

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektio- tai infuusionestepullo sisältää 0,5 ml liuosta, jossa on 10 mg rekombinanttikrisantaspaasia (recombinant crisantaspase)*

Aminohappojärjestys on täsmälleen sama kuin *Erwinia chrysanthemista* saatavassa luonnollisessa L-asparaginaasissa (tunnetaan myös nimellä krisantaspaasi).

In vitro -aktiivisuusmäärittämisessä osoitettiin, että 1 mg rekombinanttikrisantaspaasia vastaa noin 1 000 U:ta luonnollista krisantaspaasia, mikä on linjassa kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen *in vivo* -vertailujen kanssa. Terveille henkilöille laskimoon tai lihakseen annetun rekombinanttikrisantaspaasin annoksella 25 mg/m² ja luonnollisen krisantaspaasin annoksella 25 000 U/m² saavutettavien seerumin asparaginaasiaktiivisuuden (SAA) altistusten (C_{max}, pitoisuus 48 tunnin ja 72 tunnin kuluttua sekä AUC) on osoitettu olevan keskenään vertailukelpoisia.

*rekombinantti *Erwinia chrysanthemi* -L-asparaginaasi, joka tuotetaan *Pseudomonas fluorescens* -bakteereissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusioneste, liuos.

Kirkas tai opalisoiva, väritön tai kellertävä liuos, jonka pH on 7,0 ± 0,5 ja osmolaliteetti 290-350 mOsmol/kg.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enrylaze on tarkoitettu akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) ja lymfoblastilymfooman (LBL) hoitoon yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa aikuisille ja vähintään 1 kuukauden ikäisille pediatriasairaaloille, joille on kehittynyt yliherkkyys tai hiljainen inaktivoituminen *E. coli* -peräiselle asparaginaasille.

4.2 Annostus ja antotapa

Enrylaze-valmistetta saavat määrätä ja antaa vain sellaiset lääkärit ja terveydenhuollon ammattilaiset, jotka ovat perehtyneet antineoplastisten valmisteiden käyttöön. Asianmukaisten elvytysvälineiden ja muiden anafylaksian hoitoon tarvittavien lääkkeiden on oltava käytettävissä Enrylaze-valmistetta annettaessa.

Annostus

Suositteltu Enrylaze-annos on:

- 48 tunnin välein
 - 25 mg/m² lihakseen tai laskimoon
- tai
- Maanantai/keskiviikko/perjantai
 - 25 mg/m² lihakseen maanantaina ja keskiviikkona, sekä 50 mg/m² lihakseen perjantaina; tai
 - 25 mg/m² laskimoon maanantaina ja keskiviikkona, sekä 50 mg/m² lihakseen perjantaina; tai
 - 25 mg/m² laskimoon maanantaina ja keskiviikkona, sekä 50 mg/m² laskimoon perjantaina.

Suositteltu esilääkitys

Annettaessa Enrylaze-valmistetta laskimoon on harkittava esilääkitystä parasetamolilla, H1-reseptorin salpaajalla ja H2-reseptorin salpaajalla 30–60 minuuttia ennen Enrylaze-valmisteen antoa infuusioon liittyvien reaktioiden / yliherkkyysoireiden riskin ja vaikeusasteen pienentämiseksi.

Suositteltu seuranta

Asparaginaasiaktiivisuudessa voi olla yksilökohtaista vaihtelua, joten seerumin pienintä SAA-tasoa on seurattava. Jos lääkettä annetaan 48 tunnin välein, pienin asparaginaasiaktiivisuus on mitattava 48 tunnin kuluttua annoksesta. Jos lääkettä annetaan maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina, pienin SAA-taso on mitattava 72 tunnin kuluttua perjantain annoksesta ja ennen seuraavana maanantaina annettavaa annosta. Tämän jälkeen antoaikataulu tai antoreitti tulee säätää yksilöllisesti (ks. kohta 4.4).

Hoitoa voidaan säätää myös paikallisten hoitokäytäntöjen mukaisesti.

Enrylaze-valmisteen antamisessa noudatetaan mg/m²-pohjaista annostelua eikä yksikkö/m²-pohjaista annostelua kuten muiden asparaginaasivalmisteiden kohdalla. Enrylaze ei ole vaihtokelpoinen muiden krisantaspaasivalmisteiden kanssa saman hoitosyklin aikana.

Erytisryhmät

Maksan vajaatoiminta

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kokonaisbilirubiini suurenee ≤ 3 -kertaiseksi normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden hoidon aikana.

Enrylaze-hoito on keskeytettävä, jos kokonaisbilirubiini on $> 3 - \leq 10$ x ULN hoidon aikana. Hoitoa voidaan jatkaa, kun arvot ovat korjaantuneet. Jos arvot suurenevät voimakkaasti (kokonaisbilirubiini > 10 x ULN), hoito on lopetettava eikä sitä saa aloittaa uudelleen (ks. kohta 4.4).

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on ennestään lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini $> 1-3$ x ULN tai ASAT suurempi kuin ULN). Potilaista, joilla on ennestään vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annossuosittelusten antamiseen.

Munuaisten vajaatoiminta

Potilaista, joilla on lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annossuosittelusten antamiseen.

Pediatriset potilaat

Pediatristen potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Turvallisuutta ja tehoa alle 1 kuukauden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu.

Iäkkäät

Iäkkäiden potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa.

Antotapa

Enrylaze annetaan lihakseen ja/tai laskimoon.

Jos lääke annetaan lihakseen, yhteen injektiokohtaan annettavan Enrylaze-valmisteen määrä on rajoitettava 2 ml:aan potilaille, joiden kehon pinta-ala (BSA) on $> 0,5 \text{ m}^2$, ja 1 ml:aan potilaille, joiden BSA on $< 0,5 \text{ m}^2$. Jos annettava määrä ylittää nämä rajat, on käytettävä useampia injektiokohtia.

Jos lääke annetaan laskimoinfuusiona, suositellaan annoksen antamista 2 tunnin kuluessa.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamiseen ennen lääkkeen antoa laskimoon.

