

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas.

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename flakone yra 0,5 ml 10 mg rekombinantinės krizantaspazės* tirpalo.

Aminorūgščių seka identiška *Erwinia chrysanthemi* kilmės natyviajai L-asparaginazei (kuri taip pat vadinama krizantaspaze).

Aktyvumo tyrimas *in vitro* parodė, kad 1 mg rekombinantinės krizantaspazės apytiksliai atitinka 1 000 V natūralios krizantaspazės, o tai atitinka klinikinių tyrimų metu atliktus *in vivo* palyginimus. Buvo nustatyta, kad asparaginazės aktyvumo serume (AAS) ekspozicija (C_{max} , koncentracija 48 bei 72 val. ir AUC) panaši į tą, kuri pasireiškia sveikiems tiriamiesiems į veną arba į raumenis suleidus 25 mg/m² rekombinantinės krizantaspazės ir 25 000 V/m² natūralios krizantaspazės.

*rekombinantinė *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginazė gaminama *Pseudomonas fluorescens* rekombinantinės DNR technologijos būdu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Injekcinis ar infuzinis tirpalas.

Skaidrus ar opalinis, bespalvis arba gelsvas tirpalas, kurio pH yra $7,0 \pm 0,5$, o osmolališkumas – 290–350 mOsm/kg.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Enrylaze kaip chemoterapinio gydymo keliais vaistiniaisi preparatais dalis skirtas ūminei limfoblastinei leukemijai (ŪLL) ir limfoblastinei limfomai (LL) gydyti suaugusiesiems ir vaikams (1 mėnesio ir vyresniems), kuriems pasireiškė padidėjęs jautrumas arba nebyli inaktyvacija *E. coli* kilmės asparaginazei.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enrylaze išrašyti ir skirti turi gydytojai ir sveikatos priežiūros personalas, turintys priešnavikinių vaistinių preparatų naudojimo patirties. Leidžiant Enrylaze reikia turėti atitinkamą gaivinimo įrangą ir kitas anafilaksijai gydyti reikalingas priemones.

Dozavimas

Rekomenduojama Enrylaze dozė yra:

- kas 48 val.
- 25 mg/m² į raumenis arba į veną

arba

- pirmadienį, trečiadienį, penktadienį
 - 25 mg/m² į raumenis pirmadienį bei trečiadienį ir 50 mg/m² į raumenis penktadienį; arba
 - 25 mg/m² į veną pirmadienį bei trečiadienį ir 50 mg/m² į raumenis penktadienį; arba
 - 25 mg/m² į veną pirmadienį bei trečiadienį ir 50 mg/m² į veną penktadienį.

Rekomenduojamas išankstinis gydymas

Tais atvejais, kai Enrylaze infuzuojamas į veną, reikia apsvarstyti galimybę pacientams 30–60 minučių prieš infuziją skirti paracetamolio, H1 receptorių blokatoriaus ir H2 receptorių blokatoriaus, kad sumažėtų su infuzija susijusios reakcijos ir (arba) padidėjusio jautrumo reakcijos rizika ir sunkumas.

Rekomenduojamas stebėjimas

Asparaginas aktyvumas skirtingiems asmenims gali būti nevienodas, todėl mažiausią AAS reikia stebėti. Jei skiriama kas 48 valandas, mažiausią asparaginas aktyvumą reikia išmatuoti praėjus 48 valandoms nuo dozės suleidimo. Jei taikomas dozavimo pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį grafikas, mažiausią AAS reikia išmatuoti praėjus 72 valandoms nuo penktadienio dozės suleidimo, prieš kitos (pirmadienio) dozės suleidimą. Tada dozavimo grafiką arba vartojimo būdą reikia koreguoti individualiai (žr. 4.4 skyrių).

Terapiją galima papildomai koreguoti pagal vietos gydymo protokolus.

Leidžiama Enrylaze dozė nurodoma mg/m², o ne vienetais/m², kaip kitų asparaginas vaistinių preparatų atveju. Enrylaze negalima vartoti pakaitomis su kitais krizantaspazės vaistiniais preparatais norint užbaigti gydymo ciklą.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių bendrojo bilirubino koncentracija per gydymo laikotarpį padidėja ir ≤ 3 kartus viršija viršutinę normos ribą (VNR), dozės koreguoti nereikia.

Jei per gydymo laikotarpį bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 3 iki ≤ 10 kartų viršija VNR, gydymą Enrylaze reikia laikinai nutraukti ir vėl tęsti tik tada, kai koncentracija sumažės. Sunkiais atvejais (kai bendrojo bilirubino koncentracija > 10 kartų didesnis už VNR) gydymą reikia nutraukti ir pacientui šio vaistinio preparato nebeskirti (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems jau nustatytas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija > 1–3 kartų didesnis už VNR arba AST aktyvumas didesnis už VNR), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems jau nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas.

Sutrikusi inkstų funkcija

Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas nesunkus, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas

Vaikų populiacija

Pacientams vaikams dozės koreguoti nereikia.

Saugumas ir veiksmingumas jaunesniems nei 1 mėnesio vaikams dar neištirti.

Senyvi pacientai

Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Vartojimo metodas

Enrylaze skirtas leisti į raumenis ir (arba) į veną.

Jei Enrylaze leidžiate į raumenis, pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas (KPP) > 0,5 m², Enrylaze turį vienoje injekcijos vietoje apribokite iki 2 ml, o pacientams, kurių KPP < 0,5 m² – iki 1 ml. Jei suleistinas tūris viršija nurodytas ribas, naudokite kelias injekcijos vietas.

Infuzijos į veną atveju dozę rekomenduojama infuzuoti per 2 val.

Vaistinio preparato skiedimo prieš leidžiant į veną instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

- Anksčiau pasireiškusios sunkios padidėjusio jautrumo veikliajai medžiagai reakcijos
- Padidėjusio jautrumo bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai reakcijos
- Sunkus pankreatitas
- Sunkus pankreatitas ankstesnio gydymo asparaginaze metu
- Sunki trombozė ankstesnio gydymo asparaginaze metu
- Sunkaus kraujavimo reiškiniai ankstesnio gydymo asparaginaze metu

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Klinikinis stebėjimas

Asparaginazės aktyvumas

Vaistinį preparatą infuzuojant į veną AAS skirtingiems pacientams būna labai nevienodas. Optimalus AAS lygis yra $\geq 0,1$ V/ml; jei tokio lygio pasiekti nepavyksta, dozavimo grafiką reikia koreguoti individualiai. Jei Enrylaze infuzuojamas į veną taikant dozavimo pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį grafiką, mažiausią AAS lygį reikia išmatuoti praėjus 72 valandoms nuo penktadienio dozės, prieš infuzuojant kitą (pirmadienio) dozę. Jei $\geq 0,1$ V/ml AAS lygio nepavyko pasiekti, reikia apsvarstyti galimybę Enrylaze leisti į raumenis arba pereiti prie 48 val. dozavimo intervalo (į veną arba į raumenis). Jei Enrylaze infuzuojant į veną AAS lygis stebimas kas 48 valandas ir $\geq 0,1$ V/ml AAS lygio nepavyko pasiekti, reikia apsvarstyti galimybę leisti į raumenis (žr. 4.2 skyrių).

