 Понеделник, сряда, петък		**25/25/50 mg/m^2 Понеделник, сряда, петък**	
	Интрамускулно		**Интравенозно**	
$C_{trough,48}$ (U/ml)	N=49	0,66 (0,54 – 0,77)	N=59	0,25 (0,20 – 0,29)
$C_{trough,72}$ (U/ml)	N=49	0,47 (0,35 – 0,59)	N=50	0,10 (0,07 – 0,13)

[a]: $C_{trough,48}$: Най-ниска SAA на 48-ия час след последната доза от 25 mg/m^2 в цикъл 1; $C_{trough,72}$: Най-ниска SAA на 72-ия час след последната доза от 50 mg/m^2 в цикъл 1.

Абсорбция
Медианата на T_{max} на рекомбинантна кризантаспаза е 16 часа след интрамускулно приложение. Средната абсолютна бионаличност при интрамускулно приложение е 38%.

Разпределение
Средният геометричен (%CV) обем на разпределение на рекомбинантната кризантаспаза след интравенозно приложение е 1,75 l/m^2 (14%).

Биотрансформация
Очаква се рекомбинантната кризантаспаза да се метаболизира до малки пептиди чрез катаболитни пътища.

Елиминиране
Средният геометричен (%CV) клирънс на рекомбинантната кризантаспаза след интравенозно приложение е 0,14 l/час/m^2 (20%).

Средният геометричен (%CV) полуживот е 8,6 часа (13%) след интравенозно приложение и 18,8 часа (11%) след интрамускулно приложение.

Специални популации
Бъбречно и чернодробно увреждане
Не е провеждано специално проучване при бъбречно или чернодробно увреждане с Enrylaze.

По време на лечението не се налага коригиране на дозата при пациенти с общ билирубин ≤3 пъти над горната граница на нормата; има ограничени данни за Enrylaze при пациенти с общ билирубин >3 пъти до ≤10 пъти над ГГН.

Не се налага коригиране на дозата при пациенти с предшестваща лека или умерена степен на чернодробно увреждане (общ билирубин >1 до 3 пъти над ГГН или AST > от ГГН). Няма достатъчно данни при пациенти с предшестващо тежко чернодробно увреждане в подкрепа на препоръка за доза. Няма достатъчно данни при пациенти с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане в подкрепа на препоръка за доза.

Възраст, тегло, телесна повърхност и пол
Няма клинично значими разлики във фармакокинетиката на Enrylaze въз основа на теглото (9 до 131 kg) или пола (n=138 мъже; n=88 жени) след корекция на дозата спрямо телесната повърхност (ТП).

Обемът на разпределение и клирънсът на рекомбинантната кризантаспаза нарастват с увеличаване на ТП (0,44 до 2,53 m^2).

Възрастта оказва влияние върху константата на скоростта на абсорбция, като по-младите индивиди имат по-висока константа на скоростта на абсорбция, което води до по-кратко T_{max}.

Раса
Пациенти от черната раса или с афро-американски произход (n=24) имат 25% по-нисък клирънс, което може да увеличи експозицията (SAA) в сравнение със средното за популацията (n=226). Не е необходимо коригиране на дозата при пациенти с афро-американски произход. Няма клинично значими разлики в клирънса между пациенти с испански (n=73) и неиспански (n=139) произход.

Неутрализиращи антитела
Както и при другите аспарагиназни препарати, при многократно прилагане се открива развитие на специфични неутрализиращи антитела.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучване рекомбинантна кризантаспаза е прилагана интравенозно на групи плъхове до 14 последователни дни. При животни, които преди това не са третирани, се наблюдават нежелани ефекти, типични за аспарагиназите, при експозиции 3,6 пъти по-големи от максималната експозиция при хора.

Не са провеждани проучвания за канцерогенност, мутагенност и репродуктивна токсичност с Enrylaze.

В проучвания за ембриофеталното развитие при плъхове и зайци L-аспарагиназа от *Erwinia chrysanthemi* предизвика токсичност за майката, повишена резорбция, постимплантационна загуба, ембриофетална токсичност и/или големи аномалии при експозиции, по-ниски от тези, наблюдавани клинично (граници на експозиция <1).

В проучвания за фертилитета и пре- и постнаталното развитие с L-аспарагиназа от *Erwinia chrysanthemi* при плъхове няма нежелани ефекти върху фертилитета или развитието, но експозициите са по-ниски от тези, наблюдавани клинично (граници на експозиция <1).

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Трехалоза дихидрат
Натриев хлорид
Натриев хидроксид (за корекция на pH)
Динатриев фосфат
Натриев дихидроген фосфат монохидрат
Полисорбат 80
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти с изключение на посочените в точка 6.6. Това включва инфузия на други лекарствени продукти през същата инфузионна линия като Enrylaze.

