

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche enthält 0,5 ml Lösung mit 10 mg rekombinanter Crisantaspase (recombinant crisantaspase)*

Die Aminosäuresequenz ist mit der nativen L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi* (auch bekannt als Crisantaspase) identisch.

Ein *In-vitro*-Aktivitätstest zeigte, dass 1 mg rekombinante Crisantaspase ungefähr 1 000 E nativer Crisantaspase entspricht, was mit den *In-vivo*-Vergleichen aus klinischen Studien übereinstimmt. Die Expositionen der Serum-Asparaginase-Aktivität (SAA) (C_{\max} , Konzentration nach 48 und 72 Stunden und AUC) sind nachweislich vergleichbar für 25 mg/m² rekombinante Crisantaspase und 25 000 E/m² native Crisantaspase, wenn sie gesunden Teilnehmern intravenös oder intramuskulär verabreicht werden.

* rekombinante L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi*, mittels rekombinanter DNA-Technologie hergestellt in *Pseudomonas fluorescens*.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.

Transparente bis opaleszente, farblose bis leicht gelbliche Lösung mit pH 7,0 ± 0,5 und einer Osmolalität von 290–350 mosmol/kg.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Enrylaze wird angewendet als Komponente eines Kombinationschemotherapie-Schemas in der Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) und lymphoblastischem Lymphom (LBL) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten (ab 1 Monat), die eine Überempfindlichkeit gegen oder eine stille Inaktivierung von aus *E. coli* gewonnener Asparaginase entwickelt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Verschreibung und Verabreichung von Enrylaze muss durch Ärzte und medizinische Fachkräfte erfolgen, die in der Anwendung antineoplastischer Produkte erfahren sind. Bei Verabreichung von Enrylaze müssen geeignete Geräte zur Wiederbelebung und andere Mittel zur Behandlung von Anaphylaxie bereitstehen.

Dosierung

Die empfohlene Dosis von Enrylaze ist:

- Alle 48 Stunden
 - 25 mg/m² intramuskulär oder intravenös

oder

- Montag/Mittwoch/Freitag
 - 25 mg/m² intramuskulär am Montag und Mittwoch und 50 mg/m² intramuskulär am Freitag oder
 - 25 mg/m² intravenös am Montag und Mittwoch und 50 mg/m² intramuskulär am Freitag oder
 - 25 mg/m² intravenös am Montag und Mittwoch und 50 mg/m² intravenös am Freitag

Empfohlene Prämedikation

Bei intravenöser Gabe von Enrylaze sollte die Prämedikation der Patienten mit Paracetamol, einem H1-Rezeptorantagonisten und einem H2-Rezeptorantagonisten 30–60 Minuten vor der Verabreichung erwogen werden, um das Risiko und die Schwere von infusionsbedingten Reaktionen/Überempfindlichkeitsreaktionen zu verringern.

Empfohlene Überwachung

Die Asparaginase-Aktivität kann von Person zu Person unterschiedlich sein, weshalb der SAA-Talwert überwacht werden sollte. Bei einer Verabreichung alle 48 Stunden sollte 48 Stunden nach der Verabreichung eine Messung der Asparaginase-Aktivität-Talwerts durchgeführt werden. Bei einer Dosierung nach dem Schema Montag/Mittwoch/Freitag sollte der SAA-Talwert 72 Stunden nach der Freitagsdosis und vor der Verabreichung der folgenden Montagsdosis gemessen werden. Das Dosierungsschema oder die Art der Verabreichung sollte dann individuell angepasst werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Therapie kann gemäß lokalen Behandlungsprotokollen weiter angepasst werden.

Die Dosis von Enrylaze wird in mg/m² verabreicht und nicht in Einheiten/m² wie bei anderen Asparaginase-Präparaten. Enrylaze darf nicht mit anderen Crisantaspase-Produkten ausgetauscht werden, um einen Behandlungszyklus abzuschließen.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten, die während der Behandlung einen Gesamtbilirubinwert bis zum ≤ 3 -fachen der oberen Normgrenze (ONG) entwickeln, ist keine Anpassung der Dosis erforderlich.

Bei Gesamtbilirubin vom > 3 -fachen bis zum ≤ 10 -fachen der ONG ist die Gabe von Enrylaze zu unterbrechen; die Behandlung kann nach dem Rückgang der Werte wieder aufgenommen werden. Bei stark erhöhten Bilirubinwerten (Gesamtbilirubin > 10 -fache ONG) muss die Behandlung abgebrochen werden und eine Reexposition der Patienten vermieden werden (siehe Abschnitt 4.4).

Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit vorbestehender leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1 - bis 3-mal die ONG oder AST größer als die ONG) nicht erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit vorbestehender schwerer Leberfunktionsstörung vor, um eine Dosisempfehlung zu geben.

Nierenfunktionsstörung

Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor, um eine Dosisempfehlung zu geben.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern, die jünger als 1 Monat sind, ist bisher noch nicht erwiesen.

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Art der Anwendung

Enrylaze ist für die intramuskuläre und/oder intravenöse Anwendung vorgesehen.

Bei intramuskulärer Anwendung muss das Volumen von Enrylaze an einer einzelnen Injektionsstelle bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) $> 0,5 \text{ m}^2$ auf 2 ml begrenzt werden; bei Patienten mit einer KOF $< 0,5 \text{ m}^2$ muss das Volumen auf 1 ml begrenzt werden. Wenn das zu verabreichende Volumen über den angegebenen Grenzwerten liegt, müssen mehrere Injektionsstellen verwendet werden.

Bei intravenöser Infusion wird die Verabreichung der Dosis über 2 Stunden empfohlen.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der intravenösen Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff in der Vorgeschichte
- Überempfindlichkeit gegen einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Schwere Pankreatitis
- Schwere Pankreatitis in der Vorgeschichte bei früherer Asparaginasetherapie
- Schwere Thrombose bei früherer Asparaginasetherapie
- Schwere hämorrhagische Ereignisse bei früherer Asparaginasetherapie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Klinische Überwachung

Asparaginase-Aktivität

Die SAA variiert bei intravenöser Verabreichung erheblich zwischen den Patienten. Der optimale SAA-Spiegel liegt bei $\geq 0,1 \text{ E/ml}$; wird dieser Wert nicht eingehalten, sollte der Dosierungsplan individuell angepasst werden. Bei einer intravenösen Verabreichung von Enrylaze nach dem Schema Montag/Mittwoch/Freitag sollte der SAA-Talwert 72 Stunden nach der Freitagsdosis und vor der Verabreichung am folgenden Montag gemessen werden. Wenn SAA-Spiegel $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ nicht beobachtet werden, ist die intramuskuläre Verabreichung von Enrylaze oder die Umstellung auf ein 48-stündiges Dosierungsintervall (intravenös oder intramuskulär) in Betracht zu ziehen. Wenn die SAA-Spiegel in einem 48-stündigen Intervall nach intravenöser Verabreichung von Enrylaze überwacht werden und keine SAA-Spiegel $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ beobachtet werden, ist eine intramuskuläre Verabreichung in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.2).