Padidėjusio jautrumo reakcijos

Klinikinių tyrimų metu pacientams pavartojus Enrylaze pasireiškė 3 ir 4 laipsnio padidėjusio jautrumo reakcijos (žr. 4.3 ir 4.8 skyrius). Palyginti su injekcijomis į raumenis, vaistinį preparatą infuzuojant į veną padidėjusio jautrumo reakcijos gali pasireikšti dažniau.

Dėl sunkių alerginių reakcijų pavojaus Enrylaze reikia leisti aplinkoje, kurioje yra gaivinimo įranga ir kitos anafilaksijai gydyti reikalingos priemonės. Pacientams, kuriems pasireiškė sunkios padidėjusio jautrumo reakcijos, gydymą Enrylaze reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Pankreatitas

Gauta pranešimų apie pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu buvo gydomi Enrylaze, pasireiškusių pankreatitą (žr. 4.8 skyrių).

Pacientus, kuriems pasireiškė pankreatitui būdingų simptomų, reikia įvertinti, kad būtų galima nustatyti diagnozę.

Pacientams, kuriems pasireiškė nekrozuojantis arba hemoraginis pankreatitas, gydymą Enrylaze reikia nutraukti.

Jei lipazės ar amilazės aktyvumas yra daugiau nei 2 kartus didesnis už VNR arba pasireiškia simptominis pankreatitas, gydymą Enrylaze reikia laikinai nutraukti, kol VNR rodikliai sumažės ir simptomai išnyks. Pankreatitui praėjus, gydymą Enrylaze galima atnaujinti.

Gliukozės netoleravimas

Gauta pranešimų apie pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu buvo gydomi Enrylaze, pasireiškusio gliukozės netoleravimo atvejus (žr. 4.8 skyrių). Pacientų gliukozės koncentraciją kraujyje reikia stebėti gydymo pradžioje ir periodiškai gydymo metu. Pacientams, kuriems nustatyta hiperglikemija, reikia prirėikus skirti insulino terapiją.

Krešėjimo sutrikimai

Buvo pranešta apie trombozės ir kraujavimo reiškinius, pasireiškusius gydant L-asparaginaze, įskaitant sagitalinio sinuso trombozę ir plaučių emboliją. Trombozinio ar hemoraginio reiškinio atveju gydymą Enrylaze reikia pristabdyti, kol simptomai išnyks; jiems išnykus, gydymą Enrylaze galima atnaujinti.

Hepatotoksiškumas

Gydymas, kurio sudėtyje yra Enrylaze, gali turėti hepatotoksinį poveikį, kuris pasireiškė klinikinių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių).

Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia hepatotoksiškumo požymių ir simptomų. Prieš pradėdant gydymą ir, jei yra klinikinis poreikis, gydymo Enrylaze metu reikia stebėti bilirubino koncentraciją ir transaminazių aktyvumą. Jei pasireiškia sunkus toksinis poveikis kepenims, būtina nutraukti gydymą Enrylaze ir skirti palaikomąjį gydymą.

Neurotoksiškumas

Gydant bet kuriuo asparaginazės preparatu gali pasireikšti toksinis poveikis centrinei nervų sistemai (CNS), įskaitant encefalopatiją, traukulius ir CNS slopinimą, taip pat užpakalinės grįžtamios encefalopatijos sindromą (UGES).

Retais atvejais UGES gali pasireikšti gydymo bet kuriuo asparaginazės vaistiniu preparatu metu. Šis sindromas pasireiškia grįžtamaisiais (nuo kelių dienų iki mėnesių) pažeidimais ir (arba) edema, aptinkamais atliekant magnetinio rezonanso tyrimą (MRT), visų pirma užpakalinėje smegenų dalyje. Tarp UGES simptomų paprastai būna padidėjęs kraujospūdis, traukuliai, galvos skausmas, pakitusi psichinė būklė ir ūminis regos sutrikimas (daugiausia žievinis aklumas arba homoniminė hemianopsija).

Neaišku, ar UGES sukėlė asparaginazė, kartu taikomas gydymas ar pagrindinės ligos. UGES gydomas simptomiškai, įskaitant priemones, taikomas traukuliams gydyti. Gali reikėti nutraukti kartu skiriamų imunosupresantų vartojimą arba sumažinti jų dozę. Reikia pasitarti su specialistais.

Kontracepcija

Gydymo metu ir dar 3 mėnesius po paskutinės Enrylaze dozės reikia naudoti kontracepcijos metodą. Prieš pradėdant gydymą Enrylaze moterims taip pat reikia atlikti nėštumo testą. Kadangi negalima atmesti netiesioginės sąveikos tarp geriamųjų kontraceptikų ir Enrylaze, vaisingos pacientės gydymo metu turi naudoti veiksmingus nehormoninius kontracepcijos metodus (žr. 4.6 skyrių).

Sudėtyje esančio natrio kiekis

Šio vaistinio preparato dozėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta.

Bendroji informacija

Skiriant asparaginazę reikia atsižvelgti į sąveikas su vaistiniais preparatais, kurių farmakokinetiką arba farmakodinamiką veikia asparaginazės sukelti kepenų funkcijos arba baltymų koncentracijos plazmoje pokyčiai, galimybę. Asparaginazė, dėl jos poveikio kepenų funkcijai, gali padidinti kitų vaistinių preparatų toksiškumą.

Vinkristinas

Asparaginazės skyrus kartu su vinkristinu arba prieš pat jį, gali padidėti toksinis vinkristino poveikis.

Asparaginazė slopina vinkristino klirensą kepenyse.

Metotreksatas, citarabinas

Ikiklininiai duomenys rodo, kad L-asparaginazės skyrus prieš skiriant metotreksato ir citarabino arba kartu su jais, susilpnėja šių vaistinių preparatų poveikis. Jei L-asparaginazės skiriama po metotreksato ar citarabino, pasireiškia sinerginis poveikis. Tačiau klinikinis nuo vartojimo sekos priklausomas L-asparaginazės poveikis metotreksato ir citarabino veiksmingumui nežinomas.

