

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać reakcje niepożądane — patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enrylaze 10 mg/0,5 ml, roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera 0,5 ml roztworu 10 mg rekombinowanej kryzantaspazy*

Sekwencja aminokwasowa jest identyczna jak w natywnej L-asparaginazie pochodzącej z *Erwinia chrysanthemi* (znanej także jako kryzantaspaza).

Oznaczenie aktywności *in vitro* wykazało, że 1 mg rekombinowanej kryzantaspazy odpowiada około 1 000 jednostek natywnej kryzantaspazy zgodnie z porównaniami *in vivo* z badań klinicznych. Wykazano, że ekspozycje na aktywność asparaginazy w surowicy (ang. serum asparaginase activity, SAA) (C_{max} , stężenie po 48 i 72 godz. oraz AUC) były porównywalne w przypadku dawek 25 mg/m² rekombinowanej kryzantaspazy oraz 25 000 jednostek/m² natywnej kryzantaspazy po podaniu dożylnym lub domięśniowym u zdrowych pacjentów.

*rekombinowana L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* wytwarzana przez *Pseudomonas fluorescens* metodą rekombinacji DNA.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji.

Przezroczysty do opalizującego, bezbarwny do lekko żółtego roztwór o pH 7,0 ±0,5 i osmolalności: 290–350 mOsmol/kg.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Enrylaze jest wskazany jako składnik wielolekowego schematu chemioterapeutycznego do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ang. acute lymphoblastic leukaemia, ALL) i chłoniaka limfoblastycznego (ang. lymphoblastic lymphoma, LBL) u pacjentów dorosłych i pediatrycznych (w wieku 1 miesiąc i starszych), u których wystąpiła nadwrażliwość lub cicha inaktywacja asparaginazy pochodzącej z *E. coli*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Enrylaze powinien być przepisywany i podawany przez lekarzy i fachowy personel medyczny z doświadczeniem w stosowaniu produktów przeciwnowotworowych. Podczas podawania produktu leczniczego Enrylaze powinien być dostępny odpowiedni sprzęt do resuscytacji i inne środki niezbędne do leczenia anafilaksji.

Dawkowanie

Zalecana dawka produktu leczniczego Enrylaze to:

- Co 48 godzin
 - 25 mg/m² domięśniowo lub dożylnie

Lub

- Poniedziałek/środa/piątek
 - 25 mg/m² domięśniowo w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m² domięśniowo w piątek lub
 - 25 mg/m² dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m² domięśniowo w piątek lub
 - 25 mg/m² dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m² dożylnie w piątek

Zalecana premedykacja

W celu zmniejszenia ryzyka i ciężkości reakcji związanych z wlewem / reakcji nadwrażliwości należy rozważyć premedykację pacjentów przy użyciu paracetamolu, blokera receptora H1 i blokera receptora H2, 30–60 minut przed podaniem produktu leczniczego Enrylaze, gdy jest on podawany dożylnie.

Zalecane monitorowanie

Aktywność asparaginazy może różnić się u różnych osób, dlatego należy monitorować minimalne wartości SAA. Po podaniu należy co 48 godzin monitorować minimalną aktywność asparaginazy w surowicy począwszy od 48 godzin po podaniu dawki. W przypadku dawkowania w schemacie poniedziałek/środa/piątek minimalną wartość SAA należy oznaczać 72 godziny po dawce piątkowej i przed podaniem kolejnej dawki poniedziałkowej. Następnie można indywidualnie dostosować schemat dawkowania lub drogę podawania (patrz punkt 4.4).

Terapię można dodatkowo dostosować zgodnie z lokalnymi protokołami leczenia.

Dawka produktu leczniczego Enrylaze jest podawana w mg/m², a nie w jednostkach/m², jak stosuje się w przypadku innych preparatów zawierających asparaginazę. Produktu leczniczego Enrylaze nie można stosować zamiennie z innymi produktami zawierającymi kryzantaspace w celu ukończenia cyklu leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności wątroby

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów, u których wystąpi stężenie bilirubiny całkowitej ≤ 3 -krotności górnej granicy normy (GGN) w trakcie leczenia.

Należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Enrylaze, jeżeli stężenie bilirubiny całkowitej wyniesie w trakcie leczenia od >3 do ≤ 10 -krotności GGN, leczenie można kontynuować po ustąpieniu tej nieprawidłowości. W razie zdarzenia ciężkiego (stężenie bilirubiny całkowitej >10 -krotności GGN) leczenie należy przerwać i nie stosować tego leczenia ponownie u pacjentów (patrz punkt 4.4).

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z wcześniej ujawnionym łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (stężenie bilirubiny całkowitej od >1 do 3-krotności GGN lub AST powyżej GGN). Dostępne dane u pacjentów z wcześniej stwierdzonym ciężkim upośledzeniem czynności wątroby są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawki.

Upośledzenie czynności nerek

Dostępne dane u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek są niewystarczające do określenia zaleceń dotyczących dawki.

Dzieci i młodzież

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u dzieci i młodzieży.

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci poniżej 1 miesiąca życia.

Osoby w starszym wieku

Nie jest wymagane dostosowanie dawki u osób w starszym wieku.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Enrylaze jest przeznaczony do podawania domięśniowego i/lub dożylnego.

W przypadku podania domięśniowego należy ograniczyć objętość produktu leczniczego Enrylaze w pojedynczym miejscu wstrzyknięcia do 2 ml w przypadku pacjentów o powierzchni ciała (BSA) $>0,5 \text{ m}^2$, a w przypadku pacjentów z BSA $<0,5 \text{ m}^2$ ograniczyć objętość do 1 ml. Jeżeli objętość do podania jest większa niż wspomniane wartości graniczne, wykonać wstrzyknięcie w kilku miejscach.

W przypadku wlewu dożylnego zaleca się podawanie dawki przez 2 godziny.