Überempfindlichkeitsreaktionen

Überempfindlichkeitsreaktionen des Grades 3 und 4 sind bei Patienten in klinischen Studien nach der Anwendung von Enrylaze aufgetreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Überempfindlichkeitsreaktionen können häufiger auftreten, wenn die Behandlung intravenös verabreicht wird, als wenn sie intramuskulär verabreicht wird.

Aufgrund des Risikos schwerer allergischer Reaktionen muss die Verabreichung von Enrylaze in einer Umgebung mit geeigneten Geräten zur Wiederbelebung und anderen Mitteln zur Behandlung von

Anaphylaxie erfolgen. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist die Gabe von Enrylaze einzustellen (siehe Abschnitt 4.3).

Pankreatitis

In klinischen Studien wurde bei mit Enrylaze behandelten Patienten über Pankreatitis berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten mit Symptomen, die auf Pankreatitis hindeuten, sollen untersucht werden, um eine Diagnose zu stellen.

Bei Patienten, die eine nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitis entwickeln, muss Enrylaze abgesetzt werden.

Im Fall eines Anstiegs von Lipase oder Amylase auf das > 2-Fache der ONG oder symptomatischer Pankreatitis ist die Gabe von Enrylaze bis zum Abklingen der erhöhten Werte und Symptome einzustellen. Nach dem Abklingen der Pankreatitis kann die Behandlung mit Enrylaze fortgesetzt werden.

Glukoseintoleranz

In klinischen Studien wurde bei Patienten, die Enrylaze erhielten, Fälle von Glukoseintoleranz berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutzuckerspiegel der Patienten ist zu Beginn und regelmäßig während der Behandlung zu überprüfen. Bei Patienten mit Hyperglykämie ist nach Bedarf eine Insulintherapie anzuwenden.

Blutgerinnungsstörungen

Thrombose- und Blutungsereignisse einschließlich Thrombose des Sinus sagittalis und Lungenembolie wurden bei Therapie mit L-Asparaginase gemeldet. Die Behandlung mit Enrylaze ist bei Thrombose- oder Blutungsereignissen bis zum Abklingen der Symptome zu unterbrechen; nach dem Abklingen kann die Behandlung mit Enrylaze fortgesetzt werden.

Lebertoxizität

Wie in klinischen Studien festgestellt wurde, kann eine Therapie, die Enrylaze umfasst, Lebertoxizität verursachen (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf Anzeichen und Symptome von Lebertoxizität überwacht werden. Bilirubin und Transaminasen sind vor der Behandlung und nach klinischer Erfordernis während der Behandlung mit Enrylaze zu überwachen. Im Fall einer schweren Lebertoxizität ist die Behandlung mit Enrylaze abzubrechen und unterstützende Therapiemaßnahmen sind einzuleiten.

Neurotoxizität

Während der Behandlung mit jeder beliebigen Asparaginase-Therapie kann eine Toxizität des Zentralnervensystems (ZNS), darunter Enzephalopathie, Krampfanfälle und Dämpfung des ZNS sowie posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom (PRES), auftreten.

PRES kann in seltenen Fällen während der Behandlung mit jeder beliebigen Asparaginase auftreten. Dieses Syndrom zeigt sich in der Magnetresonanztomographie (MRT) als reversible (von wenigen Tagen bis Monaten) Läsionen/Ödeme, vornehmlich im posterioren Teil des Hirns. Zu den Symptomen von PRES gehören im Wesentlichen erhöhter Blutdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Veränderungen des geistigen Zustands und akute Sehverschlechterung (vornehmlich Rindenblindheit oder homonyme Hemianopsie).

Es ist unklar, ob das PRES von der Asparaginase, der Begleitbehandlung oder den Grunderkrankungen ausgelöst wird. PRES wird symptomatisch behandelt; dazu gehören Maßnahmen zur Behandlung etwaiger Krampfanfälle. Es kann erforderlich sein, die gleichzeitige Verabreichung immunsupprimierender Arzneimittel einzustellen oder die Dosis zu reduzieren. Fachärztlicher Rat ist einzuholen.

Empfängnisverhütung

Während der Behandlung und für 3 Monate nach Erhalt der letzten Dosis Enrylaze muss eine Empfängnisverhütung verwendet werden. Bei Frauen muss zudem vor Einleitung der Behandlung mit Enrylaze ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen oraler Kontrazeption und Enrylaze nicht ausgeschlossen werden kann, müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung zuverlässige nichthormonelle Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Allgemein

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, deren Pharmakokinetik oder Pharmakodynamik durch von Asparaginase hervorgerufene Veränderungen der Leberfunktion oder des Plasmaproteinspiegels beeinträchtigt wird, muss bei Verabreichung von Asparaginase berücksichtigt werden. Asparaginase kann die Toxizität anderer Arzneimittel durch seine Wirkung auf die Leberfunktion erhöhen.

Vincristin

Die Verabreichung von Asparaginase gleichzeitig mit oder unmittelbar vor Vincristin kann mit einer erhöhten Toxizität von Vincristin einhergehen. Asparaginase beeinträchtigt die hepatische Clearance von Vincristin.

Methotrexat, Cytarabin

Nichtklinische Daten weisen darauf hin, dass eine vorangehende oder gleichzeitige Verabreichung von L-Asparaginase die Wirkung von Methotrexat und Cytarabin abschwächt. Die Verabreichung von L-Asparaginase nach Methotrexat oder Cytarabin führt zu einem Synergieeffekt. Die klinische Wirkung einer Verabreichung von L-Asparaginase auf die Wirksamkeit von Methotrexat und Cytarabin in Abhängigkeit von der zeitlichen Reihenfolge ist jedoch unbekannt.