6.3 Срок на годност

Неотворен флакон
4 години

Данни за стабилност в периода на използване
От микробиологична гледна точка, освен ако методът на отваряне/разреждане изключва риска от микробно замърсяване, продуктът трябва да се използва незабавно. Ако не се използва незабавно, времето и условията на съхранение са отговорност на потребителя.

Интрамускулен препарат
Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на интрамускулни препарати в полипропиленова спринцовка до 8 часа при стайна температура (15 °C–25 °C) или 24 часа при съхранение в хладилник (2 °C–8 °C).

Интравенозен препарат
Доказана е химична и физична стабилност в периода на използване на интравенозни препарати до 12 часа при стайна температура (15 °C–25 °C) или 24 часа при съхранение в хладилник (2 °C–8 °C). Времето за съхранение започва от изтеглянето на необходимия обем от неотворените флакони. Времето за съхранение в инфузионния сак с вътрешно полиетиленово покритие включва времето за приложение от 2 часа (вж. точка 6.6).

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C) в изправено положение.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон 2 ml от прозрачно боросиликатно стъкло тип 1, запечатан със запушалка от халобутилова гума и алуминиева обкатка, и виолетова пластмасова капачка.

Вид опаковка: 3 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Предпазни мерки
Доказана е съвместимост на следните материали. Не са проучвани други материали.
- Спринцовки от полипропилен
- Набори за интравенозна инфузия от PVC, полиолефин, полиамид и етилен винилацетат

Указания за приготвяне

- Определете дозировката и броя на флаконите Enrylaze въз основа на ТП на отделния пациент, както е описано в точка 4.2. За пълна доза може да е необходим повече от един флакон
- Извадете подходящия брой флакони Enrylaze от хладилника
  - Не разклащайте флаконите
  - Всеки флакон трябва да се провери за частици. Ако се наблюдават частици и/или течността във флакона не е бистра, флаконът не трябва да се използва
- Изтеглете необходимото количество Enrylaze в спринцовка

Следващи стъпки за приготвяне на интравенозна инфузия

- Приготвената доза Enrylaze в спринцовката трябва да бъде допълнително разредена в инфузионен сак, съдържащ 100 ml натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор
- Приготвената доза за интравенозна инфузия трябва да бъде бистра течност без видими частици.
  - Ако се наблюдават частици в приготвената доза за интравенозна инфузия, разтворът не трябва да се използва
  - Начало на упоменатото съхранение започва от изтеглянето на необходимия обем от флакона (вж. точка 6.3)
  - Времето за съхранение от 12 или 24 часа включва препоръчителното време за инфузия от 2 часа.)

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/23/1747/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 15 септември 2023 г

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

02/2026

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата http://www.ema.europa.eu

ПРИЛОЖЕНИЕ II

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

AGC Biologics, Inc. (legal name CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Дания

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:
- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III

ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

А. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Enrylaze 10 mg/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
рекомбинантна кризантаспаза

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 0,5 ml разтвор на 10 mg рекомбинантна кризантаспаза.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

трехалоза дихидрат, натриев хлорид, натриев хидроксид (за корекция на pH), динатриев фосфат, натриев дихидроген фосфат монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен/инфузионен разтвор
3 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
За интравенозно или интрамускулно приложение.
Не разклащайте.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Да не се замразява.
Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.
Да се съхранява в изправено положение.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/**1/23/1747/001**

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Enrylaze 10 mg/0,5 ml инжекция/инфузия
рекомбинантна кризантаспаза
i.v. или i.m.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Enrylaze 10 mg/0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор
рекомбинантна кризантаспаза (recombinant crisantaspase)

▼Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да получавате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.
- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Enrylaze и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Enrylaze
3. Как се прилага Enrylaze
4. Възможни нежелани реакции
5. Как се съхранява Enrylaze
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Enrylaze и за какво се използва

Enrylaze съдържа активното вещество рекомбинантна кризантаспаза. То е лекарство, което се използва заедно с други лекарства за лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) и лимфобластен лимфом (ЛБЛ). Enrylaze може да се прилага на пациенти на възраст 1 месец или повече.
Enrylaze съдържа протеин, произведен в лаборатория чрез рекомбинантна ДНК технология. Този протеин действа, като намалява количеството на протеин, наречен аспарагин. Този протеин е необходим на раковите клетки при ОЛЛ и ЛБЛ, за да продължават да съществуват.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Enrylaze

Не трябва да получавате Enrylaze
- ако имате тежка алергична реакция към Enrylaze.
- ако имате алергична реакция към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако в момента имате тежък панкреатит (възпаление на панкреаса).
- ако в миналото сте имали тежък панкреатит, след като сте лекувани с аспарагиназа;
- ако в миналото сте имали сериозни кръвни съсиреци в кръвоносен съд, след като сте лекувани с аспарагиназа;
- ако в миналото сте имали сериозни събития, свързани с кървене, след като сте лекувани с аспарагиназа;

Предупреждения и предпазни мерки
Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да получите Enrylaze.