Instrukcja dotycząca rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem dożylnym, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Ciężkie reakcje nadwrażliwości na substancję czynną w wywiadzie
- Nadwrażliwość na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zapalenie trzustki
- Ciężkie zapalenie trzustki w wywiadzie w trakcie wcześniejszej terapii asparaginazą.
- Ciężka zakrzepica w wywiadzie w trakcie wcześniejszej terapii asparaginazą.
- Ciężkie zdarzenia krwotoczne w wywiadzie w trakcie wcześniejszej terapii asparaginazą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Monitorowanie kliniczne

Aktywność asparaginazy

Optymalny poziom SAA znacząco różni się między pacjentami, gdy leczenie jest podawane dożylnie. Optymalny poziom SAA wynosi $\geq 0,1 \text{ j./ml}$, jeżeli nie obserwuje się takiego poziomu, schemat dawkowania można dostosować indywidualnie. W przypadku podawania produktu leczniczego Enrylaze dożylnie w schemacie poniedziałek/środa/piątek minimalne poziomy SAA należy oznaczać 72 godziny po dawce piątkowej i przed kolejnym podaniem w poniedziałek. Jeżeli nie jest obserwowany poziom SAA $\geq 0,1 \text{ j./ml}$, należy rozważyć podawanie produktu leczniczego Enrylaze domięśniowo lub przejść na 48-godzinny odstęp dawkowania (dożylnie lub domięśniowo). Jeżeli poziomy SAA są monitorowane w odstępach 48-godzinnych po dożylnym podawaniu produktu leczniczego Enrylaze i nie jest obserwowany poziom SAA $\geq 0,1 \text{ j./ml}$, należy rozważyć podawanie domięśniowe (patrz punkt 4.2).

Reakcje nadwrażliwości

Reakcje nadwrażliwości stopnia 3 i 4 po użyciu produktu leczniczego Enrylaze występowały u pacjentów w trakcie badań klinicznych (patrz punkty 4.3 i 4.8). Reakcje nadwrażliwości mogą występować częściej w przypadku podawania dożylnego w porównaniu z podawaniem domięśniowym.

Ze względu na ryzyko ciężkich reakcji alergicznych produkt leczniczy Enrylaze należy podawać w warunkach zapewniających dostęp do sprzętu do resuscytacji i innych środków niezbędnych do leczenia anafilaksji. Należy odstawić produkt leczniczy Enrylaze u pacjentów z ciężkimi reakcjami nadwrażliwości (patrz punkt 4.3).

Zapalenie trzustki

Zapalenie trzustki zgłaszano u pacjentów leczonych produktem leczniczym Enrylaze w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8).

Należy ocenić pacjentów z objawami odpowiadającymi zapaleniu trzustki w celu postawienia rozpoznania.

Należy odstawić produkt leczniczy Enrylaze u pacjentów z martwiczym lub krwotocznym zapaleniem trzustki.

W razie podwyższenia aktywności lipazy lub amylazy >2-krotności GGN lub objawowego zapalenia trzustki należy wstrzymać podawanie produktu leczniczego Enrylaze do czasu unormowania aktywności lipazy do GGN i objawów. Po ustąpieniu zapalenia trzustki można wznowić leczenie produktem leczniczym Enrylaze.

Nietolerancja glukozy

Przypadki nietolerancji glukozy zgłaszano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Enrylaze w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8). Należy monitorować stężenia glukozy u pacjentów na początku leczenia i okresowo w trakcie leczenia. W razie potrzeby należy podawać terapię insulinową u pacjentów z hiperglikemią.

Zaburzenia krzepnięcia

W związku z terapią L-asparaginazą zgłaszano zdarzenia zakrzepowe i krwawienia, w tym zakrzepicę zatoki strzałkowej oraz płucną zatorowość. W przypadku zdarzeń zakrzepowych lub krwotocznych należy wstrzymać leczenie produktem leczniczym Enrylaze do czasu ustąpienia objawów; po ustąpieniu można wznowić leczenie produktem leczniczym Enrylaze.

Hepatotoksyczność

W trakcie badań klinicznych obserwowano, że terapia obejmująca produkt leczniczy Enrylaze może powodować hepatotoksyczność (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów podmiotowych i przedmiotowych hepatotoksyczności. Przed leczeniem produktem leczniczym Enrylaze i zgodnie z wymogami klinicznymi należy monitorować bilirubinę oraz transaminazy. W razie ciężkiej toksyczności ze strony wątroby należy odstawić leczenie produktem leczniczym Enrylaze i zapewnić opiekę podtrzymującą.

Neurotoksyczność

W trakcie każdej terapii asparaginazą może wystąpić toksyczność ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), w tym encefalopatia, napady i depresja OUN, jak również zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible encephalopathy syndrome, PRES).

PRES może rzadko występować w trakcie leczenia dowolną asparaginazą. Zespół ten jest charakteryzowany w obrazowaniu metodą rezonansu magnetycznego (RM) dzięki odwracalnym (od kilku dni do miesięcy) zmianom chorobowym/obrzękowi, głównie w tylnym obszarze mózgu. Objawy PRES zasadniczo obejmują podwyższone ciśnienie krwi, napady, bóle głowy, zmiany stanu umysłowego i ostre upośledzenie widzenia (głównie ślepotę korową lub hemianopsję homonimiczną).

Nie jest jasne, czy PRES jest spowodowany przez asparaginazę, leczenie równoległe lub choroby zasadnicze. PRES leczy się objawowo, w tym za pomocą leków przeciwpadaczkowych. Może być konieczne odstawienie lub zmniejszenie dawki podawanych jednocześnie immunosupresyjnych produktów leczniczych. Należy zasięgnąć porady eksperta.

Antykoncepcja

Antykoncepcję należy stosować w trakcie leczenia i przez 3 miesiące po otrzymaniu końcowej dawki produktu leczniczego Enrylaze. Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enrylaze kobiety powinny wykonać test ciążowy. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i produktem leczniczym Enrylaze, pacjentki w wieku rozrodczym podczas leczenia powinny stosować skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji

(patrz punkt 4.6).

Zawartość sodu

Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Ogólne

Podczas podawania asparaginazy należy wziąć pod uwagę możliwość interakcji z produktami leczniczymi, na których właściwości farmakokinetyczne lub farmakodynamiczne wpływają wywoływane przez asparaginazę zmiany czynności wątroby lub stężenia białka w osoczu. Asparaginaza może zwiększać toksyczność innych produktów leczniczych poprzez jej wpływ na czynność wątroby.

Winkrystyna

Podawanie asparaginazy jednocześnie z winkrystyną lub bezpośrednio przed nią może wiązać się ze zwiększoną toksycznością winkrystyny. Asparaginaza hamuje klirens wątrobowy winkrystyny.

Metotreksat, cytarabina

Dane niekliniczne wskazują, że wcześniejsze lub jednoczesne podawanie L-asparaginazy tłumi działanie metotreksatu i cytarabiny. Podawanie L-asparaginazy po metotreksacie lub cytarabinie powoduje działanie synergistyczne. Jednak skutek kliniczny zależnego od kolejności podania L-asparaginazy na skuteczność metotreksatu i cytarabiny jest nieznan.