Gliukokortikoidai

Asparaginazės skyrus kartu su gliukokortikoidais (pvz., prednizonu) arba prieš pat juos, gali pakisti krešėjimo rodikliai, pvz., sumažėti fibrinogeno ir antitrombino III koncentracija.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingos moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Vyrai ir moterys turi naudoti kontracepcijos metodą gydymo Enrylaze, skiriamo kartu su kitais chemoterapiniais vaistiniais preparatais, metu. Nėra žinoma, koks yra laikotarpis, kuriam praėjus po gydymo asparaginaze būtų saugu pastoti ar tapti tėvu, todėl vyrai ir moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą bent 3 mėnesius po gydymo nutraukimo. Kadangi negalima atmesti netiesioginės sąveikos tarp geriamųjų kontraceptikų ir Enrylaze, vaisingos pacientės gydymo metu turi naudoti veiksmingus nehormoninius kontracepcijos metodus (žr. 4.4 skyrių).

Nėštumas

Duomenų apie rekombinantinės krizantaspazės vartojimą nėštumo metu nėra. Remiantis *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginazės tyrimais, atliktais su vaikingomis gyvūnų patelėmis, rekombinantinė krizantaspazė gali pakenkti gemalui ir vaisiui, kai ji skiriama nėščioms moterims (žr. 5.3 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti Enrylaze, vaisingoms moterims reikia atlikti nėštumo testą. Enrylaze nėštumo metu vartoti negalima, nebent moters klinikinė būklė yra tokia, kad ją būtina gydyti, ir pateisina galimą riziką vaisiui. Jeigu vaistinis preparatas vartojamas nėštumo metu arba pacientė pastoja vartodama Enrylaze, moterį reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar rekombinantinės krizantaspazės išsiskiria į motinos pieną. Dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomiems kūdikiams / vaikams, motinoms reikia patarti nežindyti Enrylaze gydymo metu ir dvi savaites po paskutinės dozės.

Vaisingumas

Nėra duomenų apie rekombinantinės krizantaspazės poveikį vaisingumui. *Erwinia chrysanthemi* krizantaspazės poveikio vaisingumui ir ankstyvajam gemalo vystymuisi tyrimo su žiurkėmis metu poveikio patelių ar patinų vaisingumui nebuvo nustatyta (poveikio žmonėms ribos < 1) (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enrylaze gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia silpnai. Šis poveikis pagrįstas nepageidaujamomis reakcijomis, kurios gali pasireikšti gydymo metu (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinio tyrimo metu sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 59 % pacientų, vartojusių Enrylaze. Dažniausios sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo febrilinė neutropenija (29 %), karščiavimas (10 %), vėmimas (8 %), sepsis (7 %), padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui (6 %), pykinimas (6 %) ir pankreatitas (5 %).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo anemija (52 %), vėmimas (49 %), trombocitopenija (42 %), neutropenija (41 %), pykinimas (38 %), febrilinė neutropenija (32 %), nuovargis (32 %),

karščiavimas (32 %), sumažėjęs apetitas (29 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (29 %), pilvo skausmas (27 %), sumažėjęs leukocitų skaičius (27 %), galvos skausmas (25 %), viduriavimas (22 %) ir sumažėjęs limfocitų skaičius (20 %).

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, apie kurias buvo pranešta klinikinio tyrimo metu, išvardytos toliau 1 lentelėje pagal organų sistemų klases ir dažnį. Dažnis buvo nustatytas pacientams (n = 228), kurie vartojo 6 Enrylaze dozes kartu su chemoterapiniu gydymu keliais vaistiniais preparatais. Žinoma, kad kai kurios toliau išvardytos nepageidaujamos reakcijos (pvz., dėl kaulų čiulpų slopinimo atsirandančios reakcijos ir infekcijos) yra susijusios su chemoterapiniu gydymu keliais vaistiniais preparatais, ir Enrylaze įtaka nėra aiški. Atskirais atvejais prie nepageidaujamų reakcijų galėjo prisidėti ir kiti į gydymo režimą įtraukti vaistiniai preparatai.

Dažnis apibūdinamas taip: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

1 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos pacientams, gydomiems Enrylaze kartu su kelių vaistinių chemoterapija (tyrimas JZP458-201)

Organų sistemų klasė	Dažnis	Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos	Dažnas	Sepsis
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Anemija, trombocitopenija, neutropenija, febrilinė neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Padidėjęs jautrumas vaistiniam preparatui
	Dažnas	Anafilaksinė reakcija, padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Labai dažnas	Sumažėjęs apetitas, hiperglikemija, hipoalbuminemija
	Dažnas	Hipertrigliceridemija, hipoglikemija, hiperamonemija
Psichikos sutrikimai	Labai dažnas	Nerimas
	Dažnas	Dirglumas
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažnas	Galvos skausmas
	Dažnas	Svaigulys
	Nedažnas	Viršutinio sagitalinio sinuso trombozė
Kraujagyslių sutrikimai	Dažnas	Hipotenzija
	Nedažnas	Jungo venos trombozė, giliųjų venų trombozė
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	Dažnas	Plaučių embolija
Virškinimo trakto sutrikimai	Labai dažnas	Vėmimas, pykinimas, pilvo skausmas, viduriavimas
	Dažnas	Pankreatitas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Dažnas	Makulopapulinis bėrimas, niežėjimas, išbėrimas, dilgėlinė, eriteminis išbėrimas
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Labai dažnas	Galūnės skausmas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Labai dažnas	Nuovargis, karščiavimas
	Dažnas	Skausmas injekcijos vietoje, reakcija injekcijos vietoje

Tyrimai	Labai dažnas	Padidėjęs transaminazių aktyvumas, sumažėjęs leukocitų skaičius, sumažėjęs limfocitų skaičius, sumažėjęs svoris, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje
	Dažnas	Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, pailgėjęs dalinis aktyvintas tromboplastino laikas, sumažėjusi fibrinogeno koncentracija kraujyje, sumažėjusi antitrombino III koncentracija
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Labai dažnas	Sumišimas
	Dažnas	Su infuzija susijusi reakcija

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas*Padidėjęs jautrumas*

Padidėjusio jautrumo reakcijos buvo vienos iš nepageidaujamų reakcijų, apie kurias buvo pranešta Enrylaze klinikinio tyrimo metu. Padidėjusio jautrumo vaistiniam preparatui dažnis buvo 11 %, o 8 % pacientų šios reakcijos buvo sunkios. Anafilaksinės reakcijos dažnis buvo 2 % ir visiems pacientams ji buvo sunki. Apskritai padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau pasireiškė pacientams, kuriems Enrylaze buvo infuzuojamas į veną. Padidėjusio jautrumo reakcijų, dėl kurių reikėjo nutraukti gydymą, dažnis buvo 10 % (žr. 4.4 skyrių).