4.3 Vasta-aiheet

- Aiemmat vaikeat yliherkkyysoireet vaikuttavalle aineelle
- Yliherkkyys kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- Vaikea pankreatiitti
- Anamneesissa vaikea pankreatiitti aiemman asparaginaasihoidon aikana
- Vaikea tromboosi aiemman asparaginaasihoidon aikana
- Vaikeat verenvuototapahtumat aiemman asparaginaasihoidon aikana.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Kliininen seuranta

Asparaginaasiaktiivisuus

SAA-tasoissa on huomattavaa potilaiden välistä vaihtelua, kun lääke annetaan laskimoon. Optimaalinen SAA-taso on $\geq 0,1 \text{ U/ml}$. Jos tätä tasoa ei saavuteta, antoaikataulua tulee muuttaa yksilöllisesti. Jos Enrylaze-valmistetta annetaan laskimoon maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina, pienin SAA-taso on mitattava 72 tunnin kuluttua perjantain annoksesta ja ennen seuraavana maanantaina annettavaa annosta. Jos SAA-tasoa $\geq 0,1 \text{ U/ml}$ ei saavuteta, on harkittava Enrylaze-valmisteen antamista lihakseen tai siirtymistä 48 tunnin antoväliin (laskimoon tai lihakseen). Jos SAA-tasoa seurataan 48 tunnin välein, kun Enrylaze-valmistetta annetaan laskimoon, eikä SAA-tasoa $\geq 0,1 \text{ U/ml}$ saavuteta, on harkittava lääkkeen antamista lihakseen (ks. kohta 4.2).

Yliherkkyysoireet

Potilailla on esiintynyt kliinisissä tutkimuksissa asteen 3 ja 4 yliherkkyysoireita Enrylaze-valmisteen käytön jälkeen (ks. kohdat 4.3 ja 4.8). Yliherkkyysoireita voi esiintyä useammin laskimoon annettavan hoidon kuin lihakseen annettavan hoidon yhteydessä.

Vakavien allergisten reaktioiden riskin takia Enrylaze on annettava paikassa, jossa on käytettävissä elvytysvälineet ja muut anafylaksin hoitoon tarvittavat lääkkeet. Enrylaze-hoito on lopetettava, jos potilaalla ilmenee vaikeita yliherkkyysoireita (ks. kohta 4.3).

Pankreatiitti

Enrylaze-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu pankreatiittia (ks. kohta 4.8). Potilaat, joiden oireet vastaavat pankreatiittia, on arvioitava diagnoosin vahvistamiseksi.

Enrylaze-hoito on lopetettava, jos potilaalle kehittyy nekrotisoiva tai hemorraginen pankreatiitti.

Jos lipaasi- tai amylaasiarvot suurenevät > 2-kertaisiksi ULN-arvoihin nähden tai potilaalle kehittyy oireinen pankreatiitti, Enrylaze-hoito on keskeytettävä, kunnes arvot korjaantuvat ULN-tasolle ja oireet häviävät. Pankreatiitin korjaantumisen jälkeen Enrylaze-hoitoa voidaan jatkaa.

Glukoosi-intoleranssi

Enrylaze-hoitoa kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla on raportoitu glukoosi-intoleranssitapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaiden glukoositasot on tarkistettava lähtötilanteessa, ja niitä on seurattava määräajoin hoidon aikana. Insuliinihoitoa on annettava tarpeen mukaan potilaille, joilla on hyperglykemia.

Hyytymishäiriöt

Tromboottisia tapahtumia ja verenvuototapahtumia, mukaan lukien sagittaalisen sinuksen tromboosia ja keuhkoemboliaa, on raportoitu L-asparaginaasihoidon yhteydessä. Tromboottisen tapahtuman tai verenvuototapahtuman ilmetessä Enrylaze-hoito on keskeytettävä, kunnes oireet häviävät, minkä jälkeen Enrylaze-hoitoa voidaan jatkaa.

Maksatoksisuus

Kliinisissä tutkimuksissa on todettu, että Enrylaze-valmistetta sisältävä hoito voi olla maksatoksista (ks. kohta 4.8).

Potilaita on seurattava maksatoksisuuden aiheuttamien merkkien ja oireiden varalta. Bilirubiini- ja transaminaasiarvot on tarkistettava ennen hoidon aloittamista ja kliinisen tarpeen mukaan Enrylaze-hoidon aikana. Jos potilaalla ilmenee vaikeita maksatoksisuuteen liittyviä oireita/löydöksiä, Enrylaze-hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava tukihoidoa.

Neurotoksisuus

Keskushermostotoksisuuden aiheuttamia tiloja, kuten enkefalopatiaa, kouristuskohtauksia ja keskushermostolamaa sekä posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES), voi esiintyä minkä tahansa asparaginaasihoidon aikana.

PRES-oireyhtymää voi esiintyä harvoin minkä tahansa asparaginaasihoidon aikana. Tälle oireyhtymälle ovat tyypillisiä magneettikuvauksessa (MRI) todettavat, korjaantuvat (muutamasta päivästä muutamaaan kuukauteen) leesiot/turvotus pääasiassa aivojen takaosissa. PRES-oireyhtymän olennaisia oireita ovat verenpaineen nousu, kouristuskohtaukset, päänsärky, mielentilan muutokset ja akuutti näön heikkeneminen (pääasiassa kortikaalinen sokeus tai homonyymi hemianopsia).

Ei tiedetä, johtuuko PRES-oireyhtymä asparaginaasista, muusta samanaikaisesta hoidosta vai potilaan perussairauksista. PRES-oireyhtymän oireisiin, kuten kouristuskohtauksiin, annetaan oireenmukaista hoitoa. Samanaikaisesti annettavien immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön lopettaminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Asiantuntijaa on konsultoitava.

Ehkäisy

Ehkäisyä on käytettävä hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen Enrylaze-annoksen jälkeen. Naisille on myös tehtävä raskaustesti ennen Enrylaze-hoidon aloittamista. Epäsuoraa yhteisvaikutusta ehkäisytablettien ja Enrylaze-valmisteen välillä ei voida sulkea pois, joten potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokkaita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä hoidon aikana (ks. kohta 4.6).

Natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Yleistä

Asparaginaasia annettaessa on otettava huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus sellaisten

lääkevalmisteiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaan tai farmakodynamiikkaan asparaginaasin indusoimat maksan toiminnan tai plasmaproteiiniarvojen muutokset vaikuttavat. Asparaginaasi saattaa lisätä muiden lääkevalmisteiden toksisuutta, koska se vaikuttaa maksan toimintaan.

Vinkristiini

Asparaginaasin antoon samanaikaisesti vinkristiinin kanssa tai välittömästi ennen sitä voi liittyä vinkristiinin toksisuuden lisääntymistä. Asparaginaasi estää vinkristiinin maksapuhdistumaa.

Metotreksaatti, sytarabiini

Ei-kliinisten tietojen mukaan L-asparaginaasin aiempi tai samanaikainen anto heikentää metotreksaatin ja sytarabiinin vaikutusta. Jos L-asparaginaasia annetaan metotreksaatin tai sytarabiinin jälkeen, seurauksena on synergistinen vaikutus. L-asparaginaasin antojärjestyksestä riippuvaa kliinistä vaikutusta metotreksaatin ja sytarabiinin tehoon ei kuitenkaan tunneta.