Glukokortykoidy

Podawanie asparaginazy z glukokortykoidami lub bezpośrednio przed nimi (np. prednizonem) może spowodować zmianę parametrów krzepnięcia, taką jak zmniejszenie stężeń fibrynogenu i antytrombiny III.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym/antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Mężczyźni i kobiety powinni stosować antykoncepcję w trakcie leczenia chemioterapią zawierającą produkt leczniczy Enrylaze. Ponieważ upływ czasu po leczeniu asparaginazą, po którym można bezpiecznie zająć się ciążą lub spłodzić dziecko, jest nieznan, mężczyźni oraz kobiety powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji przez co najmniej 3 miesiące po odstawieniu. Ponieważ nie można wykluczyć pośredniej interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi i produktem leczniczym Enrylaze, pacjentki w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczne niehormonalne metody antykoncepcji podczas przyjmowania leczenia (patrz punkt 4.4).

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania rekombinowanej kryzantaspazy u kobiet w okresie ciąży. Na podstawie badań L-asparaginazy *Erwinia chrysanthemi* u zwierząt ciężarnych rekombinowana kryzantaspaza może działać szkodliwie na zarodek i płód w przypadku podawania kobietom w ciąży (patrz punkt 5.3).

Przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Enrylaze kobiety w wieku rozrodczym powinny wykonać test ciążowy. Produktu leczniczego Enrylaze nie stosować w okresie ciąży chyba, że stan kliniczny kobiety wymaga leczenia i usprawiedliwia potencjalne ryzyko dla płodu. Jeżeli produkt leczniczy jest stosowany w okresie ciąży lub jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę podczas otrzymywania produktu leczniczego Enrylaze, kobietę należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy rekombinowana kryzantaspaza przenika do mleka ludzkiego. Ze względu na możliwość ciężkich reakcji niepożądanych u karmionych piersią niemowląt/dzieci matkom należy zalecić niekarmienie piersią podczas terapii produktem leczniczym Enrylaze i przez okres do dwóch tygodni po ostatniej dawce.

Płodność

Brak dotyczących ludzi danych o wpływie rekombinowanej kryzantaspazy na płodność. W badaniach płodności i wczesnego rozwoju embrionalnego u szczurów z zastosowaniem kryzantaspazy *Erwinia chrysanthemi* nie było wpływu na płodność samic lub samców (marginesy ekspozycji ludzkiej <1) (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enrylaze wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Wpływ ten opiera się na reakcjach niepożądanych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ciężkie reakcje niepożądane występowały u 59% pacjentów, którzy otrzymali produkt leczniczy Enrylaze w badaniu klinicznym. Najczęstszymi ciężkimi reakcjami niepożądanymi były gorączka neutropeniczna (29%), gorączka (10%), wymioty (8%), sepsa (7%), nadwrażliwość na produkt leczniczy (6%), nudności (6%) i zapalenie trzustki (5%).

Najczęstszymi reakcjami niepożądanymi były niedokrwistość (52%), wymioty (49%), małopłytkowość (42%), neutropenia (41%), nudności (38%), gorączka neutropeniczna (32%), zmęczenie (32%), gorączka (32%), zmniejszony apetyt (29%), podwyższone transaminazy (29%), ból w jamie brzusznej (27%), liczba krwinek białych obniżona (27%), ból głowy (25%), biegunka (22%) i liczba limfocytów obniżona (20%).

Tabelaryczna lista reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane zgłaszane w badaniu klinicznym są wymienione w Tabeli 1 zgodnie z klasyfikacją układów i narządów oraz częstością występowania. Zidentyfikowane częstotliwości pochodzą od pacjentów (n=228), którzy otrzymali 6 dawek produktu leczniczego Enrylaze wraz z wielolekowym schematem chemioterapeutycznym. Określone reakcje niepożądane wymienione poniżej, takie jak reakcje wynikające z supresji szpiku kostnego i zakażenia, są znane jako powiązane z wielolekowym schematem chemioterapeutycznym i przyczynowa rola produktu leczniczego Enrylaze w ich występowaniu nie jest jasna. W poszczególnych przypadkach reakcji niepożądanych do ich występowania mogą przyczyniać się inne produkty lecznicze stosowane w ramach schematu.

Częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy częstości reakcje niepożądane są prezentowane w kolejności malejącej ciężkości.

Tabela 1: Reakcje niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Enrylaze z chemioterapią wielolekową (badanie JZP458-201)

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość	Reakcja niepożądana
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Często	Sepsa
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Bardzo często	Niedokrwistość, małopłytkowość, neutropenia, gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu	Bardzo często	Nadwrażliwość na lek

immunologicznego	Często	Reakcja anafilaktyczna, nadwrażliwość
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często	Zmniejszony apetyt, hiperglikemia, hipoalbuminemia
	Często	Hipertrójglicerydemia, hipoglikemia, hiperamonemia
Zaburzenia psychiczne	Bardzo często	Lęk
	Często	Drażliwość
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
	Często	Zawroty głowy
	Niezbyt często	Zakrzepica zatoki strzałkowej górnej
Zaburzenia naczyniowe	Często	Niedociśnienie
	Niezbyt często	Zakrzepica żyły szyjnej, zakrzepica żył głębokich
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Płucna zatorowość
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często	Wymioty, nudności, ból w jamie brzusznej, biegunka
	Często	Zapalenie trzustki
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często	Plamisto-grudkowa wysypka, świąd, wysypka, pokrzywka, wysypka rumieniowa
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Bardzo często	Ból w kończynie
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Uczucie zmęczenia, gorączka
	Często	Ból w miejscu wstrzyknięcia, reakcja w miejscu wstrzyknięcia
Badania diagnostyczne	Bardzo często	Transaminazy podwyższone, liczba krwinek białych obniżona, liczba limfocytów obniżona, masa ciała obniżona, bilirubina we krwi podwyższona
	Często	Kreatynina we krwi podwyższona, czas częściowej tromboplastyny po aktywacji wydłużony, fibrynogen we krwi obniżony, obniżona antytrombina III
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	Bardzo często	Słuczenie
	Często	Reakcja związana z wlewem

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Nadwrażliwość

Reakcje nadwrażliwości były reakcjami niepożądanymi zgłaszanymi w badaniu klinicznym produktu leczniczego Enrylaze. Częstość występowania nadwrażliwości na produkt leczniczy wynosiła 11% i była ona ciężka u 8% pacjentów. Częstość występowania reakcji anafilaktycznej wynosiła 2% i była ona ciężka u wszystkich pacjentów. Ogółem reakcje nadwrażliwości obserwowano częściej u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Enrylaze dożylnie. Częstość reakcji nadwrażliwości prowadzących do odstawienia wynosiła 10% (patrz punkt 4.4).