Pankreatitas

Enrylaze klinikinio tyrimo metu buvo pranešta apie pankreatito atvejus, įskaitant gyvybei pavojingus atvejus. Pankreatito dažnis buvo 7 %, sunkių pankreatito reiškinių dažnis buvo 5 %, gyvybei pavojingo pankreatito dažnis buvo 1 %. Vienam pacientui po ūminio pankreatito išsivystė kasos pseudocista, kuri praėjo be pasekmių. Pankreatito, dėl kurio reikėjo nutraukti gydymą, dažnis tyrime JZP458-201 buvo 5 % (žr. 4.4 skyrių).

Suaugusieji ir kitos ypatingos populiacijos

Nors saugumo savybės vyresniems nei 25 metų suaugusiesiems netirtos, apie kai kurias nepageidaujamas reakcijas (kaip hepatotoksinis poveikis, trombozė ir pankreatitas) buvo dažniau pranešama tais atvejais, kai pacientai buvo ne vaikai, o ūmine limfoblastine leukemija sergantys ir kitas asparaginazes vartojantys suaugusieji.

Imunogeniškumas

Buvo pranešta, kad kryžminis reaktyvumas tarp krizantaspazės ir kitos *E. coli* kilmės asparaginazės mažas arba jo išvis nėra.

Kaip ir vartojant visus terapinius baltymus, yra imunogeniškumo galimybė. Imunogeniškumo tyrimai labai priklauso nuo tyrimo jautrumo ir specifiškumo ir jiems įtakos gali turėti keli veiksniai, tokie kaip tyrimo metodologija, mėginių tvarkymas, mėginių paėmimo laikas, kartu taikomas gydymas ir pagrindinė liga. Dėl šių priežasčių antikūnų prieš Enrylaze susidarymo dažnio palyginimas su antikūnų prieš kitus vaistinius preparatus susidarymo dažniu gali būti klaidinantis.

Atlikus pacientų, kuriems Enrylaze buvo leidžiamas į raumenis (n = 167) arba infuzuojamas į veną (n = 61), analizę buvo patvirtinta, kad 116 iš 228 (51 %) pacientų turėjo teigiamų antikūnų prieš vaistinį preparatą (APVP) Enrylaze, o 8 (7 %) APVP testas buvo teigiamas prieš skiriant 1-ąją dozę.

Iš viso 23 (20 %) pacientams, kurie turėjo APVP, pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, iš kurių 6 (5 %) turėjo neutralizuojančių antikūnų. Padidėjusio jautrumo reakcija pasireiškė 7 iš 112 (6 %) pacientų, kuriems APVP nebuvo nustatyta.

Gydymo kurso metu 73 (63 %) pacientams bent vienas APV testas buvo neigiamas.

Intraveninė infuzija

- APVP testas teigiamas buvo iš viso 34 (56 %) pacientams.
- Vieno paciento APVP testas buvo teigiamas prieš skiriant 1-ąją dozę.

- 33 pacientams po Enrylaze injekcijos susidarė antikūnų prieš vaistinį preparatą Enrylaze. 18 iš šių pacientų APVP testas vėliau bent kartą tyrimo metu buvo neigiamas.
- 12 (35 %) pacientų tyrimo metu pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, 2 iš šių pacientų turėjo neutralizuojančių antikūnų. Padidėjusio jautrumo reakcija pasireiškė 4 iš 27 (15 %) pacientų, kuriems APV nebuvo nustatyta.

Injekcija į raumenis

- APVP testas teigiamas buvo iš viso 82 (49 %) pacientams.
- 7 pacientų APVP testas buvo teigiamas prieš skiriant 1-ąją dozę.
- 75 pacientams po Enrylaze injekcijos susidarė antikūnų prieš vaistinį preparatą Enrylaze. 55 iš šių pacientų APVP testas vėliau bent kartą tyrimo metu buvo neigiamas.
- 11 (13 %) pacientų pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcijos, 4 iš šių pacientų turėjo neutralizuojančių antikūnų. Tarp pacientų, kuriems APVP nebuvo nustatyta, 7 iš 85 (8 %) pasireiškė padidėjusio jautrumo reakcija.

Panašu, kad APVP susidarymas nekoreliuoja su padidėjusio jautrumo reakcijomis. 1 kurso metu taikomiems pacientams, kurių APVP teigiamas, poveikio SAA lygiui nebuvo nustatyta, nes jis visais išmatuotais laiko momentais 48 ir 72 val. išliko $\geq 0,1$ V/ml. Atliekant populiacijos farmakokinetikos analizę poveikio Enrylaze farmakokinetikai nepastebėta ir nebuvo nustatyta, kad APVP buvimas būtų reikšmingas veiksnys.

Vaikų populiacija

Dauguma (197 iš 228, 86 %) tyrime JZP458-201 dalyvavusių pacientų buvo < 18-os metų vaikai, todėl lyginti nepageidaujamų reakcijų dažnį ir sunkumą su kitų amžiaus grupių pacientais nėra tikslinga.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nebuvo pranešta apie Enrylaze perdozavimo su klinikiniais simptomais atvejus. Specifinio priešnuodžio nėra. Gydytas yra simptominis ir palaikomasis.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – kiti priešnavikiniai vaistiniai preparatai, ATC kodas – L01XX02.

Veikimo mechanizmas

Asparaginazė yra fermentas, aktyvinantis aminorūgšties L-asparagino vartimą L-asparto rūgštimi ir amoniaku. Farmakologinis Enrylaze poveikis pagrįstas leukemijos ląstelių sunaikinimu dėl asparagino koncentracijos plazmoje sumažėjimo. Dėl mažos asparagino sintetazės raiškos leukemijos ląstelės turi sumažėjusį gebėjimą asparaginą sintetinti, todėl gali išgyventi tik tuomet, jei yra išorinis asparagino šaltinis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Enrylaze veiksmingumas ir saugumas buvo nustatyti klinikuose tyrimuose: atvirajame dviejų dalių, kelių šakų daugiacentriame chemoterapinio gydymo keliais vaistinėmis preparatais tyrime, kuriame buvo gydyti 228 ŪLL arba LL sergantys suaugusieji ir vaikai, kuriems pasireiškė padidėjęs jautrumas

ilgai veikiančioms *E. coli* kilmės asparaginazėms. Pacientų amžiaus mediana buvo 10 m. (intervalas: 1–25 m.).