По време на лечението с Enrylaze може да възникнат следните проблеми:
- сериозни алергични реакции, които може да са животозастрашаващи. Болницата ще гарантира, че е подготвена за справяне с всякакви алергични реакции, които могат да възникнат по време на лечението.
- възпаление на панкреаса. Дискомфортът или болката в областта на корема или гърба може да е признак на панкреатит и трябва незабавно да се съобщи на лекаря Ви.
- промени в способността на организма Ви да контролира нивата на кръвната захар. Вашият лекар трябва да следи нивата Ви на глюкоза по време на лечението и да осигури инсулин, ако е необходимо.
- необичайни събития, свързани с кървене или образуване кръвни съсиреци. Ако настъпи някое от тези събития, лечението ще бъде преустановено от Вашия лекар, докато те отзвучат.
- проблеми с черния дроб. Вашият лекар ще Ви наблюдава, за да установи дали имате проблеми с черния дроб, и ще Ви лекува, ако е необходимо.
- токсичност за централната нервна система, като гърчове и нарушена неврологична функция. Също така при случаи на синдром на постериорна обратима енцефалопатия (характеризиращ се с главоболие, объркаост, гърчове и загуба на зрение) може да са необходими лекарства за понижаване на кръвното налягане и в случай на гърч – лечение с антиепилептични лекарства.

Наблюдение по време на лечението с Enrylaze
По време на и след лечението с Enrylaze ще бъдете наблюдавани за:
- алергични реакции
- функциониране на панкреаса и черния дроб
- нива на кръвната захар

Други лекарства и Enrylaze
Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. По-специално кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако сте приемали или приемате:
- метотрексат или цитарабин, използвани при лечение на рак. Употребата на тези лекарства непосредствено преди Enrylaze може да усили техния ефект.
- винкристин, използван при лечение на рак. Употребата на винкристин с Enrylaze може да повиши токсичността на винкристин.
- глюкокортикоиди, използвани като противовъзпалителни лекарства. Употребата на тези лекарства непосредствено преди Enrylaze може да увеличи образуването на кръвни съсиреци.

Бременност
Enrylaze не трябва да се прилага по време на бременност и жените трябва да се уверят, че не са бременни преди започване на терапията. Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Кърмене
Не трябва да кърмите по време на лечението и две седмици след лечението с Enrylaze, тъй като може да има риск за кърмачето.

Семейно планиране
Както мъжете, така и жените трябва да използват форма на контрацепция и да избягват бременност по време на лечението с Enrylaze и 3 месеца след последното приложение на Enrylaze. Не се препоръчва употребата на хормонални контрацептиви при жени, лекувани с Enrylaze.

Жените трябва да се подложат на тест за бременност преди започване на лечението.

Шофиране и работа с машини
Enrylaze може да причини гадене и главоболие. Това може да повлияе на способността Ви да шофирате и работите с машини.

Enrylaze съдържа натрий
Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) в дозова единица, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

3. Как се прилага Enrylaze

Вашият лекар ще определи каква доза ще Ви бъде приложена и дали тя ще Ви бъде приложена като инфузия във вена или като инжекция в мускул. Може да Ви дадат други лекарства, преди да започнете да получавате Enrylaze, като парацетамол, H1 и H2 блокер.

Дозата и начинът на приложение може да варират в зависимост от Вашето състояние, телесна повърхност и отговор към терапията.

Ако Enrylaze Ви се прилага във вена, това ще се продължи 2 часа. Ако Enrylaze Ви се прилага в мускул, може да се използват няколко места за инжектиране.

Ако смятате, че сте получили повече от необходимата доза Enrylaze
Ако имате някакви притеснения, незабавно се свържете с Вашия лекар или друг медицински специалист.

Ако смятате, че сте пропуснали доза Enrylaze
Ако имате някакви притеснения, незабавно се свържете с Вашия лекар или друг медицински специалист.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. При пациенти, лекувани с Enrylaze, са съобщени следните нежелани реакции.

Сериозни нежелани реакции
Трябва да кажете на Вашия лекар незабавно, ако получите:
Симптоми на сериозна алергична реакция, включително подуване на лицето, задух, симптоми, подобни на сенна хрема, обрив, втрисане, хрипове, зачервяване, повръщане, високо или ниско кръвно налягане. В тежки случаи може да настъпи и анафилаксия (внезапна, тежка алергична реакция със затруднено дишане, подуване, замайване, ускорен сърдечен ритъм, изпотяване и загуба на съзнание).