Zapalenie trzustki

Przypadki zapalenia trzustki, w tym zagrażające życiu, były zgłaszane w badaniu klinicznym produktu leczniczego Enrylaze. Częstość występowania zapalenia trzustki wynosiła 7%; częstość występowania ciężkich zapaleń trzustki wynosiła 5%; częstość występowania zagrażającego życiu zapalenia trzustki wynosiła 1%. U jednego pacjenta wystąpiła torbiel rzekoma trzustki po ostrym zapaleniu trzustki, która ustąpiła bez następstw. Częstość zapalenia trzustki prowadzącego do odstawienia produktu w badaniu JZP458-201 wynosiła 5% (patrz punkt 4.4).

Dorośli i inne szczególne grupy pacjentów

Chociaż profil bezpieczeństwa u dorosłych powyżej 25 roku życia nie był badany, niektóre reakcje niepożądane, takie jak hepatotoksyczność, zakrzepica i zapalenie trzustki były zgłaszane częściej u dorosłych z ostrą białaczką limfoblastyczną otrzymujących inne asparaginazy niż u dzieci.

Immunogenność

Zgłaszano brak reaktywności krzyżowej lub niewielką reaktywność krzyżową między kryzantaspazą a innymi asparaginazami pochodzącymi z *E. coli*.

Jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych występuje możliwość immunogenności. Oznaczenia immunogenności są wysoce zależne od czułości i swoistości oznaczenia i może na nie wpływać szereg czynników, takich jak metodologia oznaczenia, postępowanie z próbką, czas pobrania próbki, jednocześnie przyjmowane leczenie i choroba zasadnicza. Z tych powodów porównanie częstości występowania przeciwciał skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu Enrylaze z częstością występowania przeciwciał przeciwko innym produktom może być mylące.

Analiza pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Enrylaze jako wstrzyknięcie domięśniowe (n=167) lub wlew dożylny (n=61) pokazała, że 116 spośród 228 (51%) pacjentów miało potwierdzoną obecność przeciwciał przeciwciałekowych (ang. anti-drug antibodies, ADA) skierowanych przeciwko produktowi leczniczemu Enrylaze, 8 (7%) spośród nich miało dodatni wynik ADA przed 1. dawką.

Łącznie 23 (20%) pacjentów mających ADA doświadczyło reakcji nadwrażliwości, spośród których 6 (5%) miało przeciwciała neutralizujące. Spośród pacjentów ujemnych pod względem ADA 7/112 (6%) doświadczyło reakcji nadwrażliwości.

W trakcie leczenia 73 (63%) pacjentów miało co najmniej raz ujemny wynik na obecność przeciwciał ADA.

Wlew dożylny

- Łącznie 34 (56%) pacjentów okazało się mieć wynik ADA dodatni.
- 1 pacjent miał dodatni wynik na obecność przeciwciał ADA przed 1. dawką.
- U 33 pacjentów wystąpiły ADA skierowane przeciwko produktowi leczniczemu Enrylaze po podaniu produktu leczniczego Enrylaze. 18 spośród tych pacjentów miało następnie ujemne wyniki na obecność przeciwciał ADA co najmniej raz w trakcie badania.
- 12 (35%) doświadczyło reakcji nadwrażliwości w trakcie badania i 2 spośród tych pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. Spośród pacjentów ujemnych pod względem ADA 4/27 (15%) doświadczyło reakcji nadwrażliwości.

Wstrzyknięcie domięśniowe

- Łącznie 82 (49%) pacjentów okazało się mieć wynik dodatni na obecność ADA.
- 7 pacjentów miało dodatni wynik na obecność przeciwciał ADA przed 1. dawką.
- U 75 pacjentów wystąpiły ADA skierowane przeciwko produktowi leczniczemu Enrylaze po podaniu produktu leczniczego Enrylaze. 55 spośród tych pacjentów miało następnie ujemne wyniki na obecność przeciwciał ADA co najmniej raz w trakcie badania.
- 11 (13%) pacjentów doświadczyło reakcji nadwrażliwości i 4 spośród tych pacjentów miało przeciwciała neutralizujące. Spośród pacjentów ujemnych pod względem ADA 7/85 (8%) doświadczyło reakcji nadwrażliwości.

Obecność ADA wydaje się nie mieć korelacji z występowaniem reakcji nadwrażliwości. Poziomy SAA nie wpływały na odpowiednich pacjentów z dodatnimi przeciwciałami ADA, ponieważ utrzymywali oni poziomy SAA $\geq 0,1$ j./ml we wszystkich dostępnych 48- i 72-godzinnych punktach czasowych w trakcie cyklu 1. Nie zaobserwowano wpływu na farmakokinetykę produktu leczniczego Enrylaze i status ADA nie okazał się być istotnym czynnikiem w populacyjnej analizie farmakokinetycznej.

Dzieci i młodzież

Większością pacjentów w badaniu JZP458-201 były dzieci w wieku <18 lat, 197/228 (86%) i dlatego porównanie częstości i ciężkości reakcji niepożądanych z innymi grupami wiekowymi było niewłaściwe.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Nie zgłoszono żadnego przypadku przedawkowania produktu leczniczego Enrylaze z objawami klinicznymi i nie ma swoistego antidotum. Leczenie jest objawowe i podtrzymujące.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Kod ATC innych leków przeciwnowotworowych: L01XX02.

Mechanizm działania

Asparaginaza to enzym, który katalizuje konwersję aminokwasu L-asparaginy do kwasu L-asparaginowego i amoniaku. Działanie farmakologiczne produktu leczniczego Enrylaze opiera się na zabijaniu komórek białaczki poprzez usunięcie asparaginy z osocza. Komórki białaczki z niską ekspresją syntetazy asparaginy mają obniżoną zdolność syntezy asparaginy i dlatego są zależne od egzogennej źródła asparaginy, koniecznego do przeżycia.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enrylaze ustalono w badaniach klinicznych, otwartym, dwuczęściowym, wielokohortowym, wieloośrodkowym badaniu z wielolekowym schematem chemioterapeutycznym, w którym leczono 228 pacjentów dorosłych i dzieci z ALL lub LBL, u których wystąpiła nadwrażliwość na długo działające asparaginazy pochodzące z *E. coli*. Mediana wieku pacjentów wynosiła 10 lat (zakres od 1 do 25 lat).