Prieš gydymą ilgai veikiančiomis *E. coli* kilmės asparaginazėmis visi pacientai buvo gydomi taip pat ir pegaspargaze, išskyrus vieną pacientą, kuris buvo gydomas kito tipo *E. coli* kilmės asparaginaze. Tyrimo JZP458-201 metu 190 (83 %) pacientų pasireiškė padidėjęs (≥ 3 laipsnio) jautrumas ilgai veikiančioms *E. coli* kilmės asparaginazėms, 15 pacientų (7 %) pasireiškė nebyli inaktyvacija, o 23 (10 %) pacientams pasireiškė alerginė reakcija su inaktyvacija. Skirtų Enrylaze kursų skaičius svyravo nuo 1 iki 15.

Pacientams buvo skiriamos 6 Enrylaze dozės taikant vieną iš šių dviejų būdų: 25 mg/m² arba 37,5 mg/m² injekcija į raumenis tris kartus per savaitę (pirmadienį, trečiadienį, penktadienį), arba 25 mg/m² pirmadienį ir trečiadienį, o tada 50 mg/m² penktadienį intraveninė infuzija arba injekcija į raumenis, kaip visų likusių paciento gydymo plane numatytų *E. coli* kilmės asparaginazės dozių pakaitalas.

Veiksmingumo rodiklis buvo nustatomas remiantis įrodymu, kad buvo pasiektas ir palaikomas $\geq 0,1$ V/ml mažiausio asparaginazės aktyvumo serume (MAAS) lygis. Buvo įrodyta, kad $\geq 0,1$ V/ml mažiausias asparaginazės aktyvumas serume koreliuoja su asparagino koncentracijos sumažėjimu, pagal kurį galima numatyti klinikinį veiksmingumą (žr. 5.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu nustatyti MAAS lygiai taikant nurodytus dozavimo grafikus pateikti 2 lentelėje.

2 lentelė. Klinikinių tyrimų metu nustatyti $\geq 0,1$ V/ml MAAS lygiai

Laiko momentas	Į raumenis 25 (PT) / 50 (Pn) mg/m ²	Į veną 25 (PT) / 50 (Pn) mg/m ²
Paskut. 48 val.	95,9 % [90,4 %; 100,0 %]	89,8 % [82,1 %; 97,5 %]
Paskut. 72 val.	89,8 % [81,3 %; 98,3 %]	40,0 % [26,4 %; 53,6 %]

PT = pirmadienis, trečiadienis

PTPn = pirmadienis, trečiadienis, penktadienis

Kiti rekomenduojami dozavimo grafikai pagrįsti farmakokinetikos (FK) interpoliacija ir atsako dažniu, kurie buvo labai panašūs į tirtuosius režimus.

Vaikų populiacija

Atsižvelgiant į amžių (nuo 1 mėn. iki 39 m.), taikant kūno paviršiaus plotu (KPP) pagrįstą dozavimo režimą kliniškai reikšmingos tikimybės pasiekti terapinį $\geq 0,1$ V/ml MAAS skirtumo nesitikima.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Enrylaze FK buvo nustatyta pagal AAS. Pacientams buvo skiriamos 6 Enrylaze dozės: įvairios dozės injekcijų į raumenis forma pirmadienį, trečiadienį ir penktadienį arba po 25 mg/m² į raumenis arba į veną pirmadienį ir trečiadienį, o tada 50 mg/m² penktadienį, kad būtų suleistos likusios jų pradiniam gydymo plane numatytos ilgai veikiančios *E. coli* kilmės asparaginazės dozės. Didžiausias rekombinantinės krizantaspazės AAS (C_{max}) ir plotas po AAS laikinės priklausomybės kreive (AUC) didėja maždaug proporcingai esant nuo 12,5 iki 50 mg/m² dozių intervalui. Mažiausias rekombinantinės krizantaspazės AAS lygis praėjus 48 valandoms ($C_{trough,48}$) arba 72 valandoms ($C_{trough,72}$) po paskutinės dozės apibendrintas 3 lentelėje.

3 lentelė. Enrylaze farmakokinetiniai parametrai, pagrįsti AAS

FK parametras ^a	Vidurkis (95 % PI) po paskutinės dozės			
	25 / 25 / 50 mg/m ² pirmadienį, trečiadienį, penktadienį		25 / 25 / 50 mg/m ² pirmadienį, trečiadienį, penktadienį	
	Į raumenis		Į veną	
C _{trough,48} (V/ml)	N = 49	0,66 (0,54-0,77)	N = 59	0,25 (0,20-0,29)
C _{trough,72} (V/ml)	N = 49	0,47 (0,35-0,59)	N = 50	0,10 (0,07-0,13)

^a: C_{trough,48}: mažiausias AAS lygis praėjus 48 valandoms po paskutinės 25 mg/m² dozės 1 ciklo metu; C_{trough,72}: mažiausias AAS lygis praėjus 72 valandoms po paskutinės 50 mg/m² dozės 1 ciklo metu.

Absorbcija

Rekombinantinės krizantaspazės T_{max} mediana yra 16 val. po injekcijos į raumenis. Vidutinis absoliutus biologinis įsisavinamumas po injekcijos į raumenis sveikiems tiriamiesiems yra 38 %.

Pasiskirstymas

Po infuzijos į veną geometrinis vidutinis (VK %) rekombinantinės krizantaspazės pasiskirstymo tūris yra 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformacija

Tikimasi, kad rekombinantinė krizantaspazė metabolizuojama skaidymo į mažus peptidus per katabolinius kelius būdu.

Eliminacija

Po infuzijos į veną rekombinantinės krizantaspazės geometrinis vidutinis (VK %) klirensas yra 0,14 l/val./m² (20 %).

Geometrinis vidutinis (VK %) pusinės eliminacijos laikas yra 8,6 val. (13 %) po infuzijos į veną ir 18,8 val. (11 %) po injekcijos į raumenis.

Ypatingos populiacijos

Sutrikusi inkstų ir kepenų funkcija

Specialaus tyrimo, skirto nustatyti Enrylaze poveikį esant inkstų ar kepenų funkcijos sutrikimui, neatlikta.

Pacientams, kurių bendrojo bilirubino koncentracija ≤ 3 kartus didesnis už viršutinę normos ribą, gydymo metu dozės koreguoti nereikia; duomenų apie Enrylaze skyrimą pacientams, kurių bendrojo bilirubino koncentracija nuo > 3 iki ≤ 10 kartų viršija VNR, yra nedaug.