Glukokortikoidit

Asparaginaasin anto samanaikaisesti glukokortikoidien (esim. prednisonin) kanssa tai välittömästi ennen niitä saattaa aiheuttaa hyytymisparametrien muutoksia, kuten fibrinogeenin ja antitrombiini III:n pitoisuuksien pienenemistä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / ehkäisy miehillä ja naisilla

Miesten ja naisten on käytettävä ehkäisyä Enrylaze-valmistetta sisältävän solunsalpaajahoidon aikana. Ei tiedetä, miten pitkän ajan kuluttua asparaginaasihoidosta on turvallista tulla raskaaksi tai siittää lapsi, joten miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä vähintään 3 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen. Epäsuoraa yhteisvaikutusta ehkäisytablettien ja Enrylaze-valmisteen välillä ei voida sulkea pois, joten potilaiden, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokkaita ei-hormonaalisia ehkäisymenetelmiä hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja rekombinanttikrisantaspaasin käytöstä raskaana oleville naisille. *Erwinia chrysanthemi* -L-asparaginaasilla tiineillä eläimillä tehtyjen tutkimusten perusteella rekombinanttikrisantaspaasi voi aiheuttaa alkio- ja sikiövaurioita, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen Enrylaze-hoidon aloittamista. Enrylaze-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei raskaana olevan potilaan kliininen tilanne edellytä hoitoa ja oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä. Jos lääkevalmistetta käytetään raskauden aikana tai jos potilas tulee raskaaksi Enrylaze-hoidon aikana, potilaalle on kerrottava sikiöön kohdistuvan riskin mahdollisuudesta.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö rekombinanttikrisantaspaasi ihmisen rintamaitoon. Koska hoito voi aiheuttaa rintaruokittavalle imeväiselle/lapselle vakavia haittavaikutuksia, naisia on ohjeistettava olemaan imettämättä Enrylaze-hoidon aikana ja kaksi viikkoa viimeisen annoksen jälkeen.

Hedelmällisyys

Saatavilla ei ole tietoja rekombinanttikrisantaspaasin vaikutuksista ihmisen hedelmällisyyteen. Rotilla tehdyssä, hedelmällisyyttä ja varhaista alkionkehitystä selvittäneessä tutkimuksessa *Erwinia chrysanthemi* -krisantaspaasilla ei todettu vaikutuksia naaraiden eikä urosten hedelmällisyyteen (ihmisen altistuksen raja < 1) (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enrylaze-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Tämä vaikutus perustuu haittavaikutuksiin, joita hoidon aikana voi esiintyä (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 59 %:lla potilaista, jotka saivat Enrylaze-valmistetta kliinisessä tutkimuksessa. Yleisimpiä vakavia haittavaikutuksia olivat kuumeinen neutropenia (29 %), kuume (10 %), oksentelu (8 %), sepsis (7 %), yliherkkyys lääkevalmisteelle (6 %), pahoinvointi (6 %) ja pankreatiitti (5 %).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat anemia (52 %), oksentelu (49 %), trombositopenia (42 %), neutropenia (41 %), pahoinvointi (38 %), kuumeinen neutropenia (32 %), väsymys (32 %), kuume (32 %), ruokahalun heikentyminen (29 %), transaminaasiarvojen nousu (29 %), vatsakipu (27 %), valkosoluarvon lasku (27 %), päänsärky (25 %), ripuli (22 %) ja lymfosyyttiä lasku (20 %).

Haittavaikutustaulukko

Kliinisessä tutkimuksessa raportoidut haittavaikutukset on lueteltu taulukossa 1 elinjärjestelmäluokan ja yleisyyden mukaan. Tunnistetut yleisyydet ovat peräisin potilailta (n = 228), jotka saivat 6 annosta Enrylaze-valmistetta yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa. Tiettyjen alla lueteltujen haittavaikutusten, kuten luuydinlaman seurauksena kehittyvien reaktioiden ja infektioiden, tiedetään liittyvän useilla solunsalpaajilla toteutettavaan hoitoon, eikä tiedetä, missä määrin Enrylaze myötävaikuttaa niiden kehittymiseen. Yksittäisissä haittavaikutustapauksissa hoito-ohjelman muut lääkkeet ovat saattaneet myötävaikuttaa haittavaikutuksen kehittymiseen.

Yleisyydet on määritelty seuraavasti. hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$); melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 1: Enrylaze-hoitoa yhdessä muiden solunsalpaajien kanssa saaneilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset (tutkimus JZP458-201)

Elinjärjestelmäluokka	Yleisyys	Haittavaikutus
Infektiot	Yleinen	Sepsis
Veri ja imukudos	Hyvin yleinen	Anemia, trombositopenia, neutropenia, kuumeinen neutropenia
Immuunijärjestelmä	Hyvin yleinen	Yliherkkyys lääkkeelle
	Yleinen	Anafylaktinen reaktio, yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyvin yleinen	Ruokahalun heikentyminen, hyperglykemia, hypoalbuminemia
	Yleinen	Hypertriglyseridemia, hypoglykemia, hyperammonemia
Psyykkiset häiriöt	Hyvin yleinen	Ahdistuneisuus
	Yleinen	Ärtyneisyys
Hermosto	Hyvin yleinen	Päänsärky
	Yleinen	Heitehuimaus
	Melko harvinainen	Ylemmän sagittaalisen sinuksen tromboosi
Verisuonisto	Yleinen	Hypotensio
	Melko harvinainen	Kaulalaskimon tromboosi, syvä laskimotromboosi

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Yleinen	Keuhkoembolia
Ruoansulatuselimistö	Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, vatsakipu, ripuli
	Yleinen	Pankreatiitti
Iho ja ihonalainen kudosis	Yleinen	Makulopapulaarinen ihottuma, kutina, ihottuma, nokkosihottuma, erytematoottinen ihottuma
Luusto, lihakset ja sidekudosis	Hyvin yleinen	Raajakipu
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Hyvin yleinen	Väsytys, kuume
	Yleinen	Injektiokohdan kipu, injektiokohdan reaktio
Tutkimukset	Hyvin yleinen	Transaminaasiarvojen suureneminen, valkosoluarvon pieneneminen, lymfosyyttiarvon pieneneminen, painon lasku, veren bilirubiiniarvon suureneminen
	Yleinen	Veren kreatiniiniarvon suureneminen, aktivoituneen osittaisen tromboplastiiniajan piteneminen, veren fibrinogeeniarvon pieneneminen, antitrombiini III -arvon pieneneminen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	Hyvin yleinen	Ruhje
	Yleinen	Infuusioon liittyvä reaktio

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Yliherkkyys

Yliherkkyysreaktioita raportoitiin haittavaikutuksina Enrylaze-valmistetta koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa. Lääkeyliherkkyuden ilmaantuvuus oli 11 %, ja 8 %:lla potilaista se oli vaikea-asteista. Anafylaktisen reaktion ilmaantuvuus oli 2 %, ja se oli vaikea-asteinen kaikilla potilailla. Yleisesti ottaen yliherkkyysreaktioita todettiin useammin potilailla, jotka saivat Enrylaze-valmistetta laskimoon. Hoidon lopettamiseen johtaneiden yliherkkyysreaktioiden yleisyys oli 10 % (ks. kohta 4.4).

Pankreatiitti

Pankreatiittitapauksia, myöshenkeä uhkaavia, on raportoitu Enrylaze-valmistetta koskeneessa kliinisessä tutkimuksessa. Pankreatiitin ilmaantuvuus oli 7 %, vakavien pankreatiittitapahtumien ilmaantuvuus 5 % ja henkeä uhkaavan pankreatiitin ilmaantuvuus 1 %. Yhdelle potilaalla kehittyi akuutin pankreatiitin jälkeen haiman pseudokysta, joka parani ilman jälkiseuraamuksia. Hoidon lopettamiseen johtaneen pankreatiitin yleisyys tutkimuksessa JZP458-201 oli 5 % (ks. kohta 4.4).

Aikuiset ja muut erityisryhmät

Turvallisuusprofiilia ei ole tutkittu yli 25 vuoden ikäisillä aikuisilla, mutta joitakin haittavaikutuksia, kuten maksatoksisuutta, tromboosia ja pankreatiittia, on raportoitu useammin akuuttia lymfaattista leukemiaa sairastavilla, muita asparaginaaseja saavilla aikuisilla kuin pediatriisilla potilailla.

Immunogeenisuus

Raporttien perusteella krisantaspasasin ja muiden *E. coli* -peräisten asparaginaasien välillä ei ole lainkaan tai juuri lainkaan ristireaktiivisuutta.

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Immunogeenisuusmääritykset riippuvat suuresti määrittämisen herkkyydestä ja spesifisyydestä, ja niihin voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten määrittämenetelmä, näytteen käsittely, näytteenoton ajoitus, samanaikainen hoito ja taustalla oleva sairaus. Siksi vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertailu Enrylaze-valmisteen ja muiden valmisteiden välillä voi olla harhaanjohtavaa.

Analyysi potilaista, jotka saivat Enrylaze-valmistetta joko injektiona lihakseen (n = 167) tai infuusiona laskimoon (n = 61), osoitti, että 116 potilaalla 228:sta (51 %) todettiin lääkevasta-aineita (ADA) Enrylaze-valmisteelle. Näistä potilaista 8:lla (7 %) oli lääkevasta-aineita ennen ensimmäistä annosta.

Lääkevasta-ainepositiivisista potilaista 23:lla (20 %) esiintyi yliherkkyysoireita, ja näistä potilaista 6:lla (5 %) oli neutraaloivia vasta-aineita. Yliherkkyysoireiden esiintyvyys potilailla, joilla ei todettu lääkevasta-aineita, oli 7/112 (6 %).

Hoitojakson aikana 73 (63 %) potilaasta tuli lääkevasta-ainenegatiivisia vähintään kerran.

Infuusio laskimoon

- Yhteensä 34 (56 %) potilaalla todettiin lääkevasta-aineita.
- Yhdellä potilaalla oli lääkevasta-aineita ennen ensimmäistä annosta.
- 33 potilaalle kehittyi Enrylaze-vasta-aineita Enrylaze-valmisteen antamisen jälkeen. Tämän jälkeen 18 näistä potilaista tuli lääkevasta-ainenegatiivisia vähintään kerran tutkimuksen aikana.
- Yliherkkyysoireita esiintyi 12 (35 %) potilaalla tutkimuksen aikana, ja näistä potilaista 2:lla oli neutraaloivia vasta-aineita. Yliherkkyysoireiden esiintyvyys potilailla, joilla ei todettu lääkevasta-aineita, oli 4/27 (15 %).

Injektio lihakseen

- Yhteensä 82 (49 %) potilaalla todettiin lääkevasta-aineita.
- Seitsemällä potilaalla oli lääkevasta-aineita ennen ensimmäistä annosta.
- 75 potilaalle kehittyi Enrylaze-vasta-aineita Enrylaze-valmisteen antamisen jälkeen. Tämän jälkeen 55 näistä potilaista tuli lääkevasta-ainenegatiivisia vähintään kerran tutkimuksen aikana.
- Yliherkkyysoireita esiintyi 11 (13 %) potilaalla tutkimuksen aikana, ja näistä potilaista 4:llä oli neutraaloivia vasta-aineita. Yliherkkyysoireiden esiintyvyys potilailla, joilla ei todettu lääkevasta-aineita, oli 7/85 (8 %).

Lääkevasta-aineiden esiintyminen ei vaikuta korreloivan yliherkkyysoireiden esiintymisen kanssa. Vaikutusta SAA-tasoihin ei todettu analysointiin soveltuvilla lääkevasta-ainepositiivisilla potilailla, sillä heidän SAA-tasonsa pysyivät tasolla $\geq 0,1$ U/ml kaikissa käytettävissä olevissa 48 ja 72 tunnin aikapisteissä hoitosyklin 1 aikana. Enrylaze-valmisteen farmakokinetiikkaan kohdistuvia vaikutuksia ei todettu, eikä lääkevasta-aineiden esiintyminen ollut merkittävä tekijä populaatiofarmakokineettisessä analyysissä.

Pediatriset potilaat

Suurin osa, 197/228 (86 %), tutkimukseen JZP458-201 osallistuneista potilaista oli < 18 vuoden ikäisiä lapsia, joten haittavaikutusten yleisyyden ja vaikeusasteen vertaileminen muihin ikäryhmiin ei ole asianmukaista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yhtään Enrylaze-valmisteen yliannostusta, johon olisi liittynyt kliinisiä oireita, ei ole ilmoitettu, eikä spesifistä vastalääkettä ole. Hoito on oireenmukaista ja elintoimintoja tukevaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut antineoplastiset lääkkeaineet, ATC-koodi: L01XX02

Vaikutusmekanismi

Asparaginaasi on entsyymi, joka katalysoi aminohappo L-asparagiinin muuttumista

L-aspariinihapoksi ja ammoniakiksi. Enrylaze-valmisteen farmakologinen vaikutus perustuu plasman asparagiinivarastojen tyhjenemiseen ja sitä seuraavaan leukemiasolujen kuolemaan. Heikosti asparagiinaasisyntetaasia ilmentävillä leukemiasoluilla on alentunut kyky syntetisoida asparagiinia. Siksi niiden selviytyminen riippuu solunulkoisen asparagiinin saannista.

Kliininen teho ja turvallisuus

Enrylaze-valmisteen tehoa ja turvallisuutta selvitettiin kliinisissä tutkimuksissa. Avoimessa, kaksiosaisessa, useita kohortteja käsittävässä sekä useita solunsalpaajia sisältävässä monikeskustutkimuksessa hoitoa annettiin 228 aikuiselle ja pediatrikselle ALL- tai LBL-potilaalle, joille oli kehittynyt yliherkkyys *E. coli* -peräisille pitkävaikutteisille asparagiinaaseille. Potilaiden mediaani-ikä oli 10 vuotta (vaihteluväli 1–25 vuotta).

Aiempiin *E. coli* -peräisiin pitkävaikutteisiin asparagiinaasihoitoihin sisältyi pegaspargaasi kaikilla paitsi yhdellä potilaalla, joka sai muuntyyppistä *E. coli* -peräistä asparagiinaasia. Tutkimuksessa JZP458-201 yhteensä 190 (83 %) oli saanut yliherkkyysreaktion (aste ≥ 3) *E. coli* -peräisille pitkävaikutteisille asparagiinaaseille: 15 (7 %) potilaalla oli ilmennyt hiljainen inaktivoituminen ja 23 (10 %) potilaalla allerginen reaktio ja inaktivoituminen. Potilaiden saamien Enrylaze-hoitosyklien määrä vaihteli välillä 1–15.

Potilaat saivat 6 annosta Enrylaze-valmistetta, joko 25 mg/m² tai 37,5 mg/m² kolme kertaa viikossa (maanantai/keskiviikko/perjantai) lihakseen, tai 25 mg/m² maanantaina ja keskiviikkona ja sitten 50 mg/m² perjantaina infuusiona laskimoon tai injektiona lihakseen korvaamaan kukin annos *E. coli* -peräistä asparagiinaasia, joka potilaan hoito-ohjelmassa oli jäljellä.

Tehon määrittäminen perustui seerumin asparagiinaasiaktiivisuuden nadiirin (NSAA) eli alhaisimman tason $\geq 0,1$ U/ml osoittamiseen ja ylläpitoon. Seerumin alhaisimman asparagiinaasiaktiivisuuden $\geq 0,1$ U/ml on osoitettu korreloivan kliinistä tehoa ennustavan asparagiinivarastojen tyhjenemisen kanssa (ks. kohta 5.2).

Suosittelulla antoaikatauluilla kliinisten tutkimusten aikana todetut NSAA-tasot esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2: Kliinisten tutkimusten aikana todetut NSAA-tasot $\geq 0,1$ U/ml

Aikapiste	Lihakseen 25 (MK)/ 50 (P) mg/m ²	Laskimoon 25 (MK)/ 50 (P) mg/m ²
Viimeiset 48 tuntia	95,9 % [90,4 %; 100,0 %]	89,8 % [82,1 %; 97,5 %]
Viimeiset 72 tuntia	89,8 % [81,3 %; 98,3 %]	40,0 % [26,4 %; 53,6 %]

MK = maanantai, keskiviikko

MKP = maanantai, keskiviikko, perjantai

Muut suositellut annosteluajataulut perustuvat hyvin samankaltaisten tutkittujen hoito-ohjelmien yhteydessä todettujen farmakokineettisten tietojen ja vasteosenttien interpolointiin.

Pediatriiset potilaat

Terapeuttisen NSAA-tason $\geq 0,1$ U/ml saavuttamisen todennäköisyydessä ei ole odotettavissa kliinisesti merkitseviä iästä (1 kuukausi – 39 vuotta) johtuvia eroja noudatettaessa ehdotettua kehon pinta-alaan (BSA) perustuvaa annosteluohjelmaa.

5.2 Farmakokinetiikka

Enrylaze-valmisteen farmakokinetiikka määritettiin SAA-tasojen perusteella. Potilaat saivat 6 annosta Enrylaze-valmistetta eri annoksina lihakseen maanantaina, keskiviikkona ja perjantaina tai 25 mg/m²

lihakseen tai laskimoon maanantaina ja keskiviikkona sekä 50 mg/m² perjantaina korvaamaan kukin annos *E. coli* -peräistä pitkävaikutteista asparaginaasia, joka potilaan alkuperäisessä hoito-ohjelmassa oli jäljellä. Rekombinanttikristantaspaasin suurimmat SAA-tasot (C_{max}) ja SAA-aikakäyrän alle jäävä pinta-ala (AUC) suurenevät suurin piirtein suhteessa annokseen annosalueella 12,5–50 mg/m². Pienimmät SAA-tasot 48 tunnin (C_{trough,48}) tai 72 tunnin (C_{trough,72}) kuluttua viimeisestä rekombinanttikristantaspaasiannoksesta on esitetty yhteenvetona taulukossa 3.

Taulukko 3: Enrylaze-valmisteen SAA-tasoihin perustuvat farmakokineettiset parametrit

Farmakokineettinen parametri ^a	Keskiarvo (95 %:n luottamusväli) viimeisen annoksen jälkeen			
	25/25/50 mg/m ²		25/25/50 mg/m ²	
	Maanantai, keskiviikko, perjantai		Maanantai, keskiviikko, perjantai	
	Lihakseen		Laskimoon	
C _{trough,48} (U/ml)	N = 49	0,66 (0,54–0,77)	N = 59	0,25 (0,20–0,29)
C _{trough,72} (U/ml)	N = 49	0,47 (0,35–0,59)	N = 50	0,10 (0,07–0,13)

^a: C_{trough,48}: Pienin SAA-taso 48 tunnin kuluttua syklin 1 viimeisestä 25 mg/m² annoksesta; C_{trough,72}: Pienin SAA-taso 72 tunnin kuluttua syklin 1 viimeisestä 50 mg/m² annoksesta.

Imeytyminen

Rekombinanttikristantaspaasin T_{max}-mediaani on 16 tuntia lihakseen annon jälkeen. Keskimääräinen absoluuttinen biologinen hyötyosuus lihakseen annon jälkeen on 38 %.

Jakautuminen

Rekombinanttikristantaspaasin jakautumistilavuuden geometrinen keskiarvo (%CV) laskimoon annon jälkeen on 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformaatio

Rekombinanttikristantaspaasin odotetaan metaboloituvan pieniksi peptideiksi katabolisten reittien kautta.

Eliminaatio

Rekombinanttikristantaspaasin puhdistuman geometrinen keskiarvo (%CV) laskimoon annon jälkeen on 0,14 l/h/m² (20 %).