Wcześniejse leczenie długo działającą asparaginazą pochodzącą od *E. coli* obejmowało pegaspargazę u wszystkich pacjentów, z wyjątkiem jednego, który otrzymywał innego rodzaju asparaginazę pochodzącą z *E. coli*. W badaniu JZP458-201 190 (83%) pacjentów doświadczyło nadwrażliwości (stopnia ≥ 3) na długo działające asparaginazy pochodzące z *E. coli*, 15 (7%) pacjentów doświadczyło cichej inaktywacji, a 23 (10%) pacjentów doświadczyło reakcji alergicznej z inaktywacją. Liczba otrzymanych cykli produktu leczniczego Enrylaze wahała się od 1 do 15.

Pacjenci otrzymali 6 dawek produktu leczniczego Enrylaze, domięśniowo w dawce 25 mg/m² lub 37,5 mg/m² trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) lub 25 mg/m² w poniedziałek i środę, następnie 50 mg/m² w piątek jako wlew dożylny lub wstrzyknięcie domięśniowe jako zamiennik każdej dawki asparaginazy pochodzącej z *E. coli* pozostającej w planie leczenia pacjenta.

Określenie skuteczności opierało się na wykazaniu osiągnięcia i utrzymania poziomu nadiru aktywności asparaginazy w surowicy (ang. nadir serum asparaginase activity, NSAA) $\geq 0,1$ j./ml. Wykazano, że minimalna aktywność asparaginazy w surowicy $\geq 0,1$ j./ml koreluje z utratą asparaginy, co prognozuje skuteczność kliniczną (patrz punkt 5.2).

Obserwowane poziomy NSAA w trakcie badań klinicznych dla wskazanych schematów dawkowania przedstawia Tabela 2.

Tabela 2: Obserwowane poziomy NSAA $\geq 0,1$ j./ml w trakcie badań klinicznych

Punkt czasowy	Domięśniowo 25 (PnŚr)/ 50 (Pt) mg/m²	Dożylnie 25 (PnŚr)/ 50 (Pt) mg/m²
Ostatni 48-godzinny	95,9% [90,4%; 100,0%]	89,8% [82,1%; 97,5%]
Ostatni 72-godzinny	89,8% [81,3%; 98,3%]	40,0% [26,4%; 53,6%]

PnŚr = poniedziałek, środa;

PnŚrPt = poniedziałek, środa, piątek

Inne zalecane schematy dawkowania opierają się na interpolacji farmakokinetyki (PK) i współczynników odpowiedzi obserwowanych z bardzo podobnymi badanymi schematami.

Dzieci i młodzież

Nie oczekuje się istotnej klinicznie różnicy pod względem prawdopodobieństwa osiągnięcia terapeutycznej NSAA $\geq 0,1$ j./ml na podstawie wieku (od 1 miesiąca do 39 lat) zgodnie z proponowanymi schematami dawkowania zależnymi od powierzchni ciała (ang. Body surface area, BSA).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę produktu leczniczego Enrylaze określono na podstawie wartości SAA. Pacjenci otrzymali 6 różnych dawek produktu leczniczego Enrylaze domięśniowo w poniedziałek, środę i piątek lub 25 mg/m² podawane domięśniowo lub dożylnie w poniedziałek i środę oraz 50 mg/m² w piątek jako zamiennik każdej dawki długo działającej asparaginyzy pochodzącej z *E. coli*, pozostającej w ich pierwotnym planie leczenia. Maksymalna wartość SAA (C_{max}) oraz pole pod krzywą SAA-czas (AUC) rekombinowanej kryzantaspazy rośnie w przybliżeniu proporcjonalnie w zakresie dawek od 12,5 do 50 mg/m². Minimalny poziom SAA w okresie 48 godzin ($C_{min,48}$) i 72 godzin ($C_{min,72}$) po podaniu ostatniej dawki w odniesieniu do rekombinowanej kryzantaspazy podsumowano w Tabeli 3.

Tabela 3: Parametry farmakokinetyczne produktu leczniczego Enrylaze na podstawie SAA

Parametr PK^a	Średnia (95% CI) po ostatniej dawce			
	25/25/50 mg/m² Poniedziałek, środa, piątek		25/25/50 mg/m² Poniedziałek, środa, piątek	
	Domięśniowo		Dożylnie	
$C_{min,48}$ (j./ml)	N=49	0,66 (0,54–0,77)	N=59	0,25 (0,20–0,29)
$C_{min,72}$ (j./ml)	N=49	0,47 (0,35–0,59)	N=50	0,10 (0,07–0,13)

^a: $C_{min,48}$: minimalny poziom SAA w ciągu 48 godzin po przyjęciu ostatniej dawki 25 mg/m² w cyklu 1; $C_{min,72}$: minimalny poziom SAA w ciągu 72 godzin po przyjęciu ostatniej dawki 50 mg/m² w cyklu 1.

Wchłanianie

Mediana T_{max} rekombinowanej kryzantaspazy to 16 godzin po podaniu domięśniowym. Średnia bezwzględna dostępność biologiczna w przypadku podania domięśniowego wynosi 38%.

Dystrybucja

Po podaniu dożylnym średnia geometryczna (%CV) objętości dystrybucji rekombinowanej kryzantaspazy wynosi 1,75 l/m² (14%).

Metabolizm

Przewiduje się, że rekombinowana kryzantaspaza powinna być metabolizowana do małych peptydów za pośrednictwem szlaków katabolicznych.

Eliminacja

Po podaniu dożylnym średnia geometryczna (%CV) klirensu rekombinowanej kryzantaspazy wynosi 0,14 l/godz./m² (20%).

Średnia geometryczna (%CV) czasu półtrwania wynosi 8,6 godz. (13%) po podaniu dożylnym i 18,8 godz. (11%) po podaniu domięśniowym.

Szczególne grupy pacjentów

Upośledzenie czynności nerek lub wątroby

Nie przeprowadzono odrębnego badania u pacjentów z upośledzeniem czynności nerek lub wątroby z użyciem produktu leczniczego Enrylaze.

W trakcie leczenia dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej wynoszącym ≤ 3 -krotność górnej granicy normy; dostępne są ograniczone dane dotyczące stosowania produktu leczniczego Enrylaze u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej wynoszącym od >3 do ≤ 10 -krotności GGN.

Dostosowanie dawki nie jest wymagane w przypadku pacjentów z wcześniej ujawnionym łagodnym lub umiarkowanym upośledzeniem czynności wątroby (bilirubina całkowita >1 do 3-krotności GGN lub AST powyżej GGN). Dostępne dane u pacjentów z wcześniej stwierdzonym ciężkim upośledzeniem czynności wątroby są niewystarczające do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania. Dostępne dane u pacjentów z łagodnym, umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem czynności nerek są niewystarczające do ustalenia zaleceń dotyczących dawkowania.