Симптоми на кръвни съсиреци, включително в кръвоносните съдове на белия дроб, които могат да се проявят като внезапен задух, болка в гърдите или кашляне на кръв, и в кръвоносните съдове на мозъка, които могат да се проявят със симптоми, като

слабост/изтръпване, гърчове, говорни проблеми или силно главоболие.

Симптоми на панкреатит, включително коремна болка, гадене, повръщане, болка в гърба или загуба на апетит.

Други нежелани реакции
Кажете на Вашия лекар, ако получите някои от следните:

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):
- алергична реакция, включително обрив, сърбеж и уртикария
- инфекции
- ниски нива на червените кръвни клетки (анемия)
- ниски нива на тромбоцитите в кръвта (тромбоцитопения)
- ниски нива на белите кръвни клетки (понижен брой бели кръвни клетки)
- ниски нива на неутрофили, вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (неутропения)
- ниски нива на бели кръвни клетки (неутрофили) с треска поради инфекция (фебрилна неутропения)
- ниски нива на лимфоцити, вид бели кръвни клетки, които се борят с инфекцията (понижен брой лимфоцити)
- болка в корема
- диария
- гадене
- повръщане
- умора (изтощение)
- треска (пирексия)
- високи нива на кръвната захар (хипергликемия)
- болка в крайниците
- загуба на тегло (намалено тегло)
- главоболие
- намален апетит
- отклонения в резултатите от изследване за чернодробната функция (повишени трансаминази, повишен билирубин в кръвта)
- понижено ниво на албумин (протеин в кръвта) (хипоалбуминемия)
- тревожност
- насиняване (хематом)

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):
- отравяне на кръвта (сепсис)
- внезапна, тежка алергична реакция със затруднено дишане, подуване, замаяност, ускорен сърдечен ритъм, изпотяване и загуба на съзнание (анафилактична реакция)
- кожен обрив, характеризиращ се с плоски петна с променен цвят (макули) и надигнати, зачервени подутини (папули) (макуло-папулозен обрив)
- кожен обрив със зачервяване и възпаление (еритематозен обрив)
- копривна треска (уртикария)
- сърбеж по кожата (пруритус)
- възпаление на панкреаса (панкреатит)
- болка на мястото на инжектиране
- реакция на мястото на инжектиране
- реакции, свързани с инфузията
- отклонения в нивата на фактори на кръвосъсирването (удължено активирано частично тромбопластиново време, понижен антитромбин III, понижен фибриноген в кръвта)

- нарушена бъбречна функция (повишен креатинин в кръвта)
- ниски нива на кръвната захар (хипогликемия)
- ниско кръвно налягане (хипотония)
- кръвни съсиреци, включително в кръвоносните съдове на белия дроб и мозъка
- раздразнителност
- замаяност

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души)
- кръвен съсирек в голяма мозъчна вена (тромбоза на горния сагитален синус)
- кръвен съсирек във вената на шията (тромбоза на югуларна вена)
- кръвен съсирек във вените на крайниците (дълбока венозна тромбоза)

Съобщаване на нежелани реакции
Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как се съхранява Enrylaze

Съхранявайте това лекарство на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона след „Годен до:“ и „EXP“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Съхранявайте неотворените флакони в хладилник (2 °C–8 °C) в изправено положение. Да не се замразява. Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След приготвяне на доза в спринцовка Enrylaze може да се съхранява до 8 часа при стайна температура (15 °C–25 °C) или до 24 часа, когато се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C).

След разреждане в инфузионен сак Enrylaze може да се съхранява до 12 часа при стайна температура (15 °C–25 °C) или до 24 часа, когато се съхранява в хладилник (2 °C–8 °C). Времето за съхранение започва, след като разтворът бъде изтеглен от неотворените флакони.

Не използвайте това лекарство, ако забележите частици в разтвора.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Enrylaze
- Активното вещество е рекомбинантна кризантаспаза. Всеки флакон съдържа 10 mg рекомбинантна кризантаспаза в 0,5 ml разтвор.
- Другите съставки са трехалоза дихидрат, натриев хлорид (вижте точка 2 „Enrylaze съдържа натрий“), натриев хидроксид (за корекция на pH), динатриев фосфат, натриев дихидроген фосфат монохидрат, полисорбат 80 и вода за инжекции.

Как изглежда Enrylaze и какво съдържа опаковката
Enrylaze е бистър до бледожълт инжекционен/инфузионен разтвор без частици.

Една картонена опаковка съдържа 3 стъклени флакона, всеки с 0,5 ml инжекционен/инфузионен разтвор.

Притежател на разрешението за употреба и производител
Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Ирландия
Тел.: +353 1 968 1631
Имейл: medinfo-int@jazzpharma.com

Дата на последно преразглеждане на листовката: 09/2023

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: http://www.ema.europa.eu. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.