Glukokortikoide

Die Verabreichung von Asparaginase mit oder unmittelbar vor Glukokortikoiden (z. B. Prednison) kann die Gerinnungsparameter ändern, beispielsweise durch Abnahme der Spiegel an Fibrinogen und Antithrombin III.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit Enrylaze-haltiger Chemotherapie sollten Männer und Frauen verhüten. Da der Zeitraum nach der Behandlung mit Asparaginase, in dem es sicher ist, schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen, nicht bekannt ist, sollten Männer und Frauen für mindestens 3 Monate nach dem Absetzen der Behandlung eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen oraler Kontrazeption und Enrylaze nicht ausgeschlossen werden kann, müssen Patientinnen im gebärfähigen Alter während der Behandlung zuverlässige nichthormonelle Verhütungsmethoden anwenden (siehe Abschnitt 4.4).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von rekombinanter Crisantaspase bei Schwangeren vor. Basierend auf Studien mit L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi* bei trächtigen Tieren kann rekombinante Crisantaspase bei Verabreichung an Schwangere den Embryo und Fötus schädigen (siehe Abschnitt 5.3).

Vor dem Beginn der Behandlung mit Enrylaze muss bei Frauen im gebärfähigen Alter ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden. Enrylaze darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung aufgrund des klinischen Zustandes der Frau erforderlich und das potenzielle Risiko für den Fötus gerechtfertigt ist. Wenn das Arzneimittel während der Schwangerschaft angewendet wird oder die Patientin schwanger wird, während sie Enrylaze erhält, muss die Frau über die mögliche Schädigung des Fötus in Kenntnis gesetzt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob rekombinante Crisantaspase in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der Möglichkeit schwerwiegender Nebenwirkungen bei gestillten Säuglingen/Kindern muss Müttern geraten werden, das Stillen während der Therapie mit Enrylaze und für zwei Wochen nach der letzten Dosis zu unterbrechen.

Fertilität

Bisher liegen keine Daten zur Wirkung von rekombinanter Crisantaspase auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie zu Fertilität und früher embryonaler Entwicklung bei Ratten mit Crisantaspase aus *Erwinia chrysanthemi* wurden keine Auswirkungen auf die Fertilität männlicher oder weiblicher Tiere festgestellt (humantherapeutischer Expositionsbereich < 1) (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enrylaze hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dieser Einfluss ist auf die Nebenwirkungen zurückzuführen, die während der Behandlung auftreten können (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei 59 % der Patienten, die Enrylaze im Rahmen einer klinischen Studie erhielten, traten schwerwiegende Nebenwirkungen auf. Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren febrile Neutropenie (29 %), Fieber (10 %), Erbrechen (8 %), Sepsis (7 %), Arzneimittelüberempfindlichkeit (6 %), Übelkeit (6 %) und Pankreatitis (5 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Anämie (52 %), Erbrechen (49 %), Thrombozytopenie (42 %), Neutropenie (41 %), Übelkeit (38 %), febrile Neutropenie (32 %), Ermüdung (32 %), Fieber (32 %), Appetit vermindert (29 %), Transaminase erhöht (29 %), Abdominalschmerz (27 %), Leukozytenzahl erniedrigt (27 %), Kopfschmerzen (25 %), Diarrhoe (22 %) und Lymphozytenzahl erniedrigt (20 %).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die in klinischen Studien berichteten Nebenwirkungen sind in Tabelle 1 nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt. Die angegebenen Häufigkeiten stammen von Patienten (n = 228), die 6 Dosen Enrylaze zusammen mit einem Kombinationschemotherapie-Schema erhalten haben. Bestimmte nachstehend aufgeführte Nebenwirkungen wie Reaktionen aufgrund von Knochenmarksuppression und Infektionen stehen bekanntermaßen mit Kombinationschemotherapie in Zusammenhang; der Beitrag von Enrylaze ist dabei nicht klar. Zu einzelnen Fällen von Nebenwirkungen können andere Arzneimittel im Schema beigetragen haben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb der einzelnen Häufigkeiten sind Nebenwirkungen absteigend nach Schweregrad sortiert.

Tabelle 1: Nebenwirkungen bei Patienten, die Enrylaze mit Kombinationschemotherapie erhalten (Studie JZP458-201)

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig	Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie, Thrombozytopenie, Neutropenie, febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Arzneimittelüberempfindlichkeit
	Häufig	Anaphylaktische Reaktion, Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Appetit vermindert, Hyperglykämie, Hypalbuminämie
	Häufig	Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie, Hyperammonämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Angst
	Häufig	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Thrombose des Sinus sagittalis superior
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Jugularvenenthrombose, tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe
	Häufig	Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Ausschlag makulo-papulös, Pruritus, Ausschlag, Urtikaria, erythematöser Hautausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerz in einer Extremität
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung, Fieber
	Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle, Reaktion an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen erhöht, Leukozytenzahl erniedrigt, Lymphozytenzahl erniedrigt, Gewicht erniedrigt, Bilirubin im Blut erhöht
	Häufig	Kreatinin im Blut erhöht, Aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Antithrombin III erniedrigt
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Kontusion
	Häufig	Infusionsbedingte Reaktion

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen waren unter den berichteten Nebenwirkungen in der klinischen Studie zu Enrylaze. Die Inzidenz von Arzneimittelüberempfindlichkeit lag bei 11 % und die Reaktion war bei 8 % der Patienten schwer. Die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen lag bei 2 % und die Reaktion war bei allen Patienten schwer. Allgemein wurden Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger bei

Patienten beobachtet, die Enrylaze intravenös erhielten. Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen, die zu einem Behandlungsabbruch führten, lag bei 10 % (siehe Abschnitt 4.4).

Pankreatitis

Fälle von Pankreatitis, einschließlich lebensbedrohlicher Fälle, wurden in der klinischen Studie zu Enrylaze berichtet. Die Inzidenz von Pankreatitis lag bei 7 %, die Inzidenz schwerwiegender Pankreatitis-Ereignisse lag bei 5 %, die Inzidenz lebensbedrohlicher Pankreatitis lag bei 1 %. Ein Patient entwickelte eine Pankreaspseudozyste nach akuter Pankreatitis, die ohne Folgeerscheinungen abklang. Die Häufigkeit von Pankreatitis in der Studie JZP458-201, die zu einem Behandlungsabbruch führte, lag bei 5 % (siehe Abschnitt 4.4).