Wiek, masa ciała, powierzchnia ciała i pleć

Nie ma istotnych klinicznie różnic farmakokinetyki produktu leczniczego Enrylaze zależnych od masy ciała (od 9 do 131 kg) lub płci (n=138 mężczyzn; n=88 kobiet) po dostosowaniu dawki według powierzchni ciała (BSA).

Objętość dystrybucji i klirens rekombinowanej kryzantaspazy rośnie wraz ze wzrostem BSA (od 0,44 do 2,53 m²).

Wiek wpływa na szybkość wchłaniania, przy czym młodsi uczestnicy mają większą szybkość wchłaniania, co prowadzi do wcześniejszego osiągnięcia wartości T_{max} .

Rasa

Pacjenci rasy czarnej lub afroamerykańskiej (n=24) mieli o 25% niższy klirens, co może zwiększać ekspozycję SAA w porównaniu do średniej w populacji (n=226). Nie jest wymagane dostosowanie dawki u pacjentów populacji afroamerykańskiej. Nie było istotnych klinicznie różnic pod względem klirensu między pacjentami latynoskimi (n=73) i nielatynoskimi (n=139).

Przeciwciała neutralizujące

Podobnie, jak w przypadku innych preparatów asparaginazy, przy powtarzonym dawkowaniu stwierdzono powstawanie swoistych przeciwciał neutralizujących.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu podawano rekombinowaną kryzantaspazę dożylnie grupom szczurów przez maksymalnie 14 kolejnych dni. Działania niepożądane, które były typowe dla asparaginazy, odnotowano u nieleczonych wcześniej zwierząt wtedy, gdy narażenie było 3,6-krotnie większe niż maksymalne narażenie występujące u ludzi.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości, mutagenności i toksycznego wpływu na rozrodczość

produktu leczniczego Enrylaze.

W badaniach rozwoju zarodkowo-płodowego na szczurach i królikach L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* powodowała toksyczność u matek, zwiększoną częstość resorpcji, utratę płodu po zagnieżdżeniu, toksyczność zarodkowo-płodową i/lub ciężkie nieprawidłowości przy narażeniach mniejszych niż obserwowane w warunkach klinicznych (margines narażenia <1).

W badaniu płodności szczurów oraz rozwoju przed- i poporodowego z wykorzystaniem L-asparaginazy *Erwinia chrysanthemi* nie było efektów ubocznych w zakresie płodności lub rozwoju, ale narażenia były niższe niż obserwowane w warunkach klinicznych (margines narażenia <1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Trehaloza dwuwodna
Chlorek sodu
Wodorotlenek sodu (do dostosowania pH)
Fosforan disodowy
Jednowodny diwodorofosforan sodu
Polisorbat 80
Woda do wstrzykiwań

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności, z wyjątkiem wymienionych w punkcie 6.6. Obejmuje to wlew innych produktów leczniczych przy użyciu tej samej linii infuzyjnej co produktu leczniczego Enrylaze.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiołka

3 lata.

Dane dotyczące stabilności użytkowej

Z mikrobiologicznego punktu widzenia, o ile sposób otwarcia/rozcieńczenia nie wyklucza ryzyka zanieczyszczenia mikrobiologicznego, produkt należy użyć natychmiast. Jeżeli produkt nie zostanie użyty natychmiast, za czasy i warunki przechowywania użytkowego odpowiedzialność ponosi użytkownik.

Preparat domięśniowy

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową w przypadku preparatów domięśniowych w strzykawce polipropylenowej wykazano do 8 godzin w temperaturze pokojowej (15–25 °C) lub 24 godzin po schłodzeniu (2–8 °C).

Preparat dożylny

Chemiczną i fizyczną stabilność użytkową w przypadku preparatów dożylnych w strzykawce polipropylenowej wykazano do 12 godzin w temperaturze pokojowej (15–25 °C) lub 24 godzin po schłodzeniu (2–8 °C). Czas przechowywania rozpoczyna się od pobrania wymaganej objętości z nieotwartych fiolek. Czas przechowywania w wewnętrznym worku polietylenowym obejmuje 2-godzinny czas podawania (patrz punkt 6.6).

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2–8 °C) w pozycji pionowej.

Przechowywać fiołkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z przezroczystego szkła borokrzemowego typu 1 o pojemności 2 ml zamknięta korkiem z gumy halobutyłowej i aluminiowym zaciskanym wieczkiem oraz fioletowym plastikowym korkiem.

Wielkość opakowania: 3 fiołki.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Środki ostrożności

Zgodność wykazano w następujących materiałach. Nie przeprowadzono badań innych materiałów.

- Strzykawki wykonane z polipropylenu
- Zestawy do wlewu dożylnego wykonane z PVC, poliolefiny, poliamidu oraz kopolimeru etylenu/octanu winylu

Instrukcje przygotowania

- Określić dawkowanie i liczbę fiołek produktu leczniczego Enrylaze na podstawie wartości BSA danego pacjenta, jak opisano w punkcie 4.2. Do podania pełnej dawki może być potrzebna więcej niż jedna fiołka
- Wyjąć odpowiednią liczbę fiołek produktu leczniczego Enrylaze z chłodziarki
 - Nie potrząsać fiołkami
 - Każdą fiołkę należy sprawdzić pod kątem cząstek stałych. W przypadku zaobserwowania cząstek stałych i/lub gdy ciecz w fiołce nie jest przezroczysta, fiołki nie wolno używać
- Pobrać wymaganą objętość produktu leczniczego Enrylaze do strzykawki

Kolejne etapy przygotowania wlewu dożylnego

- Przygotowana dawka produktu leczniczego Enrylaze w strzykawce powinna być dodatkowo rozcieńczona w worku infuzyjnym zawierającym 100 ml chlorku sodu o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) roztwór do wstrzykiwań
- Dawka przygotowanego wlewu dożylnego powinna być przezroczystym płynem bez widocznych cząstek stałych
 - W przypadku zaobserwowania cząstek stałych w przygotowanej dawce wlewu dożylnego roztworu nie wolno używać
 - Początek wspomnianego okresu przechowywania rozpoczyna się od pobrania wymaganej objętości z fiołki (patrz punkt 6.3)
 - Czas 12- lub 24-godzinne przechowywania obejmuje zalecany 2-godzinny czas wlewu

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

D04 E5W7
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1747/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 15 września 2023 r

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

09/2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I
STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO
OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I
SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej

AGC Biologics, Inc. (oficjalna nazwa CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Dania

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

<Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).>

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enrylaze 10 mg/0,5 ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji
rekombinowana kryzantaspaza

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 0,5 ml roztworu 10 mg rekombinowanej kryzantaspaży.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Trehaloza dwuwodna, chlorek sodu, wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), fosforan disodowy, jednowodny diwodorofosforan sodu, polisorbat 80 i woda do wstrzykiwań.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do wstrzykiwań / do infuzji
3 fiolki

5. SPOSÓB I DROGI PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.
Do podania dożylnego lub domięśniowego.
Nie potrząsać.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w pozycji pionowej.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

12. NUMER POZWOLENIA (NUMERY POZWOLEŃ) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/23/1747/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

FIOLKA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA (DROGI) PODANIA

Enrylaze 10 mg/0,5 ml, do wstrzykiwań / do infuzji
rekombinowana kryzantaspaza
i.v. lub i.m.