Pacientams, kuriems jau nustatytas nesunkus ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (bendrojo bilirubino koncentracija > 1–3 kartų didesnis už VNR arba AST aktyvumas didesnis už VNR), dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie pacientus, kuriems jau nustatytas sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas. Duomenų apie pacientus, kuriems nustatytas nesunkus, vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, nepakanka, kad būtų galima pagrįsti dozavimo rekomendacijas.

Amžius, svoris, kūno paviršiaus plotas ir lytis

Dozę pakoregavus pagal kūno paviršiaus plotą (KPP), nustatyta kliniškai reikšmingų Enrylaze farmakokinetikos skirtumų, atsižvelgiant į svorį (9–131 kg) arba lytį (n = 138 vyr.; n = 88 mot.).

Rekombinantinės krizantaspazės pasiskirstymo tūris ir klirensas didėja didėjant KPP (nuo 0,44 iki 2,53 m²).

Amžius turi įtakos absorbcijos greičio konstantai, o jaunesnių tiriamųjų absorbcijos greičio konstantos vertė yra didesnė, todėl anksčiau pasiekama T_{max} .

Rasė

Juodaodžių ar afroamerikiečių pacientų (n = 24) klirensas buvo 25 % mažesnis, o tai gali padidinti AAS ekspoziciją, palyginti su populiacijos vidurkiu (n = 226). Afroamerikiečių populiacijai dozės koreguoti nereikia. Kliniškai reikšmingų klirenso skirtumų tarp Lotynų Amerikos kilmės (n = 73) ir kitokios kilmės (n = 139) pacientų nebuvo.

Neutralizuojantys antikūnai

Kaip ir gydant kitais asparaginazės preparatais, buvo nustatyta, kad skiriant kartotines dozes susidaro specifinių neutralizuojančių antikūnų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Atliekant tyrimą rekombinantinė krizantaspazė buvo žiurkių grupėms iki 14 dienų iš eilės leidžiama į veną. Nepageidaujamas poveikis vaistinio preparato anksčiau nevartojusiems gyvūnams, būdingas asparaginazėms, buvo pastebėtas tik tuomet, kai ekspozicija gyvūnų organizme buvo 3,6 kartus viršijančia žmogui.

Enrylaze kancerogeniškumo, mutageniškumo ir toksinio poveikio reprodukcijai tyrimai nebuvo atlikti.

Atliekant poveikio gemalo ir vaisiaus vystymuisi tyrimus su žiurkėmis ir triušiais, *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginazė turėjo toksišką poveikį vaikingai patelei, padidino rezorbcijų ir gemalo praradimo po implantacijos dažnį, pasižymėjo toksiniu poveikiu gemalui ir (arba) lėmė dideles anomalijas, kai ekspozicija buvo mažesnė nei klinikinė (ekspozicijos ribos < 1).

Atliekant *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginazės poveikio žiurkių vislumui ir vaisiaus bei atsivestų jauniklių vystymuisi tyrimus, neigiamo poveikio vislumui ar vystymuisi nepastebėta, tačiau ekspozicija buvo mažesnė už klinikinę (ekspozicijos ribos < 1).

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Trehalozė dihidratas
Natrio chloridas
Natrio hidroksidas (pH koreguoti)
Dinatrio fosfatas
Natrio-divandenilio fosfatas monohidratas
Polisorbatas 80
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje, negalima. Tai apima ir kitų vaistinių preparatų infuziją per tą pačią infuzijos liniją kaip ir Enrylaze.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

3 metai.

Stabilumas naudojant

Mikrobiologiniu požiūriu, išskyrus tuos atvejus, kai atidarymo / praskiedimo metodas užkerta kelią

mikrobiologinio užteršimo pavojui, vaistinį preparatą reikia suvartoti nedelsiant. Jei vaistinis preparatas nėra nedelsiant suvartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas prieš vartojimą atsako vartotojas.

Leisti į raumenis paruoštas vaistinis preparatas

Įrodyta, kad polipropileno švirkšte leisti į raumenis paruošto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas, laikant kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) išlieka iki 8 val., o laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) – 24 val.

Leisti į veną paruoštas vaistinis preparatas

Įrodyta, kad leisti į veną paruošto vaistinio preparato cheminis ir fizinis stabilumas laikant kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) išlieka iki 12 val., o laikant šaldytuve (2 °C – 8 °C) – 24 val. Laikymo laikas pradedamas skaičiuoti nuo reikiamo tūrio įtraukimo iš neatidarytų flakonų. Į laikymo laiką intraveniniame maišelyje su polietileno vidine danga įskaičiuojama 2 val. infuzavimo trukmė (žr. 6.6 skyrių).

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) vertikaloje padėtyje.

Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Negalima užšaldyti.

Praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

2 ml I tipo skaidraus borosilikatinio stiklo flakonas, sandariai uždarytas halobutilo gumos kamščiu ir aliuminio gaubtelio bei violetiniu plastikiniu dangteliu.

Pakuotės dydis: 3 flakonai.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Atsargumo priemonės

Buvo įrodytas toliau nurodytų medžiagų suderinamumas. Jokios kitos medžiagos nebuvo tiriamos.

- Švirkštai, pagaminti iš polipropileno
- Intraveninės infuzijos rinkiniai, pagaminti iš PVC, poliolefino, poliamido ir etilenvinilacetato

Paruošimo instrukcijos

- Enrylaze dozę ir flakonų skaičių apskaičiuokite pagal konkretaus paciento KPP, kaip aprašyta 4.2 skyriuje. Visai dozei gali prireikti daugiau nei vieno flakono
- Reikiamą Enrylaze flakonų skaičių išimkite iš šaldytuvo
 - Flakonų nekratykite
 - Kiekvieną flakoną reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių. Jeigu yra dalelių ir (arba) skystis flakone nėra skaidrus, flakono naudoti negalima
- Į švirkštą įtraukite reikiamą Enrylaze kiekį

Tolesni intraveninės infuzijos paruošimo veiksmai

- Enrylaze dozę švirkšte reikia toliau skiesti infuzijos maišelyje, kuriame yra 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekcinio tirpalo
- Intraveninės infuzijos dozę paruošus turi būti gautas skaidrus skystis be matomų dalelių
 - Jei paruoštos intraveninės infuzijos dozės tirpale yra dalelių, tirpalo naudoti negalima
 - Minėta laikymo pradžia pradedama skaičiuoti nuo reikiamo tūrio įtraukimo iš flakono (žr. 6.3 skyrių)

- Į 12 arba 24 val. laikymo trukmę įskaičiuojama rekomenduojama 2 valandų infuzijos trukmė

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1747/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2023 m. rugsėjo 15 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

09/2023

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

„AGC Biologics, Inc.“ (teisinis pavadinimas „CMC Biologics, Inc.“)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Danija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas
rekombinantinė krizantaspazė

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 0,5 ml 10 mg rekombinantinės krizantaspazės tirpalo.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Trehalozės dihidratas, natrio chloridas, natrio hidroksidas (pH koreguoti), dinatrio fosfatas, natrio-divandenilio fosfatas monohidratas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Injekcinis ar infuzinis tirpalas
3 flakonai

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Leisti į veną arba į raumenis.
Negalima kratyti.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Negalima užšaldyti.
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
Laikyti vertikaliajoje padėtyje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/23/1747/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcija ar infuzija
rekombinantinė krizantaspazė
i.v. arba i.m.