Puoliintumisajan geometrinen keskiarvo (%CV) on 8,6 tuntia (13 %) laskimoon annon jälkeen ja 18,8 tuntia (11 %) lihakseen annon jälkeen.

Erityisryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Enrylaze-valmisteella ei ole tehty nimenomaan munuaisten tai maksan vajaatoimintaa koskevia tutkimuksia.

Hoidon aikana annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaan kokonaisbilirubiini on ≤ 3-kertainen normaaliarvojen ylärajaan (ULN) nähden. Enrylaze-valmisteen käytöstä potilailla, joiden kokonaisbilirubiini on > 3 – ≤ 10 x ULN, on vain vähän tietoa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos potilaalla on ennestään lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (kokonaisbilirubiini > 1–3 x ULN tai ASAT > ULN). Potilaista, joilla on ennestään vaikea maksan vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annossuosituksen antamiseen. Potilaista, joilla on

lievä, keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, ei ole riittävästi tietoa annossuositusten antamiseen.

Ikä, paino, kehon pinta-ala ja sukupuoli

Enrylaze-valmisteen farmakokinetiikassa ei ollut kliinisesti merkitseviä painoon (9–131 kg) tai sukupuoleen (n = 138 miestä; n = 88 naista) perustuvia eroja, kun annos säädettiin kehon pinta-alan (BSA) perusteella.

Rekombinanttikrisantaspaasin jakautumistilavuus ja puhdistuma suurenevät BSA-arvon suurentuessa (0,44–2,53 m²).

Ikä vaikuttaa imeytymisnopeuden vakioon siten, että nuoremmilla henkilöillä imeytymisnopeuden vakio on suurempi ja T_{max} saavutetaan nopeammin.

Etninen tausta

Tummaihoisilla tai afroamerikkalaisilla potilailla (n = 24) oli 25 % pienempi puhdistuma, mikä saattaa suurentaa SAA-altistusta keskivertopopulaatioon verrattuna (n = 226). Afroamerikkalaisten potilaiden annosta ei tarvitse muuttaa. Espanjalaista syntyperää (n = 73) ja ei-espanjalaista syntyperää (n = 139) olevien potilaiden välillä ei ollut kliinisesti merkitseviä eroja puhdistumassa.

Neutraloivat vasta-aineet

Muiden asparaginaasivalmisteiden tavoin toistuvan annon yhteydessä on todettu spesifisten neutraloivien vasta-aineiden muodostumista.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Yhdessä tutkimuksessa rekombinanttikrisantaspaasia annettiin rottaryhmille laskimoon enintään 14 peräkkäisen päivän ajan. Asparaginaaseille tyypillisiä haittoja havaittiin aiemmin hoitamattomilla eläimillä silloin, kun altistus oli yli 3,6-kertainen ihmisen enimmäisaltistukseen nähden.

Enrylaze-valmisteella ei ole tehty karsinogeenisuus-, mutageenisuus- tai lisääntymistoksisuustutkimuksia.

Alkion- ja sikiönkehitystä koskeneissa tutkimuksissa rotilla ja kaniineilla *Erwinia chrysanthemi* -L-asparaginaasi aiheutti emoilte haittavaikutuksia, lisääntynyttä alkiodien resorptiota, implantaation jälkeisiä alkiodien menetyksiä, alkioon ja sikiöön kohdistuvaa toksisuutta ja/tai huomattavia poikkeavuuksia altistuksilla, jotka olivat kliinisiä altistuksia pienempiä (altistusraja < 1).

Rottien hedelmällisyyttä ja pre- ja postnataalista kehitystä koskeneissa tutkimuksissa *Erwinia chrysanthemi* -L-asparaginaasin ei havaittu aiheuttaneen hedelmällisyyteen tai kehitykseen kohdistuvia haittavaikutuksia, mutta altistukset olivat kliinisiä altistuksia pienempiä (altistusraja < 1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Trehaloosidihydraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi (pH:n säätöön)

Dinatriumfosfaatti
Natriumdivetyfosfaattimonohydraatti
Polysorbaatti 80
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6. Tähän sisältyy muiden lääkevalmisteiden antaminen infuusiona Enrylaze-valmisteen antoon käytettävän infuusioletkun kautta.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta

Käytönaikaista säilyvyyttä koskevat tiedot

Mikrobiologiselta kannalta valmiste tulisi käyttää välittömästi, ellei avaamis-/laimennusmenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja -olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Lihakseen annettava valmiste

Lihakseen annettavan, polypropeeniruiskussa olevan valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu enintään 8 tunnin ajalta huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) tai 24 tunnin ajalta jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Laskimoon annettava valmiste

Laskimoon annettavan valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu enintään 12 tunnin ajalta huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) tai 24 tunnin ajalta jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytysajat alkavat hetkestä, jolloin tarvittava määrä otetaan avaamattomista injektio pulloista. Säilytysaika infuusio pussissa, jossa on polyeteenistä valmistettu sisäkerros, sisältää myös 2 tunnin antoajan (ks. kohta 6.6).

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C) pystyasennossa.

Pidä injektio pullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkaus koot)

2 ml:n tyyppin 1 kirkkaasta borosilikaattilasista valmistettu injektio pullo, jossa on halobutylikumitulppa ja alumiinista valmistettu sinetti ja violetti muovikorkki.

Pakkaus koko: 3 injektio pulloa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Varotoimet

Yhteensopivuus seuraavien materiaalien kanssa on osoitettu. Muita materiaaleja ei ole tutkittu.

- Polypropeeniruiskut
- PVC:stä, polyolefiinista, polyamidista ja eteenivinyylisetaatista valmistetut infuusioletkustot

Valmisteluohjeet

- Määritä yksilöllinen annos ja Enrylaze-injektiopullojen lukumäärä potilaan kehon pinta-alan perusteella kohdassa 4.2 kuvatulla tavalla. Täyteen annokseen saatetaan tarvita useampia injektiopulloja
- Ota tarvittava määrä Enrylaze-injektiopulloja jääkaapista
 - Älä ravista injektiopulloja
 - Tarkista jokainen injektiopullo hiukkasten varalta. Jos havaitset hiukkasia ja/tai injektiopullossa oleva neste ei ole kirkasta, injektiopulloa ei saa käyttää
- Vedä tarvittava määrä Enrylaze-valmistetta ruiskuun

Jatkovaiheet laskimoinfuusion valmisteluun

- Ruiskussa oleva valmisteltu Enrylaze-annos tulee jatkolaimentaa infuusiopussiin, joka sisältää 100 ml 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektionestettä
- Laskimoinfuusioon valmistellun annoksen tulee olla kirkasta nestettä, jossa ei ole näkyviä hiukkasia
 - Jos laskimoinfuusioon valmistellussa annoksessa havaitaan hiukkasia, liuosta ei saa käyttää
 - Säilytysaika alkaa hetkestä, jolloin tarvittava määrä otetaan injektiopullost (ks. kohta 6.3)
 - 12 tai 24 tunnin säilytysaika sisältää suositellun 2 tunnin infuusioajan

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1747/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

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

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta veloitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan modulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektio-/infuusioneste, liuos
recombinant crisantaspase

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio-pullo sisältää 0,5 ml liuosta, jossa on 10 mg rekombinanttikrisantaspaasia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Trehaloosidihydraatti, natriumkloridi, natriumhydroksidi (pH:n säätöön), dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektioneisiin käytettävä vesi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Injektio-/infuusioneste, liuos
3 injektio-pulloa

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon tai lihakseen.
Älä ravista.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäättyä.
Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.
Säilytä pystyasennossa.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/23/1747/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLO**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektio-/infuusioneste
recombinant crisantaspase
i.v. tai i.m. i.v./i.m.

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

6. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Enrylaze 10 mg/0,5 ml, injektio-/infuusioneste, liuos Rekombinanttikrisantaspaasi (recombinant crisantaspase)

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Enrylaze on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Enrylaze-valmistetta
3. Miten Enrylaze-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Enrylaze-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Enrylaze on ja mihin sitä käytetään

Enrylaze-valmisteen vaikuttava aine on rekombinanttikrisantaspaasi. Se on lääke, jota käytetään yhdessä muiden lääkkeiden kanssa akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) ja lymfoblastilymfooman (LBL) hoitoon. Enrylaze-valmistetta voidaan antaa vähintään 1 kuukauden ikäisille potilaille. Enrylaze sisältää proteiinia, joka on valmistettu laboratoriossa yhdistelmä-DNA-tekniikalla. Tämä proteiini vaikuttaa vähentämällä asparagiiniproteiinin määrää. ALL- ja LBL-syöpäsolut tarvitsevat asparagiiniproteiinia.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Enrylaze-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Enrylaze-valmistetta

- jos olet saanut vaikean allergisen reaktion Enrylaze-valmisteesta.
- jos olet saanut allergisen reaktion tämän lääkkeen jostakin muusta aineesta (lueteltu kohdassa 6).
- jos sinulla on parhaillaan vaikea haimatulehdus (pankreatiitti).
- jos sinulla on aiemmin ollut vaikea haimatulehdus asparaginaasihoitojen jälkeen.
- jos sinulla on aiemmin ollut vakavia veritulppia asparaginaasihoitojen jälkeen.
- jos sinulla on aiemmin ollut vakavia verenvuototahtumia asparaginaasihoitojen jälkeen.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin saat Enrylaze-valmistetta.

Seuraavia ongelmia voi esiintyä Enrylaze-hoidon aikana:

- vakavat allergiset reaktiot, jotka voivat olla hengenvaarallisia. Sairaalan hoitohenkilökunta

varmistaa, että heillä on valmiudet hoitaa kaikki hoidon aikana mahdollisesti ilmenevät allergiset reaktiot.

- haimatulehdus. Vatsan tai selän alueella esiintyvä epämukavuus tai kipu voivat olla haimatulehduksen merkkejä, ja niistä on kerrottava välittömästi lääkärille.
- muutokset elimistön kyvyssä hallita verensokeriarvoja. Lääkäri seuraa glukoosiarvojasi hoidon aikana ja antaa sinulle insuliinihoitoa tarvittaessa.
- epätavalliset verenvuototapahtumat tai veritulpat. Jos saat kumman tahansa näistä tapahtumista, lääkäri keskeyttää hoidon, kunnes tilanne korjaantuu.
- maksaongelmat. Lääkäri seuraa sinua mahdollisten maksaongelmien havaitsemiseksi ja antaa sinulle hoitoa tarvittaessa.
- keskushermoston haittavaikutukset, kuten kouristuskohtaukset ja heikentynyt hermoston toiminta. Lisäksi posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (jolle tyypillisiä oireita ovat päänsärky, sekavuus, kouristuskohtaukset ja näönmenetys) voi edellyttää verenpainetta alentavia lääkkeitä ja kouristuskohtausten esiintyessä myös hoitoa epilepsialääkkeillä.

Seuranta Enrylaze-hoidon aikana

Vointiasi seurataan Enrylaze-hoidon aikana ja sen jälkeen seuraavien osalta:

- allergiset reaktiot
- haiman ja maksan toiminta
- verensokeriarvot.

Muut lääkevalmisteet ja Enrylaze

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin, jos olet saanut tai parhaillaan saat seuraavia:

- metotreksaatti tai sytarabiini, joita käytetään syövän hoitoon. Näiden lääkkeiden käyttäminen välittömästi ennen Enrylaze-valmisteen käyttöä saattaa voimistaa niiden vaikutuksia.
- vinkristiini, jota käytetään syövän hoitoon. Vinkristiinin käyttäminen samanaikaisesti Enrylaze-valmisteen kanssa saattaa lisätä vinkristiinin haittavaikutuksia.
- glukokortikoidit, jotka ovat tulehdusta lievittäviä lääkkeitä. Näiden lääkkeiden käyttäminen välittömästi ennen Enrylaze-valmisteen käyttöä saattaa lisätä veritulppien muodostumista.

Raskaus

Enrylaze-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ja naisten on varmistettava ennen hoidon aloittamista, etteivät he ole raskaana. Jos olet raskaana tai epäilet olevasi raskaana, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen antoa.

Imetys

Älä imetä Enrylaze-hoidon aikana äläkä kahteen viikkoon hoidon päättymisen jälkeen, sillä se voi olla vaaraksi imetettävälle vauvalle.

Perhesuunnittelu

Sekä miesten että naisten on käytettävä ehkäisyä ja vältettävä lapsen saattamista alulle Enrylaze-hoidon aikana ja 3 kuukautta viimeisen Enrylaze-annoksen jälkeen. Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita ei suositella naisille Enrylaze-hoidon aikana.

Naisille on tehtävä raskaustesti ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Enrylaze voi aiheuttaa pahoinvointia ja päänsärkyä. Tämä voi vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Enrylaze sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annosyksikkö eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Enrylaze-valmistetta annetaan

Lääkäri määrittää, mikä annos sinulle annetaan ja annetaanko se tiputuksena laskimoon vai pistoksena lihakseen. Sinulle voidaan antaa myös muita lääkkeitä, kuten parasetamolia ja H1- ja H2-salpaajaa, ennen Enrylaze-hoidon aloittamista.

Annos ja sen antotapa saattavat vaihdella yksilöllisen tilasi, kehosi pinta-alan ja hoitovasteesi perusteella.

Jos saat Enrylaze-valmistetta laskimoon, tiputus kestää 2 tuntia. Jos saat Enrylaze-valmistetta lihakseen, pistoksia voidaan antaa useisiin kohtiin.

Jos epäilet saaneesi enemmän Enrylaze-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos sinulla on huolenaiheita, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai keneen tahansa terveydenhuollon ammattilaiseen.

Jos epäilet, että Enrylaze-annos on jäänyt väliin

Jos sinulla on huolenaiheita, ota välittömästi yhteys lääkäriin tai keneen tahansa terveydenhuollon ammattilaiseen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Enrylaze-hoitoa saaneilla potilailla on raportoitu seuraavia haittavaikutuksia.

Vakavat haittavaikutukset

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla esiintyy:

Vakavan allergisen reaktion oireita, kuten kasvojen turvotusta, hengenahdistusta, heinänuhan kaltaisia oireita, ihottumaa, vilunväristyksiä, hengityksen vinkumista, punastelua, oksentelua, korkeaa tai matalaa verenpainetta. Vaikeissa tapauksissa voi esiintyä myös anafylaksiaa (äkillinen, vaikea allerginen reaktio, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia, turvotusta, pyörrytystä, sydämen nopealyöntisyyttä, hikoilua ja tajunnanmenetyks).

Veritulppien oireita, myös keuhkoveritulpan oireita, joita voivat olla äkillinen hengenahdistus, rintakipu tai veriyskökset, sekä aivoveritulpan oireita, joita voivat olla esimerkiksi heikotus/puutuminen, kouristukset, puhevaikeudet tai kova päänsärky.

Haimatulehduksen oireita, kuten vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua, selkäkipua tai ruokahalun heikentymistä.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille, jos sinulla esiintyy mitä tahansa seuraavista:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä yli 1 henkilöllä 10:stä):

- allerginen reaktio, mukaan lukien ihottuma, kutina ja nokkosihottuma
- infektiot
- punasolujen niukkuus (anemia)
- verihiutaleiden niukkuus (trombosytopenia)
- valkosolujen niukkuus (valkosoluarvon pieneneminen)
- neutrofiilien eli eräiden infektioita torjuvien valkosolujen niukkuus (neutropenia)
- valkosolujen (neutrofiilien) niukkuus ja infektiosta johtuva kuume (kuumeinen neutropenia)
- lymfosyyttien eli eräiden infektioita torjuvien valkosolujen niukkuus (lymfosyyttiarvon pieneneminen)
- vatsakipu
- ripuli

- pahoinvointi
- oksentelu
- väsymys (uupumus)
- kuume
- korkea verensokeri (hyperglykemia)
- raajakipu
- painon lasku (laihtuminen)
- päänsärky
- ruokahalun heikentyminen
- poikkeavat tulokset maksan toimintakokeissa (transaminaasiarvojen suureneminen, veren bilirubiiniarvon suureneminen)
- albumiiniarvon (eräs veren proteiini) pieneneminen (hypoalbuminemia)
- ahdistuneisuus
- mustelmat (ruhjeet).

Yleiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 10:stä):

- verenmyrkytys (sepsis)
- äkillinen, vaikea allerginen reaktio, johon voi liittyä hengitysvaikeuksia, turvotusta, pyöräytystä, sydämen nopealyöntisyyttä, hikoilua ja tajunnanmenetys (anafylaktinen reaktio)
- ihottuma, jolle ovat tyypillisiä litteät värilliset läiskät (makulat) ja koholla olevat punoittavat näppylät (papulat) (makulopapulaarinen ihottuma)
- ihottuma, johon liittyy punoitusta ja tulehdusta (erytematoottinen ihottuma)
- nokkosihottuma (urtikaria)
- ihon kutina
- haimatulehdus (pankreatiitti)
- pistoskohdan kipu
- pistoskohdan reaktio
- infuusion liittyvät reaktiot
- veren hyytymistekijäarvojen poikkeavuudet (aktivoituneen partiaalisen tromboplastiiniajan piteneminen, antitrombiini III -arvon pieneneminen, veren fibrinogeeniarvon pieneneminen)
- munuaisten toiminnan poikkeavuudet (veren kreatiniiniarvon suureneminen)
- matala verensokeri (hypoglykemia)
- matala verenpaine (hypotensio)
- veritulpat, myös keuhkojen ja aivojen verisuonissa
- ärtyneisyys
- heitehuimaus.

Melko harvinaiset haittavaikutukset (voi esiintyä enintään 1 henkilöllä 100:sta):

- veritulppa suuressa aivolaskimossa (ylemmän sagittaalisen sinuksen tromboosi)
- veritulppa kaulan laskimossa (kaulalaskimon tromboosi)
- veritulppa raajan laskimossa (syvä laskimotromboosi).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Enrylaze-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä avaamattomat injektiopullot jääkaapissa (2 °C–8 °C) pystyasennossa. Ei saa jäätyä. Pidä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

Kun annos on valmisteltu ruiskuun, Enrylaze-valmistetta voidaan säilyttää enintään 8 tunnin ajan huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) tai 24 tunnin ajan jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Kun annos on laimennettu infuusiopussiin, Enrylaze-valmistetta voidaan säilyttää enintään 12 tunnin ajan huoneenlämmössä (15 °C–25 °C) tai 24 tunnin ajan jääkaapissa (2 °C–8 °C). Säilytysaika alkaa hetkestä, jolloin liuos otetaan avaamattomista injektiopulloista.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat liuoksessa hiukkasia.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Enrylaze sisältää

- Vaikuttava aine on rekombinanttikrisantaspaasi. Yksi injektiopullo sisältää 10 mg rekombinanttikrisantaspaasia 0,5 ml:ssa liuosta.
- Muut aineet ovat trehaloosidihydraatti, natriumkloridi (ks. kohta 2 ”Enrylaze sisältää natriumia”), natriumhydroksidi (pH:n säätöön), dinatriumfosfaatti, natriumdivetyfosfaattimonohydraatti, polysorbaatti 80 ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Enrylaze on kirkas tai kellertävä injektio-/infusioneste, jossa ei ole hiukkasia.

Yksi kotelo sisältää 3 lasista valmistettua injektiopulloa, jotka kaikki sisältävät 0,5 ml injektio-/infusionestettä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlanti
Puh: +353 1 968 1631

Sähköposti: medinfo-int@jazzpharma.com

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi:

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisia sairauksia ja niiden hoitoja käsitteleville verkkosivuille.

Tämä pakkausseloste on saatavissa kaikilla EU-kielillä Euroopan lääkeviraston verkkosivustolla.