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Enrylaze 10 mg/0,5 ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji rekombinowana kryzantaspaza

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed przyjęciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Enrylaze i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed podaniem leku Enrylaze
3. Jak podawać lek Enrylaze
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enrylaze
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Enrylaze i w jakim celu się go stosuje

Lek Enrylaze zawiera jako substancję czynną rekombinowaną kryzantaspazę. Jest to lek stosowany wraz z innymi lekami do leczenia ostrej białaczki limfoblastycznej (ALL) oraz chłoniaka limfoblastycznego (LBL). Lek Enrylaze może być podawany pacjentom w wieku od 1 miesiąca życia. Lek Enrylaze zawiera białko wytwarzane w laboratorium metodą rekombinacji DNA. Białko to działa poprzez obniżanie zawartości aminokwasu zwanego asparagina. Ten aminokwas jest potrzebny komórkom rakowym ALL i LBL do przeżycia.

2. Informacje ważne przed podaniem leku Enrylaze

Kiedy nie przyjmować leku Enrylaze

- jeśli pacjent ma ciężką reakcję alergiczną na lek Enrylaze
- jeśli pacjent ma reakcję alergiczną na którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent obecnie doświadcza ciężkiego zapalenia trzustki;
- jeśli pacjent doświadczył ciężkiego zapalenia trzustki po leczeniu terapiami asparaginazy;
- jeśli pacjent doświadczył ciężkich skrzepów krwi po leczeniu terapiami asparaginazy;
- jeśli pacjent doświadczył ciężkich epizodów krwawienia po leczeniu terapiami asparaginazy.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Enrylaze należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

W trakcie leczenia lekiem Enrylaze mogą wystąpić następujące problemy:

- ciężkie reakcje alergiczne, które mogą być zagrażające życiu. Szpital upewni się, że jest przygotowany do leczenia wszelkich reakcji alergicznych, które mogą wystąpić w trakcie leczenia.
- zapalenie trzustki. Dyskomfort lub ból w okolicy żołądka bądź pleców może oznaczać zapalenie trzustki i należy natychmiast zgłosić to lekarzowi.
- zmiany zdolności organizmu do radzenia sobie ze stężeniem cukru we krwi. Lekarz powinien monitorować stężenie glukozy podczas leczenia i w razie potrzeby podać insulinę.
- nietypowe zdarzenia krwawienia lub skrzepy krwi. Jeżeli wystąpi którekolwiek z tych zdarzeń, leczenie zostanie wstrzymane przez lekarza do ich ustąpienia.
- problemy z wątrobą. Lekarz będzie monitorować pacjenta w celu stwierdzenia, czy doświadcza jakichkolwiek problemów z wątrobą, i w razie potrzeby podjęcia leczenia.
- toksyczność ośrodkowego układu nerwowego, taka jak napady i upośledzone funkcje neurologiczne. Ponadto, przypadki zespołu tylnej odwracalnej encefalopatii (cechującego się bólem głowy, splątaniem, napadami i utratą wzroku) mogą wymagać podawania leków obniżających ciśnienie krwi, a w przypadku napadów — leczenia lekami przeciwpadaczkowymi.

Monitorowanie podczas leczenia lekiem Enrylaze

W trakcie leczenia lekiem Enrylaze i po jego zakończeniu pacjent będzie monitorowany pod kątem:

- reakcji alergicznych
- czynności trzustki i wątroby
- stężenia cukru we krwi

Lek Enrylaze a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. W szczególności należy poinformować lekarza lub farmaceutę w razie przyjmowania następujących leków:

- metotreksat lub cytarabina stosowane do leczenia nowotworu. Stosowanie tych leków bezpośrednio przed lekiem Enrylaze może nasilać ich działanie.
- winkrystyna stosowana do leczenia nowotworu. Stosowanie winkrystyny z lekiem Enrylaze może nasilać toksyczność winkrystyny.
- glukokortykoidy stosowane jako leki przeciwzapalne. Stosowanie tych leków bezpośrednio przed lekiem Enrylaze może powodować skrzepy krwi.

Ciąża

Lek Enrylaze nie powinien być stosowany w trakcie ciąży i przed rozpoczęciem terapii kobiety powinny sprawdzić, czy nie są w ciąży. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza że może być w ciąży, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed przyjęciem tego leku.

Karmienie piersią

Nie należy karmić piersią w trakcie leczenia i przez dwa tygodnie po leczeniu lekiem Enrylaze, ponieważ może to stanowić zagrożenie dla karmionego dziecka.

Planowanie rodziny

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety powinni stosować antykoncepcję i unikać poczęcia dziecka w trakcie leczenia lekiem Enrylaze i przez 3 miesiące po ostatniej dawce leku Enrylaze. Hormonalne środki antykoncepcyjne nie są zalecane do stosowania przez kobiety leczone lekiem Enrylaze.

Kobiety powinny wykonać test ciążowy przed rozpoczęciem leczenia.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek Enrylaze może powodować mdłości i ból głowy. Może to wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Lek Enrylaze zawiera sód

Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na jednostkę dawki, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

3. Jak podawać lek Enrylaze

Lekarz określi jaką dawkę podawać i czy będzie podawana jako wlew dożylny lub zastrzyk domięśniowy. Przed rozpoczęciem leczenia lekiem Enrylaze pacjent może również otrzymać inne leki, takie jak paracetamol, bloker receptora H1 oraz bloker receptora H2.

Dawka i sposób podawania będą zależeć od stanu zdrowia pacjenta, powierzchni ciała i odpowiedzi na terapię.

Jeżeli pacjent otrzymuje lek Enrylaze dożylnie, będzie to trwało 2 godziny. Jeżeli pacjent otrzymuje lek Enrylaze domięśniowo, wstrzyknięcie może zostać wykonane w kilku miejscach.