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injekcinis ar infuzinis tirpalas rekombinantinė krizantaspazė

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enrylaze ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Enrylaze
3. Kaip vartoti Enrylaze
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enrylaze
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Enrylaze ir kam jis vartojamas

Enrylaze sudėtyje yra veikliosios medžiagos rekombinantinės krizantaspazės. Šis vaistas kartu su kitais vaistais vartojamas ūminei limfoblastinei leukemijai (ŪLL) ir limfoblastinei limfomai (LL) gydyti. Enrylaze galima skirti 1 mėnesio ir vyresniems pacientams.

Enrylaze sudėtyje yra baltymo, pagaminto laboratorijoje rekombinantinės DNR technologijos būdu. Šis baltymas sumažina baltymo, vadinamo asparaginu, kiekį. Šis baltymas reikalingas visoms ŪLL ir LL vėžio ląstelėms, kad jos galėtų išgyventi.

2. Kas žinotina prieš vartojant Enrylaze

Enrylaze vartoti draudžiama:

- jeigu yra sunki alerginė reakcija Enrylaze;
- jeigu yra alerginė reakcija bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu šiuo metu yra sunkus pankreatitas (kasos uždegimas);
- jeigu po gydymo asparaginaze pasireiškė sunkus pankreatitas;
- jeigu po gydymo asparaginaze susidarė sunkių krešulių;
- jeigu po gydymo asparaginaze pasireiškė sunkių kraujavimo reiškinių.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Enrylaze.

Gydant Enrylaze gali atsirasti šių sutrikimų:

- sunkios alerginės reakcijos, kurios gali kelti pavojų gyvybei. Ligoninė užtikrins, kad ji būtų pasirengusi gydyti visas alergines reakcijas, kurios gali atsirasti gydymo metu;
- kasos uždegimas. Diskomfortas arba skausmas pilvo arba nugaros srityje gali būti pankreatito požymis, todėl apie jį reikia tuojau pat pranešti gydytojui;

- pakitęs organizmo gebėjimas kontroliuoti cukraus kiekį kraujyje. Gydomo metu gydytojas turi stebėti gliukozės kiekį kraujyje ir prireikus skirti insulino;
- neįprasti kraujavimo reiškiniai arba kraujavimo krešuliai. Jei pasireiškia bet kuris iš šių reiškinų, gydytojas pristabdys gydymą, kol jie bus pašalinti;
- problemos su kepenimis. Gydytojas Jus stebės, kad galėtų nustatyti, ar nėra kokių nors problemų su kepenimis, ir prireikus gydyti;
- toksinis poveikis centrinei nervų sistemai, pvz., traukuliai ir neurologinės funkcijos sutrikimas. Be to, dėl užpakalinės grįžtamosios encefalopatijos sindromo (kuriam būdingas galvos skausmas, sumišimas, traukuliai ir regėjimo praradimas) gali reikėti skirti kraujospūdį mažinančius vaistus, o traukulių atveju – gydymą vaistais nuo epilepsijos.

Jūsų būklės stebėjimas gydymo Enrylaze metu

Gydymo Enrylaze metu ir po jo būsite stebimi dėl:

- alerginių reakcijų;
- bus stebima kasos ir kepenų funkcija;
- bus stebimas cukraus kiekis kraujyje.

Kiti vaistai ir Enrylaze

Jeigu vartojate arba neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Ypač svarbu pasakyti gydytojui arba vaistininkui, jeigu vartojote ar vartojate:

- metotreksatą arba citarabiną, kurie skiriami vėžiui gydyti. Jei šių vaistų vartosite prieš pat vartodami Enrylaze, gali sustiprėti jų poveikis;
- vinkristiną, kuris skiriamas vėžiui gydyti. Jei vinkristiną ir Enrylaze vartosite kartu, gali padidėti vinkristino toksiškumas;
- gliukokortikoidų – vaistų nuo uždegimo. Jei šiuos vaistus vartosite prieš pat vartodami Enrylaze, gali padidėti krešulių susidarymo pavojus.

Nėštumas

Enrylaze negalima vartoti nėštumo metu. Prieš pradėdamas gydymą moterys turi patikrinti, ar nėra nėščios. Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

Žindymo laikotarpis

Gydymo metu ir dvi savaites po gydymo Enrylaze negalima žindyti, nes gali kilti pavojus žindomam kūdikiui.

Šeimos planavimas

Gydymo Enrylaze metu ir 3 mėnesius po paskutinės Enrylaze dozės tiek vyrai, tiek moterys turi naudoti kontracepcijos priemones ir vengti nėštumo. Moterims, kurios gydomos Enrylaze, hormoninių kontraceptikų vartoti nerekomenduojama.

Prieš pradėdamas gydymą Enrylaze moterims reikia atlikti nėštumo testą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Vartojant Enrylaze gali pykinti ir skaudėti galvą. Tai gali pabloginti gebėjimą vairuoti ar valdyti mechanizmus.

Enrylaze sudėtyje yra natrio

Šio vaisto dozės vienetė yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Enrylaze

Gydytojas nustatys, kokia dozė jums bus leidžiama ir ar ji bus leidžiama kaip infuzija į veną ar injekcija į raumenis. Prieš Jums pradėdamas vartoti Enrylaze taip pat gali būti skirta kitų vaistų (pvz., paracetamolio ir H1 bei H2 blokatorių).

Dozė ir leidimo būdas gali skirtis priklausomai nuo konkrečios Jūsų būklės, kūno paviršiaus ploto ir atsako į gydymą.

Jei Enrylaze bus leidžiamas į veną, bus atliekama 2 valandų trukmės infuzija. Jei Enrylaze bus leidžiamas į raumenis, injekcija gali būti atliekama į kelias vietas.

Ką daryti, jeigu manote, kad Jums buvo suleista per didelė Enrylaze dozė?

Jei nerimaujate, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba bet kurį sveikatos priežiūros specialistą.

Ką daryti, jei manote, kad praleidote Enrylaze dozę?

Jei nerimaujate, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba bet kurį sveikatos priežiūros specialistą.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Buvo pranešta apie pacientams, gydytiems Enrylaze, pasireiškusių toliau nurodytą šalutinį poveikį.

Sunkus šalutinis poveikis

Nedelsdami pasakykite gydytojui, jeigu Jums pasireiškė:

sunkios alerginės reakcijos simptomai, įskaitant veido patinimą, dusulį, į šienligę panašius simptomus, išbėrimą, šaltkrėtį, švokštimą, paraudimą, vėmimą, aukštą arba žemą kraujospūdį. Sunkiais atvejais taip pat gali pasireikšti anafilaksija (staigi, sunki alerginė reakcija su pasunkėjusiu kvėpavimu, patinimu, svaiguliu, dažnu širdies plakimu, prakaitavimu ir sąmonės netekimu);

simptomai, kurie būdingi kraujo krešuliams, įskaitant kraujo krešulius plaučių kraujagyslėse, kurie gali pasireikšti kaip staigus dusulys, krūtinės skausmas arba atsikosėjimas krauju, ir kraujo krešulius smegenų kraujagyslėse, kurie gali pasireikšti tokiais simptomais kaip silpnumas / tirpimas, traukuliai, kalbos sutrikimas arba stiprus galvos skausmas;

pankreatito simptomai, įskaitant pilvo skausmą, pykinimą, vėmimą, nugaros skausmą ar apetito praradimą.

Kitas šalutinis poveikis

Pasitarkite su savo gydytoju, jei pasireiškė bet kuris iš šių simptomų:

Labai dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- alerginė reakcija, įskaitant išbėrimą, niežėjimą ir dilgėlinę;
- infekcijos;
- mažas raudonųjų kraujo kūnelių skaičius (anemija);
- mažas trombocitų skaičius kraujyje (trombocitopenija);
- mažas baltųjų kraujo kūnelių skaičius (sumažėjęs leukocitų skaičius);
- mažas neutrofilų (baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija) skaičius (neutropenija);
- mažas baltųjų kraujo kūnelių (neutrofilų) kiekis kartu su karščiavimu dėl infekcijos (febrilinė neutropenija);
- mažas limfocitų (baltųjų kraujo kūnelių, kovojančių su infekcija) kiekis (sumažėjęs limfocitų skaičius);
- skrandžio skausmas (pilvo skausmas);
- viduriavimas;
- šleikštulys (pykinimas);
- vėmimas;
- nuovargis;
- karščiavimas (pireksija);
- padidėjęs cukraus kiekis kraujyje (hiperglikemija);
- galūnių skausmas;
- sumažėjęs svoris;

- galvos skausmas;
- sumažėjęs apetitas;
- pakitę kepenų funkcijos tyrimų duomenys (padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje);
- sumažėjęs albumino (kraujo baltymo) kiekis (hipoalbuminemija);
- nerimas;
- kraujosruvos (sumušimas).

Dažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų):

- kraujo užkrėtimas (sepsis);
- staigi, sunki alerginė reakcija su pasunkėjusiu kvėpavimu, patinimu, svaiguliu, dažnu širdies plakimu, prakaitavimu ir sąmonės praradimu (anafilaksinė reakcija);
- odos išbėrimas, pasireiškiantis plokščiomis, pakitusios spalvos dėmėmis (makulėmis) ir iškilusiais, paraudusiais guzeliais (papulėmis) (makulopapulinis išbėrimas);
- odos išbėrimas su paraudimu ir uždegimu (eriteminis išbėrimas);
- dilgėlinė (urtikarija);
- odos niežėjimas;
- kasos uždegimas (pankreatitas);
- skausmas injekcijos vietoje;
- reakcija injekcijos vietoje;
- su infuzija susijusios reakcijos;
- nenormali kraujo krešėjimo faktorių koncentracija (pailgėjęs dalinis aktyvintas tromboplastino laikas, sumažėjęs antitrombino III kiekis, sumažėjęs fibrinogeno kiekis kraujyje);
- nenormali inkstų funkcija (padidėjęs kreatinino kiekis kraujyje);
- mažas cukraus kiekis kraujyje (hipoglikemija);
- žemas kraujospūdis (hipotenzija);
- kraujo krešuliai, įskaitant kraujo krešulius plaučių ir smegenų kraujagyslėse;
- dirglumas;
- svaigulys.

Nedažni šalutinio poveikio reiškiniai (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 100 asmenų):

- kraujo krešulys didžiojoje smegenų venoje (viršutinio sagitalinio sinuso trombozė);
- kraujo krešulys kaklo venoje (jungo venos trombozė);
- kraujo krešulys galūnių venose (giliųjų venų trombozė).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enrylaze

Šį vaistą laikykite vaikams nepasiekiamoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant dėžutės ar flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytus flakonus laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) vertikaliaje padėtyje. Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošus dozę švirkšte, Enrylaze galima iki 8 val. laikyti kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) arba 24 val. šaldytuve (2 °C – 8 °C).

Praskiedus intraveniniame maišelyje, Enrylaze galima iki 12 val. laikyti kambario temperatūroje (15 °C – 25 °C) arba 24 val. šaldytuve (2 °C – 8 °C). Laikymo laikas pradedamas skaičiuoti tirpalą įtraukus iš neatidarytų flakonų.

Pastebėjus bet kokių dalelių tirpale, šio vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enrylaze sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra rekombinantinė krizantaspazė. Kiekviename flakone yra 10 mg rekombinantinės krizantaspazės 0,5 ml tirpalo.
- Pagalbinės medžiagos yra trehalozės dihidratas, natrio chloridas (žr. 2 skyrių „Enrylaze sudėtyje yra natrio“), natrio hidroksidas (pH koreguoti), dinatrio fosfatas, natriodivandenilio fosfatas monohidratas, polisorbatas 80 ir injekcinis vanduo.

Enrylaze išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enrylaze yra skaidrus arba šiek tiek gelsvas injekcinis ar infuzinis tirpalas, kuriame nėra kietųjų dalelių.

Vienoje dėžutėje yra 3 stikliniai flakonai, kiekviename iš jų yra 0,5 ml injekcinio ar infuzinio tirpalo.

Registruotojas ir gamintojas

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Airija
Tel. +353 1 968 1631
El. paštas medinfo-int@jazzpharma.com

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas: 09/2023

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.