Erwachsene und sonstige besondere Patientengruppen

Obwohl das Sicherheitsprofil für Erwachsene über 25 Jahren nicht untersucht wurde, wurden einige Nebenwirkungen wie Lebertoxizität, Thrombose und Pankreatitis häufiger bei Erwachsenen mit akuter lymphoblastischer Leukämie gemeldet, die andere Asparaginase erhielten, als bei pädiatrischen Patienten.

Immunogenität

Es wurde berichtet, dass zwischen Crisantaspase und anderer, aus *E. coli* gewonnener Asparaginase geringe oder keine Kreuzreaktivität besteht.

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht die Möglichkeit von Immunogenität. Immunogenitäts-Assays hängen zu einem hohen Grad von der Sensitivität und Spezifität des Assays ab und können durch verschiedene Faktoren wie der Methodologie des Assays, der Handhabung der Proben, dem Zeitpunkt der Probenahme, der Begleitbehandlung und der Grunderkrankung beeinflusst werden. Aus diesem Grund kann ein Vergleich der Inzidenz von Antikörpern gegen Enrylaze mit der Inzidenz von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

Eine Analyse bei Patienten, die Enrylaze entweder via intramuskulärer Injektion (n = 167) oder intravenöser Infusion (n = 61) erhielten, zeigte, dass 116 von 228 Patienten (51 %) bestätigte Anti-Drug-Antikörper (ADA) gegen Enrylaze aufwiesen, 8 davon (7 %) waren vor Dosis 1 ADA-positiv.

Bei insgesamt 23 Patienten (20 %) mit ADA traten Überempfindlichkeitsreaktionen auf; darunter waren 6 (5 %) mit neutralisierenden Antikörpern. Unter den ADA-negativen Patienten hatten 7/112 (6 %) eine Überempfindlichkeitsreaktion.

Im Verlauf der Behandlung waren 73 Patienten (63 %) mindestens einmal ADA-negativ.

Intravenöse Infusion

- Insgesamt 34 Patienten (56 %) waren ADA-positiv.
- 1 Patient war vor Dosis 1 ADA-positiv.
- 33 Patienten entwickelten ADA gegen Enrylaze nach Verabreichung von Enrylaze. Im Verlauf der Studie wurden 18 dieser Patienten später mindestens einmal ADA-negativ.
- Bei 12 Patienten (35 %) traten im Verlauf der Studie Überempfindlichkeitsreaktionen auf; 2 dieser Patienten hatten neutralisierende Antikörper. Unter den ADA-negativen Patienten hatten 4/27 (15 %) eine Überempfindlichkeitsreaktion.

Intramuskuläre Injektion

- Insgesamt 82 Patienten (49 %) waren ADA-positiv.
- 7 Patienten waren vor Dosis 1 ADA-positiv.
- 75 Patienten entwickelten ADA gegen Enrylaze nach Verabreichung von Enrylaze. Im Verlauf der Studie wurden 55 dieser Patienten später mindestens einmal ADA-negativ.
- Bei 11 Patienten (13 %) traten Überempfindlichkeitsreaktionen auf; 4 dieser Patienten hatten neutralisierende Antikörper. Unter den ADA-negativen Patienten hatten 7/85 (8 %) eine Überempfindlichkeitsreaktion.

Das Vorliegen von ADA scheint nicht mit dem Auftreten von Überempfindlichkeitsreaktionen zu korrelieren. Die SAA-Spiegel von entsprechenden ADA-positiven Patienten waren nicht betroffen, da sie an allen verfügbaren 48- und 72-Stunden-Zeitpunkten in Zyklus 1 SAA-Spiegel $\geq 0,1$ E/ml aufwiesen. Es wurden keine Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Enrylaze beobachtet und der ADA-Status zeigte sich nicht als signifikanter Faktor in der populationsweiten Pharmakokinetikanalyse.

Kinder und Jugendliche

Der Großteil der Patienten in der Studie JZP458-201 waren Kinder < 18 Jahren (197/228; 86 %), weswegen ein Vergleich der Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen mit denen in anderen Altersgruppen nicht geeignet ist.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung von Enrylaze mit klinischen Symptomen berichtet und es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel ATC-Code: L01XX02.

Wirkmechanismus

Asparaginase ist ein Enzym, das die Umwandlung der Aminosäure L-Asparagin in L-Asparaginsäure und Ammoniak katalysiert. Die pharmakologische Wirkung von Enrylaze beruht auf der Abtötung von leukämischen Zellen durch Depletion von Asparagin im Plasma. Leukämische Zellen mit ihrer niedrigen Expression von Asparaginsynthetase haben eine verringerte Fähigkeit zur Synthetisierung von Asparagin, weswegen sie zum Überleben auf eine exogene Asparaginquelle angewiesen sind.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enrylaze wurde in den klinischen Studien beurteilt; dabei handelte es sich um eine unverblindete, zweiteilige, multizentrische Kohortenstudie mit Kombinationschemotherapie, in deren Rahmen 228 erwachsene und pädiatrische Patienten mit ALL oder LBL behandelt wurden, die eine Überempfindlichkeit gegen aus *E. coli* gewonnene langwirksame Asparaginasen entwickelt hatten. Das mediane Alter der Patienten betrug 10 Jahre (Bereich 1 bis 25 Jahre).

Die vorherigen Behandlungen mit langwirksamer aus *E. coli* gewonnener Asparaginase bestand bei allen Patienten aus Pegaspargase, mit Ausnahme eines Patienten, der eine andere aus *E. coli* gewonnene Asparaginase erhielt. In der Studie JZP458-201 trat bei 190 Patienten (83 %) eine Überempfindlichkeit (Grad ≥ 3) gegen langwirksame, aus *E. coli* gewonnene Asparaginasen auf; bei 15 Patienten (7 %) kam es zur symptomfreien Inaktivierung und bei 23 Patienten (10 %) kam es zu einer allergischen Reaktion mit Inaktivierung. Die Anzahl der Behandlungszyklen mit Enrylaze lag zwischen 1 und 15.

Die Patienten erhielten 6 Dosen Enrylaze, entweder intramuskulär zu 25 mg/m² oder 37,5 mg/m² dreimal wöchentlich (Montag/Mittwoch/Freitag) oder 25 mg/m² an Montag und Mittwoch, gefolgt von 50 mg/m² am Freitag via intravenöser Infusion oder intramuskulärer Injektion, als Ersatz für jede Dosis von aus *E. coli* gewonnener Asparaginase, die im Behandlungsplan des Patienten noch vorgesehen war.

Die Ermittlung der Wirksamkeit beruhte auf dem Nachweis des Erzielens und der Aufrechterhaltung eines Nadirwertes der Asparaginase-Aktivität im Serum (nadir serum asparaginase activity, NSAA) von $\geq 0,1$ E/ml. Ein Wert der Asparaginase-Aktivität im Serum am Ende des Dosierungsintervalls (Talwert) $\geq 0,1$ E/ml korreliert nachweislich mit Asparagindepletion, die ein Prädiktor für die klinische Wirksamkeit ist (siehe Abschnitt 5.2).

Die beobachteten NSAA-Werte während der klinischen Studien für die angegebenen Dosierungsschemata sind in Tabelle 2 aufgeführt.

Tabelle 2: Beobachtete NSAA-Werte $\geq 0,1$ E/ml während der klinischen Studien

Zeitpunkt	Intramuskulär 25 (MM)/ 50 (F) mg/m ²	Intravenös 25 (MM)/ 50 (F) mg/m ²
letzte 48 Stunden	95,9 % [90,4 %, 100,0 %]	89,8 % [82,1 %, 97,5 %]
letzte 72 Stunden	89,8 % [81,3 %, 98,3 %]	40,0 % [26,4 %, 53,6 %]

MM = Montag, Mittwoch.

MMF = Montag, Mittwoch, Freitag.

Die anderen empfohlenen Dosierungsschemata basieren auf der Interpolation von Pharmakokinetik (PK) und Ansprechraten, die mit den sehr ähnlichen untersuchten Schemata beobachtet wurden.

Kinder und Jugendliche

Bei Befolgung der vorgeschlagenen Körperoberflächen(KOF)-basierten Dosierungsschemata wird kein klinisch signifikanter Unterschied bei der Wahrscheinlichkeit des Erreichens eines therapeutischen NSAA $\geq 0,1$ E/ml hinsichtlich des Alters (1 Monat bis 39 Jahre) erwartet.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die PK von Enrylaze wurde anhand der SAA ermittelt. Die Patienten erhielten 6 Dosen Enrylaze in unterschiedlichen Dosierungen intramuskulär am Montag, Mittwoch und Freitag oder 25 mg/m² intravenös oder intramuskulär am Montag und Mittwoch und 50 mg/m² am Freitag als Ersatz für jede Dosis langwirksamer, aus *E. coli* gewonnener Asparaginase, die im ursprünglichen Behandlungsplan des Patienten noch vorgesehen war. Maximale SAA (C_{max}) und Fläche unter der SAA-Zeit-Kurve (area under the curve, AUC) von rekombinanter Crisantaspase steigen über einen Dosisbereich von 12,5 bis 50 mg/m² annähernd proportional an. Die SAA-Talwerte bei 48 Stunden ($C_{Tal,48}$) bzw. 72 Stunden ($C_{Tal,72}$) nach der letzten Dosis für rekombinante Crisantaspase sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter von Enrylaze basierend auf SAA

PK-Parameter ^a	Mittelwert (95 % KI) nach letzter Dosis			
	25/25/50 mg/m ² Montag, Mittwoch, Freitag		25/25/50 mg/m ² Montag, Mittwoch, Freitag	
	Intramuskulär		Intravenös	
C _{Tal,48} (E/ml)	N = 49	0,66 (0,54–0,77)	N = 59	0,25 (0,20–0,29)
C _{Tal,72} (E/ml)	N = 49	0,47 (0,35–0,59)	N = 50	0,10 (0,07–0,13)

^a: C_{Tal,48}: SAA-Talwert bei 48 Stunden nach der letzten 25-mg/m²-Dosis in Zyklus 1; C_{Tal,72}: SAA-Talwert bei 72 Stunden nach der letzten 50-mg/m²-Dosis in Zyklus 1.

Resorption

Die mediane T_{max} für rekombinante Crisantaspase beträgt 16 Stunden nach intramuskulärer Verabreichung. Die mittlere absolute Bioverfügbarkeit für intramuskuläre Verabreichung beträgt 38 %.

Verteilung

Nach intravenöser Verabreichung beträgt der geometrische Mittelwert (% VK) des Verteilungsvolumens von rekombinanter Crisantaspase 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformation

Es wird erwartet, dass rekombinante Crisantaspase über katabolische Wege in kleine Peptide metabolisiert wird.

Elimination

Nach intravenöser Verabreichung beträgt der geometrische Mittelwert (% VK) für die Clearance von rekombinanter Crisantaspase 0,14 l/Stunde/m² (20 %).

Der geometrische Mittelwert (% VK) der Halbwertszeit beträgt 8,6 Stunden (13 %) nach intravenöser Verabreichung und 18,8 Stunden (11 %) nach intramuskulärer Verabreichung.

Besondere Patientengruppen

Nieren- oder Leberfunktionsstörung

Es wurde keine dedizierte Studie zu Nieren- oder Leberfunktionsstörung mit Enrylaze durchgeführt.

Während der Behandlung ist bei Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert bis zum ≤ 3-Fachen der oberen Normgrenze keine Anpassung der Dosis erforderlich; zu Enrylaze bei Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert vom > 3-Fachen bis zum ≤ 10-Fachen der ONG liegen nur in geringem Umfang Daten vor.

Eine Anpassung der Dosis ist bei Patienten mit vorbestehender leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Gesamtbilirubin > 1- bis 3-mal die ONG oder AST größer als die ONG) nicht erforderlich. Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit vorbestehenden schweren Nierenfunktionsstörungen vor, um eine Dosisempfehlung zu geben. Es liegen keine ausreichenden Daten bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung vor, um eine Dosisempfehlung zu geben.

Alter, Gewicht, Körperoberfläche und Geschlecht

Nach Anpassung der Dosis an die Körperoberfläche (KOF) gab es keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Enrylaze hinsichtlich Gewicht (9 bis 131 kg) oder Geschlecht (n = 138 männlich; n = 88 weiblich).

Das Verteilungsvolumen und die Clearance von rekombinanter Crisantaspase steigen mit zunehmender KOF (0,44 bis 2,53 m²).

Das Alter wirkt sich auf die Resorptionsratenkonstante aus, wobei jüngere Teilnehmer einen höheren Wert für die Resorptionsratenkonstante aufweisen, was zu einer früheren T_{max} führt.

Ethnizität

Schwarze oder afroamerikanische Patienten (n = 24) wiesen eine um 25 % geringere Clearance auf, was die SAA-Exposition im Vergleich zum Populationsdurchschnitt (n = 226) erhöhen kann. Bei der afroamerikanischen Population ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede bei der Clearance zwischen hispanoamerikanischen (n = 73) und nicht hispanoamerikanischen (n = 139) Patienten.

Neutralisierende Antikörper

Wie bei anderen Asparaginasepräparaten wurde bei wiederholter Dosisgabe die Entwicklung neutralisierender Antikörper beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einer Studie wurde rekombinante Crisantaspase an bis zu 14 aufeinanderfolgenden Tagen intravenös an Ratten verabreicht. Nebenwirkungen bei naiven Tieren, die typisch für Asparaginasen sind, wurden nach Expositionen beobachtet, die über dem 3,6-Fachen der maximalen Exposition beim Menschen lagen.

Studien zu Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität wurden mit Enrylaze nicht durchgeführt.

In Studien zur embryofötalen Entwicklung mit Ratten und Kaninchen rief L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi* maternale Toxizität, einen Anstieg an Resorptionen, postimplantative Verluste, embryofötale Toxizität und/oder schwere Anomalien bei niedrigeren als klinisch beobachteten Expositionen hervor (Expositionsbereich < 1).

In Studien zur Fertilität an Ratten und zur prä- und postnatalen Entwicklung mit L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi* wurden keine Nebenwirkungen auf Fertilität oder Entwicklung festgestellt, jedoch waren die Expositionen niedriger als die klinisch beobachteten (Expositionsbereich < 1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Trehalose-Dihydrat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung)
Natriummonohydrogenphosphat
Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat
Polysorbat 80
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln, außer mit den in Abschnitt 6.6 aufgeführten, gemischt werden. Das gilt auch für die Infusion anderer Arzneimittel über dieselbe Infusionsleitung wie Enrylaze.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

3 Jahre.

Daten zur Stabilität nach Anbruch

Aus mikrobiologischer Sicht muss das Produkt unmittelbar verwendet werden, es sei denn, die Methode zur Öffnung/Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Erfolgt keine unmittelbare Verwendung, unterliegen die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung nach dem Anbruch der Verantwortung des Anwenders.

Zubereitung zur intramuskulären Anwendung

Die chemische und physikalische Stabilität für Zubereitungen zur intramuskulären Anwendung in einer Polypropylenspritze wurden für einen Zeitraum von bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) oder gekühlt für einen Zeitraum von 24 Stunden (2 °C–8 °C) nachgewiesen.

Zubereitung zur intravenösen Anwendung

Die chemische und physikalische Stabilität für Zubereitungen zur intravenösen Anwendung wurden für einen Zeitraum von bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) oder gekühlt für einen Zeitraum von 24 Stunden (2 °C–8 °C) nachgewiesen. Die Aufbewahrungszeit beginnt mit der Entnahme des erforderlichen Volumens aus den ungeöffneten Durchstechflaschen. Die Aufbewahrungsdauer im Infusionsbeutel mit Innenauskleidung aus Polyethylen umfasst die Verabreichungsdauer von 2 Stunden (siehe Abschnitt 6.6).

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank in aufrechter Position lagern (2 °C–8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

2-ml-Durchstechflasche aus transparentem Borosilikatglas Typ 1, verschlossen mit einem Stopfen aus Halobutylkautschuk und einer Aluminiumkappe sowie einer violetten Kunststoffkappe.

Packungsgröße: 3 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vorsichtsmaßnahmen

Die Kompatibilität mit folgenden Materialien wurde nachgewiesen. Andere Materialien wurden nicht untersucht.

- Spritzen aus Polypropylen
- Sets für die intravenöse Infusion bestehend aus PVC, Polyolefin, Polyamid und Ethylenvinylacetat

Anweisungen für die Zubereitung

- Die Dosierung und die Anzahl der Durchstechflaschen Enrylaze auf Basis der KOF des Patienten wie in Abschnitt 4.2 beschrieben individuell bestimmen. Es kann mehr als eine Durchstechflasche für eine volle Dosis erforderlich sein.

- Die entsprechende Anzahl an Durchstechflaschen Enrylaze aus dem Kühlschrank nehmen.
 - Die Durchstechflaschen nicht schütteln.
 - Jede Durchstechflasche auf Partikel prüfen. Wenn Partikel festgestellt werden und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht transparent ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Das erforderliche Volumen Enrylaze in eine Spritze aufziehen.

Nachfolgende Schritte zur Zubereitung einer intravenösen Infusion

- Die vorbereitete Dosis Enrylaze in der Spritze muss in einem Infusionsbeutel mit 100 ml Natriumchlorid-Injektionslösung 9 mg/ml (0,9 %) weiter verdünnt werden.
- Die vorbereitete Dosis für die intravenöse Infusion muss eine transparente Flüssigkeit sein, die keine sichtbaren Schwebstoffe aufweist.
 - Wenn Partikel in der vorbereiteten Dosis zur intravenösen Infusion festgestellt werden, darf die Lösung nicht verwendet werden.
 - Der erwähnte Aufbewahrungszeitraum beginnt mit der Entnahme des erforderlichen Volumens aus der Durchstechflasche (siehe Abschnitt 6.3).
 - Die Aufbewahrungsdauer von 12 oder 24 Stunden umfasst die empfohlene Infusionsdauer von 2 Stunden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1747/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

AGC Biologics, Inc. (Firmenname CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Dänemark

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml Injektions-/Infusionslösung
rekombinante Crisantaspase recombinant crisantaspase

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 0,5 ml Lösung mit 10 mg rekombinanter Crisantaspase.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Trehalose-Dihydrat, Natriumchlorid, Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung),
Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80 und
Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung
3 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.
Nicht schütteln.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

EXP

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufrecht lagern.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/23/1747/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES
FORMAT**

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Enrylaze 10 mg/0,5 ml Injektion/Infusion
rekombinante Crisantaspase recombinant crisantaspase
i.v. oder i.m. i.v./i.m.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

EXP

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Enrylaze 10 mg/0,5 ml Injektions-/Infusionslösung rekombinante Crisantaspase (recombinant crisantaspase)

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Enrylaze und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Enrylaze beachten?
3. Wie wird Enrylaze verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie wird Enrylaze aufbewahrt?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Enrylaze und wofür wird es angewendet?

Enrylaze enthält den Wirkstoff rekombinante Crisantaspase. Es ist ein Arzneimittel, das zusammen mit anderen Medikamenten zur Behandlung der akuten lymphoblastischen Leukämie (ALL) und des lymphoblastischen Lymphoms (LBL) eingesetzt wird. Enrylaze kann Patienten im Alter von 1 Monat oder älter verabreicht werden.

Enrylaze enthält ein Protein, das im Labor durch rekombinante DNA-Technologie hergestellt wird. Dieses Protein wirkt, indem es die Menge eines Proteins namens Asparagin vermindert. Dieses Protein wird von den ALL- und LBL-Krebszellen zum Überleben benötigt.

2. Was sollten Sie vor dem Erhalt von Enrylaze beachten?

Sie dürfen Enrylaze nicht erhalten,

- wenn Sie eine schwere allergische Reaktion gegen Enrylaze aufweisen.
- wenn Sie eine allergische Reaktion gegen einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels aufweisen.
- wenn Sie derzeit eine schwere Pankreatitis (Entzündung der Bauchspeicheldrüse) haben.
- wenn Sie bereits einmal eine schwere Pankreatitis hatten, nachdem Sie mit Asparaginase-Therapien behandelt wurden.
- wenn Sie schwere Blutgerinnsel hatten, nachdem Sie mit Asparaginase-Therapien behandelt wurden.
- wenn Sie schwere Blutungsereignisse hatten, nachdem Sie mit Asparaginase-Therapien behandelt wurden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Enrylaze erhalten.

Folgende Probleme können während der Behandlung mit Enrylaze auftreten:

- Schwerwiegende allergische Reaktionen, die lebensbedrohlich sein können. Das Krankenhaus stellt sicher, dass es auf allergische Reaktionen, die während der Behandlung auftreten können, vorbereitet ist.
- Entzündung Ihrer Bauchspeicheldrüse. Unbehagen oder Schmerzen im Bauch- oder Rückenbereich können auf eine Bauchspeicheldrüsenentzündung hinweisen und müssen umgehend ihrem Arzt gemeldet werden.
- Veränderungen der Fähigkeit Ihres Körpers, den Blutzuckerspiegel zu regeln. Ihr Arzt sollte während Ihrer Behandlung Ihren Blutzucker überwachen und bei Bedarf Insulin verabreichen.
- Ungewöhnliche Blutungsereignisse oder Blutgerinnsel. Wenn eines dieser Ereignisse auftritt, unterbricht Ihr Arzt die Behandlung, bis die Ereignisse abgeklungen sind.
- Probleme mit Ihrer Leber. Ihr Arzt überwacht Sie, um festzustellen, ob bei Ihnen Probleme mit der Leber vorliegen, und behandelt Sie nach Bedarf.
- Krampfanfälle oder gestörte Nervenfunktion (Toxizität des Zentralnervensystems). Zudem kann ein Syndrom mit Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Verlust des Sehvermögens (posteriores reversibles Enzephalopathiesyndrom) eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Mitteln und bei einem Krampfanfall eine Behandlung mit antiepileptischen Arzneimitteln notwendig machen.

Überwachung während der Behandlung mit Enrylaze

Sie werden während und nach der Behandlung mit Enrylaze auf Folgendes überwacht:

- allergische Reaktionen
- Funktion Ihrer Bauchspeicheldrüse und Leber
- Blutzuckerspiegel

Anwendung von Enrylaze zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker insbesondere dann, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel erhalten oder zuvor erhalten haben:

- Methotrexat oder Cytarabin (zur Behandlung von Krebs). Die Anwendung dieser Arzneimittel unmittelbar vor Enrylaze kann ihre Wirkung verstärken.
- Vincristin (zur Behandlung von Krebs). Die Anwendung von Vincristin zusammen mit Enrylaze kann die Toxizität von Vincristin erhöhen.
- Glukokortikoide (Arzneimittel gegen Entzündungen). Die Anwendung dieser Arzneimittel unmittelbar vor Enrylaze kann zu vermehrter Bildung von Blutgerinnseln führen.

Schwangerschaft

Enrylaze darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden und Frauen müssen eine Schwangerschaft mit einem Test ausschließen, bevor sie die Therapie beginnen. Wenn Sie schwanger sind oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein, fragen Sie vor dem Erhalt dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Stillzeit

Sie dürfen während der Behandlung und für zwei Wochen nach der Behandlung mit Enrylaze nicht stillen, da dadurch ein Risiko für das gestillte Kind bestehen kann.

Familienplanung

Männer und Frauen sollten während der Behandlung mit Enrylaze und für 3 Monate nach der letzten Anwendung von Enrylaze eine Verhütungsmethode anwenden und vermeiden, ein Kind zu zeugen. Für Frauen, die mit Enrylaze behandelt werden, wird die Anwendung hormoneller Verhütungsmittel nicht empfohlen.

Frauen sollten sich vor Beginn der Behandlung einem Schwangerschaftstest unterziehen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enrylaze kann Übelkeit und Kopfschmerzen verursachen. Das kann Einfluss auf Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

Enrylaze enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie wird Enrylaze verabreicht?

Ihr Arzt bestimmt, welche Dosis Sie erhalten und ob Sie sie über eine Infusion in die Venen oder durch eine Injektion in den Muskel erhalten. Möglicherweise erhalten Sie auch andere Arzneimittel, bevor Sie mit der Behandlung mit Enrylaze beginnen, wie z. B. Paracetamol, H1- und H2-Blocker.

Die Dosis und die Verabreichungsform können sich je nach Ihrer individuellen Erkrankung, Ihrer Körperoberfläche und Ihrem Ansprechen auf die Therapie unterscheiden.

Wenn Ihnen Enrylaze in die Venen verabreicht wird, erfolgt diese Verabreichung über einen Zeitraum von 2 Stunden. Wenn Sie Enrylaze in einen Muskel verabreicht bekommen, können mehrere Injektionsstellen verwendet werden.

Wenn Sie glauben, eine größere Menge von Enrylaze erhalten zu haben, als Sie sollten

Wenn Sie Bedenken haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

Wenn Sie glauben, dass eine Dosis von Enrylaze vergessen wurde

Wenn Sie Bedenken haben, wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder eine medizinische Fachkraft.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Bei Patienten, die mit Enrylaze behandelt wurden, wurden folgende Nebenwirkungen gemeldet.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Folgendes auftritt:

Symptome einer schweren allergischen Reaktion wie Schwellung des Gesichts, Kurzatmigkeit, Symptome wie bei Heuschnupfen, Ausschlag, Schüttelfrost, pfeifendes Atemgeräusch, Gesichtsrötung, Erbrechen, hoher oder niedriger Blutdruck. In schweren Fällen ist auch eine Anaphylaxie (eine plötzliche, schwere allergische Reaktion mit Atemnot, Schwellungen, Benommenheit, schnellem Herzschlag, Schwitzen und Verlust des Bewusstseins) möglich.

Symptome von Blutgerinnseln, einschließlich in den Blutgefäßen der Lunge, die sich als plötzliche Kurzatmigkeit, Brustschmerzen oder Aushusten von Blut äußern können, und in den Blutgefäßen des Gehirns, die sich durch Symptome wie Schwäche/Taubheit, Krampfanfälle, Sprachstörungen oder starke Kopfschmerzen äußern können.

Symptome einer Pankreatitis, einschließlich Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Rückenschmerzen oder Appetitlosigkeit.

Sonstige Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn bei Ihnen Folgendes auftritt:

Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Personen betreffen):

- allergische Reaktion, einschließlich Ausschlag, Jucken und Quaddeln
- Infektionen
- geringe Anzahl von roten Blutzellen (Anämie)
- geringe Anzahl von Blutplättchen (Thrombozytopenie)
- geringe Anzahl von weißen Blutzellen (Leukozytenzahl erniedrigt)
- geringe Anzahl von Neutrophilen, einer Art von weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren (Neutropenie)
- geringe Anzahl von weißen Blutkörperchen (Neutrophile) mit Fieber aufgrund einer Infektion (febrile Neutropenie)
- geringe Anzahl von Lymphozyten, einer Art von weißen Blutkörperchen, die Infektionen abwehren (Lymphozytenzahl erniedrigt)
- Bauchschmerzen (Abdominalschmerzen)
- Durchfall
- Unwohlsein (Übelkeit)
- Erbrechen
- Müdigkeit (Fatigue)
- Fieber (Pyrexie)
- hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie)
- Schmerzen in den Gliedmaßen (Schmerzen in einer Extremität)
- Gewichtsverlust (Gewichtsabnahme)
- Kopfschmerzen
- Appetitmangel
- auffälliger Leberfunktionstest (Transaminasen erhöht, Bilirubin im Blut erhöht)
- verringerter Albuminspiegel (ein Bluteiweiß) (Hypoalbuminämie)
- Angst
- blaue Flecken (Kontusion)

Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Personen betreffen):

- Blutvergiftung (Sepsis)
- plötzliche, schwere allergische Reaktion mit Atemnot, Schwellungen, Schwindel, schnellem Herzschlag, Schwitzen und Verlust des Bewusstseins (anaphylaktische Reaktion)
- Hautausschlag, der durch flache, verfärbte Flecken (Makula) und erhabene, gerötete Beulen (Papeln) gekennzeichnet ist (makulo-papulöser Hautausschlag)
- Hautausschlag mit Rötungen und Entzündungen (erythematöser Hautausschlag)
- Quaddeln (Urtikaria)
- Juckende Haut (Pruritus)
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis)
- Schmerzen an der Injektionsstelle
- Reaktion an der Injektionsstelle
- infusionsbedingte Reaktionen
- abnormale Werte der Blutgerinnungsfaktoren (verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit, Antithrombin III erniedrigt, Fibrinogen im Blut erniedrigt)
- abnormale Nierenfunktion (Kreatinin im Blut erhöht)
- niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- niedriger Blutdruck (Hypotonie)
- Blutgerinnsel, einschließlich in den Blutgefäßen der Lunge und des Hirns
- Reizbarkeit
- Schwindelgefühl

Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Personen betreffen):

- Blutgerinnsel in einer großen Hirnvene (Thrombose des Sinus sagittalis superior)
- Blutgerinnsel in der Halsvene (Jugularvenenthrombose)
- Blutgerinnsel in den Venen der Extremitäten (tiefe Venenthrombose)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie wird Enrylaze aufbewahrt?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche nach „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Die ungeöffneten Durchstechflaschen in aufrechter Position im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C). Nicht einfrieren. Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Nach Vorbereitung einer Dosis in einer Spritze kann Enrylaze bis zu 8 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C–8 °C) aufbewahrt werden.

Nach Verdünnung in einem Infusionsbeutel kann Enrylaze bis zu 12 Stunden bei Raumtemperatur (15 °C–25 °C) oder 24 Stunden im Kühlschrank (2 °C–8 °C) aufbewahrt werden. Die Aufbewahrungszeit beginnt, sobald die Lösung aus den ungeöffneten Durchstechflaschen entnommen wurde.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Partikel in der Lösung bemerken.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Enrylaze enthält

- Der Wirkstoff ist: rekombinante Crisantaspase. Jede Durchstechflasche enthält 10 mg rekombinante Crisantaspase in 0,5 ml Lösung.
- Die sonstigen Bestandteile sind Trehalose-Dihydrat, Natriumchlorid (siehe Abschnitt 2 „Enrylaze enthält Natrium“), Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Anpassung), Natriummonohydrogenphosphat, Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Polysorbat 80 und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Enrylaze aussieht und Inhalt der Packung

Enrylaze ist eine farblose bis leicht gelbliche Injektions-/Infusionslösung und ist frei von Partikeln.

Ein Karton enthält 3 Durchstechflaschen aus Glas mit je 0,5 ml Injektions-/Infusionslösung.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Diese Packungsbeilage ist auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur in allen EU-Amtssprachen verfügbar.