Jeżeli pacjent uważa, że otrzymał więcej leku Enrylaze niż powinien

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub dowolną osobą z fachowego personelu medycznego.

Jeżeli pacjent uważa, że pominął dawkę leku Enrylaze

W razie jakichkolwiek wątpliwości należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem lub dowolną osobą z fachowego personelu medycznego.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. W przypadku pacjentów leczonych lekiem Enrylaze zgłaszano następujące działania niepożądane.

Ciężkie działania niepożądane

Należy niezwłocznie poinformować lekarza w razie wystąpienia:

Objawów ciężkiej reakcji alergicznej, w tym obrzęku twarzy, zadyszki, objawów podobnych do kataru siennego, wysypki, dreszczy, świszczenia, uderzenia gorąca, wymiotów, wysokiego lub niskiego ciśnienia krwi. W rzadkich przypadkach może również wystąpić anafilaksja (nagła, ciężka reakcja alergiczna wraz z trudnościami z oddychaniem, obrzękiem, zawrotami głowy, szybkim biciem serca, poceniem się i utratą przytomności).

Objawy zakrzepów krwi, w tym zakrzepów naczyń krwionośnych płuc, co może objawiać się jako zadyszka, ból w klatce piersiowej lub odkrztuszanie krwi, oraz naczyń krwionośnych mózgu, co może objawiać się jako osłabienie/drewnienie, napady, trudności z mówieniem lub ciężki ból głowy.

Objawy zapalenia trzustki, w tym ból w jamie brzusznej, nudności, wymioty, ból pleców lub utrata apetytu.

Inne działania niepożądane

Należy porozmawiać z lekarzem, jeżeli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek spośród następujących objawów:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić u więcej niż 1 osoby na 10):

- reakcja alergiczna, w tym wysypka, swędzenie i pokrzywka
- zakażenia
- małe stężenia krwinek czerwonych (niedokrwistość)
- małe stężenia płytek krwi (małopłytkowość)
- małe stężenia krwinek białych (liczba krwinek białych obniżona)
- małe stężenia neutrofilów, krwinek białych zwalczających zakażenie (neutropenia)

- małe stężenia krwinek białych (neutrofilów) z gorączką z powodu zakażenia (gorączka neutropeniczna)
- małe stężenia limfocytów, krwinek białych zwalczających zakażenie (liczba limfocytów obniżona)
- ból żołądka (ból w jamie brzusznej)
- biegunka
- nudności
- wymioty
- zmęczenie
- gorączka
- wysokie stężenie cukru we krwi (hiperglikemia)
- ból w kończynie
- utrata masy ciała (masa ciała obniżona)
- ból głowy
- zmniejszony apetyt
- nieprawidłowe wyniki badania czynnościowego wątroby (podwyższone transaminazy, bilirubina we krwi podwyższona)
- obniżone stężenie albuminy (białka krwi) (hipoalbuminemia)
- lęk
- powstawanie siniaków (stłuczenia)

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 10):

- zatrucie krwi (sepsa)
- nagła, ciężka reakcja alergiczna wraz z trudnościami w oddychaniu, obrzękiem, wrażeniami bliskiego omdlenia, szybkim biciem serca, poceniem się i utratą przytomności (reakcja anafilaktyczna)
- wysypka skórna cechująca się płaskimi, odbarwionymi plamkami i uniesionymi, zaczerwienionymi grudkami (plamisto-grudkowa wysypka)
- wysypka skórna z zaczerwienieniem i stanem zapalnym (wysypka rumieniowa)
- pokrzywka
- swędząca skóra (świąd)
- zapalenie trzustki
- ból w miejscu wstrzyknięcia
- reakcja w miejscu wstrzyknięcia
- reakcje związane z wlewem
- nieprawidłowe stężenia czynników krzepnięcia krwi (czas częściowej tromboplastyny po aktywacji wydłużony, obniżona antytrombina III, fibrynogen we krwi obniżony)
- nieprawidłowa czynność nerek (kreatynina we krwi podwyższona)
- niskie stężenie cukru we krwi (hipoglikemia)
- niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie)
- zakrzepy krwi, w tym w naczyniach krwionośnych płuc i mózgu
- drażliwość
- zawroty głowy

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić u maksymalnie 1 osoby na 100):

- zakrzep krwi w dużej żyłce mózgu (zakrzepica zatoki strzałkowej górnej)
- zakrzep krwi w żyłce szyjnej (zakrzepica żyły szyjnej)
- zakrzep krwi w żyłach kończyn (zakrzepica żył głębokich)

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceutce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak będzie przechowywany lek Enrylaze

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarte fiolki przechowywać w lodówce (2–8 °C) w pozycji pionowej. Nie zamrażać. Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Po przygotowaniu dawki w strzykawce lek Enrylaze może być przechowywany przez maksymalnie 8 godzin w temperaturze pokojowej (15–25 °C) lub 24 godziny podczas przechowywania w niskiej temperaturze (2–8 °C).

Po rozcieńczeniu w worku dożylnym lek Enrylaze może być przechowywany przez maksymalnie 12 godzin w temperaturze pokojowej (15–25 °C) lub 24 godziny podczas przechowywania w niskiej temperaturze (2–8 °C). Czas przechowywania rozpoczyna się po pobraniu roztworu z nieotwartych fiolek.

Nie stosować tego leku, jeśli zauważy się w roztworze jakiegokolwiek cząstki stałe.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enrylaze

- Substancją czynną leku jest rekombinowana kryzantaspaza. Każda fiolka zawiera 10 mg rekombinowanej kryzantaspazy w 0,5 ml roztworze do wstrzykiwań.
- Pozostałe składniki to trehaloza dwuwodna, chlorek sodu (patrz punkt 2 „Lek Enrylaze zawiera sól”), wodorotlenek sodu (do dostosowania pH), fosforan disodowy, jednowodny diwodorofosforan sodu, polisorbit 80 i woda do wstrzykiwań.

Jak wygląda lek Enrylaze i co zawiera opakowanie

Enrylaze to przezroczysty do nieco żółtego roztwór do wstrzykiwań / do infuzji niezawierający cząstek stałych.

Jedno pudełko zawiera 3 szklane fiolki po 0,5 ml roztworu do wstrzykiwań / do infuzji.

Podmiot odpowiedzialny i wytwórca

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

Tel.: +353 1 968 1631
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Data ostatniej aktualizacji ulotki: 09/2023

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Ta ulotka jest dostępna we wszystkich językach UE/EOG na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków.