

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enrylaze 10 mg/0.5 mL soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

## 2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed fih 0.5 mL ta' soluzzjoni ta' 10 mg ta' crisantaspase rikombinanti\*

Is-sekwenza tal-aċidu amminiku hija identika għal L-asparaginase nattiv minn *Erwinia chrysanthemi* (magħruf ukoll bħala crisantaspase).

Assaġġ tal-attività *in vitro* wera li 1 mg ta' crisantaspase rikombinanti tapprossima 1 000 U ta' crisantaspase nattiv, konsistenti mat-tqabbil *in vivo* minn provi kliniċi. Intwera li l-esponimenti għall-attività tal-asparaginase fis-serum (SAA, *serum asparaginase activity*) ( $C_{max}$ , konċentrazzjoni wara 48 siegħa u 72 siegħa u AUC) kienu komparabbli għal 25 mg/m<sup>2</sup> crisantaspase rikombinanti u 25 000 U/m<sup>2</sup> crisantaspase nattiv, meta mogħti ġol-vini jew ġol-muskoli f'individwi f'saħħithom.

\*L-asparaginase minn *Erwinia chrysanthemi* rikombinanti prodott fi *Pseudomonas fluorescens* permezz tat-teknoloġija tad-DNA rikombinanti.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

## 3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

Soluzzjoni ċara għal opalexxenti, bla kulur għal kemmxejn safra b'pH ta'  $7.0 \pm 0.5$  u osmolalità ta': 290-350 mOsmol/Kg.

## 4. TAGHRIF KLINIKU

### 4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Enrylaze huwa indikat bħala komponent f'kurs kimoterapewtiku b'aktar minn sustanza waħda għat-trattament ta' lewkimja limfoblastika akuta (ALL, acute lymphoblastic leukaemia) u limfoma limfoblastika (LBL, lymphoblastic lymphoma) f'pazjenti adulti u pedjatriċi (ta' xahar u aktar) li żviluppaw sensittività eċċessiva jew inattivazzjoni siekta għal asparaginase derivat minn *E. coli*.

### 4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Enrylaze għandu jiġi ordnat u mogħti minn tobba u professjonisti tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' prodotti antineoplastiċi. Għandu jkun hemm tagħmir ta' rianimazzjoni xieraq u sustanzi ohra meħtieġa għat-trattament tal-anafilassi disponibbli meta jingħata Enrylaze.

#### Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' Enrylaze hija:

- Kull 48 siegħa
  - 25 mg/m<sup>2</sup> ġol-muskoli jew ġol-vini

Jew

- It-Tnejn/L-Erbgħa/Il-Ġimgħa
  - 25 mg/m<sup>2</sup> ġol-muskoli nhar ta' Tnejn u l-Erbgħa, u 50 mg/m<sup>2</sup> ġol-muskoli nhar ta' Ġimgħa; jew
  - 25 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini nhar ta' Tnejn u l-Erbgħa, u 50 mg/m<sup>2</sup> ġol-muskoli nhar ta' Ġimgħa; jew
  - 25 mg/m<sup>2</sup> ġol-vini nhar ta' Tnejn u l-Erbgħa, u 50 mg/m<sup>2</sup> ġol-vina nhar ta' Ġimgħa

#### *Premedikazzjoni rakkomandata*

Għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' premedikazzjoni bil-paracetamol, imblokkatur tar-riċettur H1, u imblokkatur tar-riċettur H2 lill-pazjenti 30–60 minuta qabel l-għoti meta Enrylaze jingħata ġol-vini biex tnaqqas ir-riskju u s-severità ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni/reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

#### *Monitoraġġ rakkomandat*

L-attività tal-asparaginase tista' tvarja minn individwu għall-ieħor, għalhekk l-SAA minima għandha tiġi ssorveljata. Meta jingħata kull 48 siegħa l-attività minima tal-asparaginase għandha titkejjel 48 siegħa wara d-doża. Meta d-dożaġġ isir fuq skeda ta' nhar ta' Tnejn/l-Erbgħa/il-Ġimgħa, l-SAA minima għandha titkejjel 72 siegħa wara d-doża ta' nhar ta' Ġimgħa u qabel l-għoti tad-doża ta' nhar ta' Tnejn ta' wara. L-iskeda tad-dożaġġ jew il-metodu ta' kif jingħata mbagħad għandhom jiġu adattati individwalment (ara sezzjoni 4.4).

It-terapija tista' tiġi aġġustata aktar skont il-protokolli tat-trattament lokali.

Id-doża ta' Enrylaze tingħata f' mg/m<sup>2</sup> u ma tingħatax f' unitajiet/m<sup>2</sup>, kif użat għal preparazzjonijiet oħra ta' asparaginase. Enrylaze mhuwiex interkambjabbli ma' prodotti ta' crisantaspace oħra biex jitlesta ċiklu ta' trattament.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-fwied*

Aġġustament tad-doża mhux meħtieġ għal pazjenti li jiżviluppaw bilirubina totali ta'  $\leq 3$  darbiet il-Limitu ta' Fuq tan-Normal (ULN, Upper Limit of Normal) waqt it-trattament.

Enrylaze għandu jitwaqqaf jekk il-bilirubina totali tkun  $> 3$  darbiet sa  $\leq 10$  darbiet il-ULN waqt it-trattament, u ladarba jerġa' jinżel, it-trattament jista' jitkompli. F'każ ta' okkorrenza severa (bilirubina totali ta'  $> 10$  darbiet l-ULN), it-trattament għandu jitwaqqaf u l-pazjenti ma jerġgħux jingħataw it-trattament (ara sezzjoni 4.4).

Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat li kien jeżisti minn qabel (bilirubina totali ta'  $> 1$  sa 3 darbiet l-ULN jew AST akbar mill-ULN). M'hemmx biżżejjed data f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever li kien jeżisti minn qabel biex tappoġġja rakkomandazzjoni dwar id-doża.

##### *Indeboliment tal-kliewi*

M'hemmx biżżejjed data f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi hafif, moderat jew sever biex tappoġġja rakkomandazzjoni dwar id-doża.

##### *Popolazzjoni pedjatrika*

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti pedjatriċi.

Is-sigurtà u l-effikaċja fit-tfal iżgħar minn xahar għadhom ma ġewx determinati s'issa.

##### *Anzjani*

L-ebda aġġustament fid-doża mhux meħtieġ f'pazjenti anzjani.

#### Metodu ta' kif għandu jingħata

Enrylaze huwa għal użu għal ġol-muskoli u/jew ġol-vini.

Għall-użu għal ġol-muskoli, illimita l-volum ta' Enrylaze f'sit ta' injezzjoni wiehed għal 2 mL għal pazjenti b'erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area) > 0.5 m<sup>2</sup>, għal pazjenti bil-BSA < 0.5 m<sup>2</sup> illimita l-volum għal 1 mL. Jekk il-volum li għandu jingħata huwa akbar mil-limiti msemmija, uża diversi siti ta' injezzjoni.

Għal infużjoni ġol-vini, huwa rakkomandat li tingħata d-doża fuq sagħtejn.

Għal istruzzjonijiet fuq id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-għoti ġol-vini, ara sezzjoni 6.6.

### 4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Storja ta' reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva għas-sustanza attiva
- Sensittività eċċessiva għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1
- Pankreatite severa
- Storja ta' pankreatite severa waqt terapija preċedenti b'asparaginase
- Trombozi severa waqt terapija preċedenti b'asparaginase
- Avvenimenti emorraġiċi severi waqt terapija preċedenti b'asparaginase

### 4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

#### Traccabilità

Sabiex titejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

#### Monitoraġġ kliniku

##### *Attività tal-asparaginase*

L-SAA tvarja b'mod sostanzjali bejn il-pazjenti, meta t-ttrattament jingħata ġol-vini. Il-livell ottimali ta' SAA huwa  $\geq 0.1$  U/mL; jekk dan ma jiġix osservat, l-iskeda tad-doża għandha tiġi adattata individwalment. Meta Enrylaze jingħata ġol-vini fuq skeda ta' nhar ta' Tnejn/l-Erbgħa/il-Ġimgħa, il-livelli l-aktar baxxi ta' SAA għandhom jitkejlu 72 siegħa wara d-doża ta' nhar ta' Ġimgħa u qabel l-għoti ta' nhar ta' Tnejn ta' wara. Jekk ma jiġux osservati livelli ta' SAA ta'  $\geq 0.1$  U/mL, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ta' Enrylaze ġol-muskoli jew il-qlib għal intervall ta' doża għal ta' 48 siegħa (ġol-vini jew ġol-muskoli). Jekk il-livelli ta' SAA jiġu mmonitorjati f'intervalli ta' 48 siegħa tal-għoti ta' Enrylaze ġol-vini u l-livelli ta' SAA ta'  $\geq 0.1$  U/mL ma jiġux osservati, għandu jiġi kkunsidrat l-għoti ġol-muskoli (ara sezzjoni 4.2).

#### Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva

Sehhew reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva ta' Grad 3 u 4 wara l-użu ta' Enrylaze fil-pazjenti waqt il-provi kliniċi (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.8). Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva jistgħu jseħħu aktar frekwenti meta t-ttrattament jingħata ġol-vini meta mqabbel ma' meta t-ttrattament jingħata ġol-muskoli.

Minhabba r-riskju ta' reazzjonijiet allergiċi serji, Enrylaze għandu jingħata f'ambjent b'taġħmir ta' risuxxittazzjoni u sustanzi oħra meħtieġa biex tiġi trattata l-anafilassi. Enrylaze għandu jitwaqqaf f'pazjenti b'reazzjonijiet severi ta' sensitività eċċessiva (ara sezzjoni 4.3).

#### Pankreatite

Il-pankreatite giet irrappurtata f'pazjenti ttrattati b'Enrylaze fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti b'sintomi kompatibbli mal-pankreatite għandhom jiġu evalwati biex tistabbilixxi dijanjosi.

Enrylaze għandu jitwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw pankreatite nekrotizzanti jew emorraġika.

Fil-każ ta' żidiet fil-lipase jew amylase > 2 darbiet l-ULN jew pankreatite sintomatika, Enrylaze għandu jitwaqqaf sakemm l-ULN u s-sintomi jbatu. Wara li tghaddi l-pankreatite, it-ttrattament b'Enrylaze jista' jerga' jinbeda.

### Intolleranza għall-glucose

Ġew irrappurtati każijiet ta' intolleranza għall-glucose f'pazjenti li kienu qed jirċievu Enrylaze fil-provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8). Il-livelli tal-glucose għandhom jiġu mmonitorjati fil-pazjenti fil-linja bażi u perjodikament waqt it-trattament. Għandha tingħata terapija bl-insulina kif meħtieġ f'pazjenti b'iperglicemija.

### Disturbi tal-koagulazzjoni

Avvenimenti trombotiċi u ta' ħruġ ta' demm, inklużi trombozi tas-sinus saġitali u emboliżmu pulmonari ġew irrappurtati b'terapija b'L-asparaginase. It-trattament b'Enrylaze għandu jitwaqqaf għal avveniment trombotiku jew emorragiku sakemm is-sintomi jgħaddu; wara li jgħaddu, it-trattament b'Enrylaze jista' jerga' jinbeda.

### Epatotossicità

Terapija li tinkludi Enrylaze tista' tikkawża epatotossicità, kif kien esperjenzat waqt provi kliniċi (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' epatotossicità. Il-bilirubina u t-transaminases għandhom jiġu mmonitorjati qabel it-trattament u kif klinikament meħtieġ waqt it-trattament b'Enrylaze. F'każ ta' tossicità severa fil-fwied, it-trattament b'Enrylaze u għandu jitwaqqaf u għandha tingħata kura ta' appoġġ.

### Newrotossicità

Tossicità tas-sistema nervuża ċentrali (CNS), inklużi enċefalopatija, aċċessjonijiet u depressjoni tas-CNS kif ukoll sindrome ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (PRES, posterior reversible encephalopathy syndrome) jistgħu jseħħu waqt it-trattament bi kwalunkwe terapija b'asparaginase.

PRES jista' jseħħ b'mod rari waqt trattament bi kwalunkwe asparaginase. Dan is-sindrome huwa kkaratterizzat minn leżjonijiet/edima riversibbli (minn ftit jiem sa xhur) fl-immaġini tar-reżonanza manjetika (MRI, magnetic resonance imaging), primarjament fir-regjun ta' wara tal-moħħ. Is-sintomi ta' PRES essenzjalment jinkludu zieda fil-pressjoni tad-demm, aċċessjonijiet, uġiġħ ta' ras, bidliet fl-istat mentali u indeboliment akut tal-vista (primarjament għama kortikali jew emjanopsija omonima).

Mhuwiex ċar jekk il-PRES huwiex ikkawżat minn asparaginase, trattament li jingħata fl-istess hin, jew mill-mard sottostanti. PRES jiġi ttrattat b'mod sintomatiku, inklużi miżuri biex jittrattaw kwalunkwe aċċessjoni. Jista' jkun meħtieġ it-twaqqif jew it-tnaqqis tad-doża ta' prodotti mediċinali immunosoppressivi mogħtija fl-istess hin. Għandu jintalab parir espert.

### Kontraċezzjoni

Għandu jintuża kontraċettiv waqt it-trattament u għal 3 xhur wara li tirċievi l-aħhar doża ta' Enrylaze. In-nisa għandhom jagħmlu testijiet tat-tqala qabel ma tinbeda t-terapija b'Enrylaze. Peress li ma tistax tiġi eskluża interazzjoni indiretta bejn il-kontraċettivi orali u Enrylaze, pazjenti li jista' jkollhom it-tfal għandhom jużaw metodi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali effettivi waqt li jkunu qed jieħdu t-trattament (ara sezzjoni 4.6).

### Kontenut tas-sodium

Dan il-prodott mediċinali fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'hieles mis-sodium'.

## **4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni**

Ma twettaq l-ebda studju ta' interazzjoni.

### Ġenerali

Meta jingħata asparaginase, wiehed għandu jqis il-possibbiltà ta' interazzjonijiet ma' prodotti mediċinali li l-farmakokinetika jew farmakodinamika tagħhom huma affettwati minn bidliet fil-funzjoni tal-fwied jew fil-livelli ta' proteini fil-plażma, li jkunu kkawżati minn asparaginase.

Asparaginase jista' jżid it-tossiċità ta' prodotti mediċinali oħra permezz tal-effett tiegħu fuq il-funzjoni tal-fwied.

#### Vincristine

L-għoti ta' asparaginase fl-istess ħin jew immedjatament qabel vincristine jista' jkun assoċjat ma' żieda fit-tossiċità ta' vincristine. Asparaginase jinibixxi t-tneħħija mill-fwied ta' vincristine.

#### Methotrexate, cytarabine

Data mhux klinika tindika li l-għoti minn qabel jew fl-istess ħin ta' L-asparaginase jnaqqas l-effett ta' methotrexate u cytarabine. L-għoti ta' L-asparaginase wara methotrexate jew cytarabine jirriżulta f'effett sinergistiku. Madankollu, l-effett kliniku tal-għoti ta' L-asparaginase li jiddependi mis-sekwenza fuq l-effikaċja ta' methotrexate u cytarabine mhux magħruf.

#### Glukokortikoidi

L-għoti ta' asparaginase ma' jew immedjatament qabel il-glukokortikoidi (eż. prednisone) jista' jbidel il-parametri tal-koagulazzjoni, bħal tnaqqis fil-livelli ta' fibrinogen u antithrombin III.

### **4.6 Fertilità, tqala u treddigh**

#### Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-irġiel u n-nisa għandhom jużaw kontraċettiv waqt it-ttrattament b'Enrylaze li jinkludi l-kimoterapja. Peress li l-perjodu taż-żmien wara t-ttrattament b'asparaginase meta huwa sigur li persuna toħroġ tqila jew ittaqqal persuna mhuwiex magħruf, għandha tintuża kontraċettiv effettiv rġiel u n-nisa għal mill-inqas 3 xhur wara t-twaqqif tiegħu. Peress li ma tistax tiġi eskluża interazzjoni indiretta bejn kontraċettivi orali u Enrylaze, pazjenti li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni mhux ormonali waqt li jkunu qed jieħdu t-ttrattament (ara sezzjoni 4.4).

#### Tqala

M'hemmx data dwar l-użu ta' crisantaspase rikombinanti fin-nisa tqal. Skont studji b'*Erwinia chrysanthemi* L-asparaginase f'animali tqal, crisantaspase rikombinanti jista' jikkawża ħsara lill-embrijuni u lill-feti meta jingħata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3).

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jagħmlu testijiet tat-tqala qabel ma jinbeda Enrylaze. Enrylaze m'għandux jingħata waqt it-tqala, ħlief meta jkun hemm bżonn speċifiku tat-ttrattament minhabba l-kundizzjoni klinika tal-mara u din tkun tiġġustifika r-riskju potenzjali għall-fetu. Jekk il-prodott mediċinali jintuża waqt it-tqala, jew jekk il-pazjenta toħroġ tqila waqt li tkun qed tirċievi Enrylaze, il-mara għandha tiġi infurmata dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

#### Treddigh

Mhux magħruf jekk crisantaspase rikombinanti jiġix eliminat fil-ħalib tal-bniedem. Minhabba l-potenzjal għal reazzjonijiet avversi serji fi trabi/tfal li qed jitreddgħu, l-ommijiet għandhom jingħataw parir biex ma jreddgħux waqt it-terapija b'Enrylaze u għal perjodu ta' ġimagħtejn wara l-aħħar doża.

#### Fertilità

M'hemm l-ebda data umana disponibbli dwar l-effett ta' crisantaspase rikombinanti fuq il-fertilità. Fi studju dwar il-fertilità u l-iżvilupp bikri tal-embrijuni fil-firien b'*Erwinia chrysanthemi* crisantaspase, ma kien hemm l-ebda effett fuq il-fertilità tan-nisa jew tal-irġiel (margini ta' esponiment umana ta' < 1) (ara sezzjoni 5.3).

### **4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni**

Enrylaze għandu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Din l-influenza hija bbażata fuq ir-reazzjonijiet avversi li jistgħu jseħħu waqt it-ttrattament (ara sezzjoni 4.8).

## 4.8 Effetti mhux mixtieqa

### Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Reazzjonijiet avversi serji sehhew f' 59% tal-pazjenti li rċewew Enrylaze fi prova klinika. L-aktar reazzjonijiet avversi serji frekwenti kienu newtropsenja bid-deni (29%), deni (10%), rimettar (8%), sepsis (7%), sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali (6%), nawsja (6%), u pankreatite (5%).

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni kienu anemija (52%), rimettar (49%), tromboċitopenija (42%), newtropsenja (41%), nawsja (38%), newtropsenja bid-deni (32%), għeja (32%), deni. (32%), tnaqqis fl-aptit (29%), transaminase miżjuda (29%), uġiġh addominali (27%), tnaqqis fl-għadd taċ-ċelluli bojod tad-dem (27%), uġiġh ta' ras (25%), dijarea (22%), u tnaqqis fl-għadd ta' limfoċite (20%).

### Lista f' tabella tar-reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi rrapportati fi prova klinika huma elenkati f' Tabella 1 skont is-sistema ta' klassifika tal-organi u skont il-frekwenza. Il-frekwenzi identifikati huma minn pazjenti (n=228) li rċewew 6 dozi ta' Enrylaze, flimkien ma' kors kimoterapewtiku b'aktar minn sustanza waħda. Ċerti reazzjonijiet avversi elenkati hawn taht, bħal reazzjonijiet li jirriżultaw mis-soppressjoni tal-mudullun, u infezzjonijiet, huma magħrufa li huma assoċjati ma' korsijiet kimoterapewtiċi b'aktar minn sustanza waħda, u r-rwol kontributorju ta' Enrylaze mhux ċar. F'każijiet individwali ta' reazzjonijiet avversi, prodotti mediċinali oħra tal-kors setgħu kkontribwew.

Il-frekwenzi huma definiti bħala: komuni hafna ( $\geq 1/10$ ); komuni ( $\geq 1/100$  sa  $< 1/10$ ); mhux komuni ( $\geq 1/1000$  sa  $< 1/100$ ); rari ( $\geq 1/10000$  sa  $< 1/1000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma ppreżentati bl-aktar serji l-ewwel u bis-severità dejjem tonqos.

**Tabella 1: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti li qed jirċievu Enrylaze b'kimoterapija b'aktar minn sustanza waħda (Studju JZP458-201)**

Sistema tal-Klassifika tal-Organi	Frekwenza	Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Komuni	Sepsis
Disturbi tad-dem u tas-sistema limfatika	Komuni hafna	Anemija, Tromboċitopenja, Newtropsenja, Newtropsenja bid-deni
Disturbi fis-sistema immunitarja	Komuni hafna	Sensittività eċċessiva għall-mediċina
	Komuni	Reazzjoni anafilattika, Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	Komuni hafna	Tnaqqis fl-aptit, Iperglicemija, Ipoalbuminemija
	Komuni	Ipertrigliceridemija, Ipoglicemija, Iperammonemija
Disturbi psikjatriċi	Komuni hafna	Ansjetà
	Komuni	Irritabilità
Disturbi fis-sistema immunitarja	Komuni hafna	Uġiġh ta' ras
	Komuni	Sturdament
	Mhux komuni	Trombozi tas-sinus saġitali superjuri
Disturbi vaskulari	Komuni	Pressjoni baxxa
	Mhux komuni	Trombozi tal-vini ġugulari, Trombozi fil-vini profondi
Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali	Komuni	Emboliżmu pulmonari
Disturbi gastro-intestinali	Komuni hafna	Rimettar, Dardir, Uġiġh addominali, Dijarea
	Komuni	Pankreatite

<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>	Komuni	Raxx makulari bl-inafjet, Ħakk, Raxx, Urtikarja, Raxx eritematoż
<b>Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi</b>	Komuni ħafna	Uġigh fl-estremitajiet
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>	Komuni ħafna	Gheja, Deni
	Komuni	Uġigh fis-sit tal-injezzjoni, Reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
<b>Investigazzjonijiet</b>	Komuni ħafna	Żieda fit-transaminases, Tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demem, Tnaqqis fl-ġhadd ta' limfoċiti, Tnaqqis fil-piż, Żieda fil-bilirubina fid-demem
	Komuni	Żieda tal-kreatinina fid-demem, Titwil fil-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv, Tnaqqis tal-fibrinogenu fid-demem, Tnaqqis fl-antitrombina III
<b>Korriment, avveniment u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura</b>	Komuni ħafna	Kontużjoni
	Komuni	Reazzjoni relatata mal-infużjoni

#### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

##### *Sensittività eċċessiva*

Fil-prova klinika ta' Enrylaze, ir-reazzjonijiet avversi rrapportati kienu reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva. L-inċidenza ta' sensittività eċċessiva għall-prodott mediċinali kienet ta' 11% u kienet severa fi 8% tal-pazjenti. L-inċidenza ta' reazzjoni anafilattika kienet ta' 2%, u kienet severa fil-pazjenti kollha. Ir-reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva globali ġew osservati b' mod aktar frekwenti f' pazjenti li rċevew Enrylaze ġol-vini. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet ta' sensittività eċċessiva li wasslu għat-twaqqif kienet ta' 10% (ara sezzjoni 4.4).

##### *Pankreatite*

Ġew irrappurtati każijiet ta' pankreatite inklużi każijiet ta' theddida għall-ħajja fil-prova klinika ta' Enrylaze. L-inċidenza ta' pankreatite kienet ta' 7%; l-inċidenza ta' avvenimenti serji ta' pankreatite kienet ta' 5%; l-inċidenza ta' pankreatite li thedded il-ħajja kienet ta' 1%. Pazjent wieħed żviluppa psewdoċisti fil-frixa wara pankreatite akuta, li għaddew mingħajr konsegwenzi. Il-frekwenza ta' pankreatite fl-Istudju JZP458-201 li wasslet għat-twaqqif kienet ta' 5% (ara sezzjoni 4.4).

#### Adulti u popolazzjonijiet speċjali oħra

Għalkemm il-profil tas-sigurtà ta' adulti ta' aktar minn 25 sena ma ġiex studjat, xi reazzjonijiet avversi, bħal epatotossicità, trombożi, u pankreatite, ġew irrappurtati b' mod aktar frekwenti f' adulti b' lewkimja limfoblastika akuta li kienu qed jirċievu asparaginases oħra milli fil-pazjenti pedjatriċi.

#### Immunogenicità

Ġie rrapportat li m'hemm xejn jew hemm ftit li xejn reattività inkroċjata bejn crisantaspase u asparaginase oħra derivati minn *E. coli*.

Bħal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm potenzjal għal immunogenicità. L-assaġġi tal-immunogenicità huma dipendenti ħafna fuq is-sensittività u l-ispeċifità tal-assaġġ u jistgħu jiġu influwenzati minn diversi fatturi bħall-metodoloġija tal-assaġġ, l-immanigġjar tal-kampjuni, iż-żmien tal-ġbir tal-kampjuni, trattament li jinghata fl-istess ħin, u mard sottostanti. Għal dawn ir-raġunijiet, it-tqabbil tal-inċidenza ta' antikorpi għal Enrylaze mal-inċidenza ta' antikorpi għal prodotti oħra jista' jiżgwida.

Analizi ta' pazjenti li kienu qed jirċievu Enrylaze jew b' injezzjoni ġol-muskoli (n=167) jew b' infużjoni ġol-vini (n=61) wriet li 116 minn 228 (51%) pazjent kienu kkonfermaw antikorpi kontra l-mediċina (ADA, anti-drug antibodies) pożittivi lejn Enrylaze, 8 (7%) minn dawn kienu pożittivi għall-ADA qabel id-doża 1.



Total ta' 23 (20%) pazjent li kellhom ADAs esperjenzaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva li minnhom 6 (5%) kellhom antikorpi newtralizzanti. Mill-pazjenti negattivi għall-ADA, 7/112 (6%) esperjenzaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Matul il-kors tat-trattament 73 (63%) pazjent saru negattivi għall-ADA għal mill-inqas darba.

#### *Infużjoni gol-vini*

- Total ta' 34 (56%) pazjent instabu li kienu pożittivi għall-ADA.
- Pazjent 1 kien pożittiv għall-ADA qabel id-doża 1.
- 33 pazjent żviluppaw ADA għal Enrylaze wara l-għoti ta' Enrylaze. 18 minn dawn il-pazjenti sussegwentement saru negattivi għall-ADA għal mill-inqas darba matul l-istudju.
- 12 (35%) esperjenzaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva matul l-istudju, u minn dawn il-pazjenti 2 kellhom antikorpi newtralizzanti. Mill-pazjenti negattivi għall-ADA, 4/27 (15%) esperjenzaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

#### *Injezzjoni gol-muskoli*

- Total ta' 82 (49%) pazjent instabu li kienu pożittivi għall-ADA.
- 7 pazjenti kienu pożittivi għall-ADA qabel id-doża 1.
- 75 pazjent żviluppaw ADA għal Enrylaze wara l-għoti ta' Enrylaze. 55 minn dawn il-pazjenti sussegwentement saru negattivi għall-ADA għal mill-inqas darba matul l-istudju.
- 11 (13%) il-pazjent esperjenzaw reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva, u minn dawn il-pazjenti 4 kellhom antikorpi newtralizzanti. Mill-pazjenti negattivi għall-ADA 7/85 (8%) esperjenzaw reazzjoni ta' sensitività eċċessiva.

Il-preżenza ta' ADA ma tidhirx li tikkorrelata mal-okkorrenza ta' reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva. Il-livelli ta' SAA ma ġewx affettwati għal pazjenti pożittivi għal ADA applikabbli peress li żammew livelli ta' SAA  $\geq 0.1$  U/mL fil-punti kollha ta' hin disponibbli ta' 48 u 72 siegħa matul il-Kors 1. Ma kien osservat l-ebda impatt fuq il-farmakokinetika ta' Enrylaze u l-istatus ADA ma nstabx li kien fattur sinifikanti fl-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-Istudju JZP458-201 kienu tfal ta' < 18-il sena 197/228 (86%) u għalhekk paragun tal-frekwenza u s-severità fir-reazzjonijiet avversi kontra gruppi ta' etajiet oħra mhux adattat.

#### Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

## **4.9 Doża eċċessiva**

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ta' Enrylaze b'sintomi kliniċi ma ġie rrapportat u m'hemm l-ebda antidotu speċifiku. It-trattament huwa sintomatiku u ta' appoġġ.

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi oħra Kodiċi ATC: L01XX02.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Asparaginase hija enzima li tikkatalizza l-konverżjoni tal-aċidu amminiku L-asparagine fl-aċidu L-aspartiku u ammonja. L-effett farmakoloġiku ta' Enrylaze huwa bbażat fuq il-qtil ta' ċelluli lewkemiċi minhabba tnaqqis fl-asparagine fil-plażma. Ċelluli lewkemiċi b'esspressjoni baxxa ta' asparagine synthetase għandhom kapaċità mnaqqsa li jissintetizzaw asparagine, u għalhekk huma

dipendenti fuq sors eżoġenu ta' asparagine biex jibqgħu jgħixu.

### Effikaċja klinika u sigurtà

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enrylaze ġew determinati fil-provi kliniċi, prova kimoterapewtika open-label, f'żewġ partijiet, f'aktar minn koorti wieħed, multicentriku, b'aktar minn sustanza waħda li fiha ġew ittrattati 228 pazjent adult u pedjatriku b'ALL jew LBL li żviluppaw sensitività eċċessiva għal asparaginases derivati minn *E. coli* li jaħdmu fit-tul. L-età medjana tal-pazjenti kienet 10 snin (medda, minn 1 sa 25 sena).

Trattamenti preċedenti ta' asparaginase derivati minn *E. coli* li jaħdmu fit-tul kienu jinkludu pegaspargase għall-pazjenti kollha minbarra wieħed li rċieva tip ieħor ta' asparaginase derivat minn *E. coli*. Fl-Istudju JZP458-201, 190 (83%) pazjent esperjenzaw sensitività eċċessiva (Grad  $\geq 3$ ) għal asparaginases derivati minn *E. coli* li jaħdmu fit-tul, 15-il (7%) pazjent esperjenzaw inattivazzjoni siekta, u 23 (10%) pazjent esperjenzaw reazzjoni allergika b'inattivazzjoni. In-numru ta' korsijiet ta' Enrylaze riċevuti varja minn 1 sa 15.

Il-pazjenti rċeview 6 dozi ta' Enrylaze, jew ġol-muskoli f'25 mg/m<sup>2</sup> jew 37.5 mg/m<sup>2</sup> tliet darbiet fil-ġimgħa (it-Tnejn/l-Erbgħa/il-Ġimgħa), jew 25 mg/m<sup>2</sup> nhar it-Tnejn u l-Erbgħa imbagħad 50 mg/m<sup>2</sup> il-Ġimgħa permezz ta' infużjoni ġol-vini jew injezzjoni ġol-muskoli bħala sostituzzjoni għal kull doża ta' asparaginase derivat minn *E. coli* li baqgħet fil-pjan ta' trattament ta' pazjent.

Id-determinazzjoni tal-effikaċja kienet ibbażata fuq dimostrazzjoni tal-kisba u ż-żamma ta' attività nadir ta' asparaginase fis-serum (NSAA, nadir serum asparaginase activity)  $\geq 0.1$  U/mL. Intwera li l-attività minima tal-asparaginase fis-serum  $\geq 0.1$  U/mL hija korrelata ma' tnaqqis ta' asparagine li jbossar l-effikaċja klinika (ara sezzjoni 5.2).

Il-livelli ta' NSAA osservati matul il-provi kliniċi għall-iskedi tad-dożaġġ indikati huma pprezentati fit-Tabella 2.

**Tabella 2: Livelli ta' NSAA osservati  $\geq 0.1$  U/mL matul il-provi kliniċi**

Punt ta' Hin	Ġol-muskoli 25 (MW)/ 50 (F) mg/m <sup>2</sup>	Ġol-vini 25 (MW)/ 50 (F) mg/m <sup>2</sup>
L-aħħar 48 siegħa	95.9% [90.4%, 100.0%]	89.8% [82.1%, 97.5%]
L-aħħar 72 siegħa	89.8% [81.3%, 98.3%]	40.0% [26.4%, 53.6%]

MW=it-Tnejn, l-Erbgħa;

MWF=It-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa

L-iskedi l-oħra ta' dożaġġ rakkomandati huma bbażati fuq l-interpolazzjoni mill-farmakokinetika (PK, pharmacokinetics) u r-rati ta' rispons osservati bil-korsijiet investigati simili hafna.

### Popolazzjoni pedjatrika

Mhi mistennija l-ebda differenza klinikament sinifikanti fil-probabbiltà li tinkiseb NSAA terapewtika  $\geq 0.1$  U/mL skont l-età (xahar sa 39 sena) wara l-korsijiet ta' dożaġġ proposti bbażati fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, Body surface area).

## **5.2 Tagħrif farmakokinetiku**

Il-PK ta' Enrylaze ġiet determinata abbażi tal-SAA. Il-pazjenti rċeview 6 dozi ta' Enrylaze f'6 dozi varji ġol-muskoli nhar ta' Tnejn, l-Erbgħa u l-Ġimgħa jew 25 mg/m<sup>2</sup> mogħtija ġol-muskoli jew ġol-vina nhar ta' Tnejn u l-Erbgħa u 50 mg/m<sup>2</sup> nhar ta' Ġimgħa bħala sostituzzjoni għal kull doża ta' asparaginase derivat minn *E. coli* li jaħdem fit-tul li baqgħet fil-pjan ta' trattament originali tagħhom. L-SAA massima ta' crisantaspase rikombinanti ( $C_{max}$ ) u ż-zona taħt il-kurva tal-hin ta' SAA (AUC)

jiżdedu bejn wiehed u ieħor proporzjonalment fuq medda ta' doża minn 12.5 sa 50 mg/m<sup>2</sup>. Il-livelli l-aktar baxxi ta' SAA fi 48 siegħa (C<sub>trough,48</sub>) jew 72 siegħa (C<sub>trough,72</sub>) wara l-aħħar doża għal crisantaspase rikombinanti huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 3.

**Tabella 3: Parametri farmakokinetiċi ta' Enrylaze bbażati fuq l-SAA**

Parametru PK <sup>a</sup>	Medja (CI ta' 95%) wara l-aħħar doża			
	25/25/50 mg/m <sup>2</sup> It-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa		25/25/50 mg/m <sup>2</sup> It-Tnejn, l-Erbgħa, il-Ġimgħa	
	Ġol-muskoli		Ġol-vini	
C <sub>trough,48</sub> (U/mL)	N=49	0.66 (0.54-0.77)	N=59	0.25 (0.20-0.29)
C <sub>trough,72</sub> (U/mL)	N=49	0.47 (0.35-0.59)	N=50	0.10 (0.07-0.13)

<sup>a</sup>: C<sub>trough,48</sub>: Il-livelli l-aktar baxxi ta' SAA fi 48 siegħa wara l-aħħar doża ta' 25 mg/m<sup>2</sup> f'ċiklu 1; C<sub>trough,72</sub>: Il-livelli l-aktar baxxi ta' SAA fi 72 siegħa wara l-aħħar doża ta' 50 mg/m<sup>2</sup> f'ċiklu 1.

#### Assorbiment

It-T<sub>max</sub> medjan ta' crisantaspase rikombinanti huwa ta' 16-il siegħa wara l-ghoti ġol-muskoli. Il-bijodisponibilità assoluta medja għall-ghoti ġol-muskoli hija ta' 38%.

#### Distribuzzjoni

Wara l-ghoti ġol-vini, il-volum medju ġeometriku (%CV) ta' distribuzzjoni ta' crisantaspase rikombinanti huwa 1.75 L/m<sup>2</sup> (14%).

#### Bijotrasformazzjoni

Crisantaspase rikombinanti huwa mistenni li jġi metabolizzat f'peptidi żgħar permezz ta' mogħdijiet kataboliċi.

#### Eliminazzjoni

Wara l-ghoti ġol-vini, it-tneħħija medja ġeometrika (%CV) ta' crisantaspase rikombinanti hija 0.14 L/siegħa/m<sup>2</sup> (20%).

Il-half-life medja ġeometrika (%CV) hija 8.6 sigħat (13%) wara l-ghoti ġol-vini u 18.8 sigħat (11%) wara l-ghoti ġol-muskoli.

#### Popolazzjonijiet speċjali

##### *Indeboliment tal-kliwi u tal-fwied*

Ma kien hemm l-ebda studju dedikat dwar l-indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied b'Enrylaze.

Waqt it-trattament mhux meħtieġ agġustament tad-doża għal pazjenti b'bilirubina totali ≤ 3 darbjet il-Limitu ta' Fuq tan-Normal; hemm *data* limitata b'Enrylaze f'pazjenti b'bilirubina totali > 3 darbjet sa ≤ 10 darbjet il-ULN.

Mhux meħtieġ agġustament tad-doża għal pazjenti b'indeboliment tal-fwied hafif jew moderat li kien jeżisti minn qabel (bilirubina totali ta' > 1 sa 3 darbjet il-ULN jew AST > mill-ULN). M'hemmx biżżejjed *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever li kien jeżisti minn qabel biex tappoġġja rakkomandazzjoni dwar id-doża. M'hemmx biżżejjed *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif, moderat jew sever biex tappoġġja rakkomandazzjoni dwar id-doża.

*Età, piż, erja tal-wiċċ tal-ġisem u sess*

Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fil-farmakokinetika ta' Enrylaze abbażi tal-piż (9 sa 131 kg) jew is-sess (n=138 raġel; n=88 mara) wara li d-doża giet aġġustata skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem (BSA, body surface area).

Il-volum tad-distribuzzjoni u t-tneħħija ta' crisantaspase rikombinanti jiżdedu maż-żieda ta' BSA (0.44 sa 2.53 m<sup>2</sup>).

L-età taffettwa r-rata ta' assorbiment kostanti filwaqt li individwi iżgħar għandhom valur oġhla tar-rata ta' assorbiment kostanti, li jwassal għal T<sub>max</sub> aktar bikri.

*Razza*

Pazjenti Suwed jew Amerikani Afrikani (n=24) kellhom tneħħija ta' 25% inqas li tista' żżid l-esponiment għal SAA meta mqabbla mal-medja tal-popolazzjoni (n=226). L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ fil-popolazzjoni Amerikana Afrikana. Ma kien hemm l-ebda differenzi klinikament sinifikanti fit-tneħħija bejn pazjenti Ispaniċi (n=73) u Non-Ispaniċi (n=139).

*Antikorpi newtralizzanti*

Ġie identifikat żvilupp ta' antikorpi newtralizzanti specifici b'dożaġġ ripetut, bħalma jgħri f'preparazzjonijiet oħra ta' asparaginase.

### **5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

Fi studju, crisantaspase rikombinanti nġhata ġol-vini lil gruppi ta' firien għal sa 14-il jum konsekuttiv. Effetti avversi f'annimali li qatt ma rċewew trattament qabel, li kienu tipiċi għall-asparaginases, kienu nmutati f'esponimenti akbar minn 3.6 darbiet l-esponiment massimu fil-bniedem.

Ma sarux studji dwar il-karċinogeniċità, il-mutaġeniċità, u t-tossiċità riproduttiva b'Enrylaze.

Fi studji dwar l-iżvilupp embrijofetali fil-firien u fil-fniek, L-asparaginase ta' *Erwinia chrysanthemi* iproduċiet tossiċità materna, żieda fl-assorbimenti mill-ġdid, telf ta' wara l-impjantazzjoni, tossiċità embrijofetali, u/jew anormalitajiet kbar f'esponimenti aktar baxxi minn dawk osservati klinikament (margini ta' esponiment < 1).

Fi studji dwar il-fertilità tal-firien u l-iżvilupp qabel u wara t-twelid b'L-asparaginase ta' *Erwinia chrysanthemi*, ma kien hemm l-ebda effetti avversi fuq il-fertilità jew l-iżvilupp, iżda l-esponimenti kienu inqas minn dawk osservati klinikament (margini ta' esponiment < 1).

## **6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

Trehalose dihydrate  
Sodium chloride  
Sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH)  
Disodium phosphate  
Sodium dihydrogen phosphate monohydrate  
Polysorbate 80  
Ilma għall-injezzjonijiet

### **6.2 Inkompatibiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħra hlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6. Dan jinkludi infużjoni ta' prodotti mediċinali oħra li jużaw l-istess linja ta' infużjoni bħal Enrylaze.

### 6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

#### Kunjett mhux miftuħ

3 snin.

#### Data dwar l-istabbiltà waqt l-użu

Mill-aspett mikrobijoloġiku, ħlief jekk il-metodu tal-ftuħ/dilwizzjoni jipprekludi r-riskju ta' kontaminazzjoni mikrobjali, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna waqt l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent.

#### *Preparazzjoni ġol-muskoli*

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għal preparazzjonijiet ġol-muskoli f' siringa tal-polypropylene intweriet għal sa 8 sigħat f' temperatura ambjentali (15 °C – 25 °C) jew 24 siegħa meta mkessha (2 °C–8 °C).

#### *Preparazzjoni ġol-vini*

Stabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għal preparazzjonijiet ġol-vini ntweriet sa 12-il siegħa f' temperatura ambjentali (15 °C–25 °C) jew 24 siegħa meta mkessha (2 °C–8 °C). Il-ħinijiet tal-ħażna jibdw mill-ġbid tal-volum meħtieġ mill-kunjetti mhux miftuħa. Il-ħin tal-ħażna fil-borża ta' ġol-vini miksija minn ġewwa bil-polyethylene jinkludi l-ħin tal-għoti ta' sagħtejn (ara sezzjoni 6.6).

### 6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Ahżen fi friġġ (2 °C–8 °C) f' pożizzjoni wieqfa.

Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Tagħmlux fil-friza.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

### 6.5 In-natura u tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett tal-ħġieġ borosilikat ċar tat-Tip 1 ta' 2 mL issiġillat b'tapp tal-lastku halobutyl u overseal tal-aluminju u għatu tal-plastik vjola.

Daqs tal-pakkett: 3 kunjetti.

### 6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

#### Prekawzjonijiet

Intweriet il-kompatibbiltà fil-materjali li ġejjin. L-ebda materjal iehor ma ġie studjat.

- Siringi magħmula mill-polypropylene
- Settijiet ta' infużjoni ġol-vini magħmula mill-PVC, polyolefin, polyamide, u ethylene vinyl acetate

#### Istruzzjonijiet tal-preparazzjoni

- Iddetermina l-pożoloġija, u n-numru ta' kunjetti ta' Enrylaze abbażi tal-BSA tal-pazjent individwali kif deskritt f' sezzjoni 4.2. Jista' jkun hemm bżonn ta' aktar minn kunjett wieħed għal doża shiħa
- Oħroġ in-numru xieraq ta' kunjetti ta' Enrylaze mill-friġġ
  - Thawwadx il-kunjetti
  - Kull kunjett għandu jiġi spezzjonat għal frak. Jekk jiġu osservati particelli u/jew il-likwidu fil-kunjett mhuwiex ċar, il-kunjett m'għandux jintuża
- Iġbed il-volum meħtieġ ta' Enrylaze ġo siringa

*Il-passi sussegwenti għall-preparazzjoni ta' infużjoni ġol-vini*

- Id-doża ppreparata ta' Enrylaze fis-siringa għandha tiġi dilwita ulterjorment f'borża tal-infużjoni li jkun fiha 100 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%)
- Id-doża ppreparata għall-infużjoni ġol-vini għandha tkun likwidu ċar ħieles minn frak li jidher.
  - Jekk jiġu osservati particeċelli fid-doża ppreparata għall-infużjoni ġol-vini, is-soluzzjoni m'għandhiex tintuża
  - Il-bidu tal-ħażna msemmi jibda mill-ġbid tal-volum meħtieġ mill-kunjett (ara sezzjoni 6.3)
  - Il-ħin ta' ħażna ta' 12 jew 24 siegħa jinkludi l-ħin ta' infużjoni rakkomandat ta' saġhtejn.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

**7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5 Sular  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
L-Irlanda

**8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/23/1747/001

**9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI**

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni:

**10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST**

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

## **ANNEX II**

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U  
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-  
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI  
GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-  
UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**

**A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GĦALL-HRUĠ TAL-LOTT**

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza(i) bijoloġika attiva

AGC Biologics, Inc. (isem legali CMC Biologics, Inc.)  
Vandtaarnsvej 83B Soeborg  
Copenhagen DK-2860  
Id-Danimarka

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott.

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5 Sular  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
L-Irlanda

**B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

**C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGĦID FIS-SUQ**

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

**D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

• **Pjan tal- ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minħabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minħabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).



**ANNES III**

**TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF**

## **A. TIKKETTAR**

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**

**KARTUNA TA' BARRA**

**1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enrylaze 10 mg/0.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
crisantaspase rikombinanti

**2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)**

Kull kunjett fih 0.5 mL soluzzjoni ta' 10 mg ta' crisantaspase rikombinanti.

**3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI**

Trehalose dihydrate, sodium chloride, sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), disodium phosphate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, polysorbate 80, u ilma għall-injezzjonijiet.

**4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT**

Soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni  
3 kunjetti

**5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA**

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.  
Għal użu għal ġol-vini jew għal ġol-muskoli.  
Thawwadx.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

**7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA**

**8. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN**

Aħżen fi frigġ.  
Tagħmlux fil-frیža.  
Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.  
Aħżen f'pożizzjoni wieqfa.

**10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN**

**11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd  
5 Sular  
Waterloo Exchange  
Waterloo Road  
Dublin 4  
D04 E5W7  
L-Irlanda

**12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ**

EU/1/23/1747/001

**13. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**

**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU**

**16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

**17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D**

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

**18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM**

PC  
SN  
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN  
KUNJETT**

**1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA**

Enrylaze 10 mg/0.5 mL injezzjoni/infużjoni  
crisantaspase rikombinanti  
IV jew IM **IV/IM**

**2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA**

**3. DATA TA' SKADENZA**

EXP

**4. NUMRU TAL-LOTT**

Lott

**5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI**

**6. OHRAJN**

## **B. FULJETT TA' TAGHRIF**

## Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

### Enrylaze 10 mg/0.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni crisantaspase rikombinanti

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tirċievi din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għiet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

#### F'dan il-fuljett:

1. X'inhu Enrylaze u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Enrylaze
3. Kif jingħata Enrylaze
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif jinħażen Enrylaze
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

#### 1. X'inhu Enrylaze u għalxiex jintuża

Enrylaze fih is-sustanza attiva crisantaspase rikombinanti. Hija mediċina użata flimkien ma' mediċini oħra biex fit-trattament ta' lewkimja limfoblastika akuta (ALL) u limfoma limfoblastika (LBL).

Enrylaze jista' jingħata lil pazjenti b'età ta' xahar jew aktar.

Enrylaze fih proteina magħmula fil-laboratorju minn teknoloġija tad-DNA rikombinanti. Din il-proteina taħdem billi tnaqqas l-ammont ta' proteina msejha asparagine. Din il-proteina hija meħtieġa miċ-ċelluli tal-kanċer ALL u LBL biex jgħixu.

#### 2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Enrylaze

##### M'għandekx tirċievi Enrylaze

- jekk għandek reazzjoni allergika severa għal Enrylaze.
- jekk ikollok reazzjoni allergika għal xi sustanzi oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk bħalissa qed tesperjenza pankreatite severa (infjammazzjoni tal-frixa).
- jekk kellek pankreatite severa wara li ġejt ittrattat b'terapiji ta' asparaginase.
- jekk esperjenzajt emboli tad-demem serji wara li ġejt ittrattat b'terapiji ta' asparaginase.
- jekk esperjenzajt avvenimenti serji ta' hrug ta' demm wara li ġejt ittrattat b'terapiji ta' asparaginase.

##### Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tirċievi Enrylaze.

Il-problemi li ġejjin jistgħu jseħħu waqt it-trattament b'Enrylaze:

- reazzjonijiet allergiċi serji li jistgħu jkunu ta' periklu għall-ħajja. L-isptar se jassiguraw li huma lesti biex jindirizzaw kwalunkwe reazzjoni allergika li tista' sseħħ waqt it-trattament.



- infjammazzjoni tal-frixa tiegħek. Skumdità jew uġiġh fiż-żona tal-istonku jew tad-dahar tiegħek jistgħu jkunu sinjal ta' pankreatite u għandhom jiġu rrapportati lit-tabib tiegħek minnufih.
- bidliet fil-ħila ta' ġismek li jimmaniġġja l-livelli taz-zokkor fid-demm. It-tabib tiegħek għandu jimmonitorja l-livelli tal-glucose tiegħek waqt it-trattament u jipprovdi insulina jekk meħtieġ.
- avvenimenti ta' hrug ta' demm mhux tas-soltu jew emboli tad-demm. Jekk iseħħ xi waħda minn dawn l-avvenimenti, it-trattament jitwaqqaf mit-tabib tiegħek sakemm dawn jgħaddu.
- problemi bil-fwied tiegħek. It-tabib tiegħek ser jimmonitorjak biex jidentifika jekk qed tesperjenza xi problemi bil-fwied tiegħek u jagħtik trattament hekk kif meħtieġ.
- tossiċità tas-sistema nervuża ċentrali, bħal aċċessjonijiet u funzjoni newroloġika indebolita. Barra minn hekk, każijiet ta' sindromi ta' enċefalopatija riversibbli posterjuri (ikkaratterizzat minn uġiġh ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u telf tal-vista) jistgħu jeħtieġu mediċini li jbaxxu l-pressjoni tad-demm u f'każ ta' aċċessjoni, trattament b'mediċini kontra l-epilessija.

### **Monitoraġġ waqt it-trattament b'Enrylaze**

Inti ser tiġi mmonitorjat waqt u wara t-trattament b'Enrylaze għal:

- reazzjonijiet allergiċi
- funzjonament tal-frixa u tal-fwied tiegħek
- livelli taz-zokkor fid-demm

### **Mediċini oħra u Enrylaze**

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. B'mod partikolari informa lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk għandek jew qed tirċievi:

- methotrexate jew cytarabine, użati fit-trattament tal-kanċer. L-użu ta' dawn il-mediċini immedjatament qabel Enrylaze jista' jżid l-effett tagħhom.
- vincristine, użat fit-trattament tal-kanċer. L-użu ta' vincristine ma' Enrylaze jista' jżid it-tossiċità ta' vincristine.
- glukokortikoidi, użati bħala mediċini kontra l-infjammazzjoni. L-użu ta' dawn il-mediċini immedjatament qabel Enrylaze jista' jżid il-formazzjoni ta' emboli tad-demm.

### **Tqala**

Enrylaze m'għandux jintuża waqt it-tqala, u n-nisa għandhom jiċċekkjaw li mhumiex tqal qabel ma jibdedw it-terapija. Jekk inti tqila jew taħseb li tista' tkun tqila, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel ma tirċievi din il-mediċina.

### **Treddiġh**

M'għandekx tredda' waqt it-trattament u għal ġimagħtejn wara t-trattament b'Enrylaze, għax jista' jkun hemm riskju għat-tarbija li qed titredda'.

### **Ippjanar tal-familja**

Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom jużaw forma ta' kontraċezzjoni u jevitaw li jikkonċepixxu tarbija waqt it-trattament b'Enrylaze u għal 3 xhur wara li tirċievi l-aħħar doża ta' Enrylaze. Mhumiex irrakkomandati li jintużaw kontraċettivi ormonali fin-nisa meta jkunu qed jiġu ttrattati b'Enrylaze.

In-nisa għandhom jagħmlu testijiet tat-tqala qabel ma jibdedw it-trattament.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Enrylaze jista' jġieghlek thossok ma tiflaħx u jkollok uġiġh ta' ras. Dan jista' jaffettwalek il-ħila biex issuq u thaddem magni.

### **Enrylaze fih sodium**

Din il-mediċina fiha anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull doża, jiġifieri essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

### 3. Kif jinghata Enrylaze

It-tabib tieghek se jiddetermina liema doża tinghata u jekk hijiex se tinghatalek b'infużjoni ġol-vini jew injezzjoni ġol-muskoli tieghek. Tista' wkoll tinghata xi mediċini oħra qabel ma tibda tirċievi Enrylaze, bħal paracetamol, imblokkatur tar-riċettur H1 u H2.

Id-doża u kif tinghata jistgħu jvarjaw skont il-kundizzjoni speċifika tieghek, l-erja tas-superfiċje tal-ġisem u r-rispons għat-terapija.

Jekk tinghata Enrylaze ġol-vini tieghek, dan jinghata fuq perjodu ta' saġhtejn. Jekk tinghata Enrylaze ġo muskolu, jistgħu jintużaw diversi siti ta' injezzjoni.

#### **Jekk tahseb li nghatajt aktar Enrylaze milli suppost**

Jekk għandek xi tħassib, ikkuntattja lit-tabib tieghek jew lil xi professjonist tal-kura tas-saħħa immedjatament.

#### **Jekk tahseb li qbiżt doża ta' Enrylaze**

Jekk għandek xi tħassib, ikkuntattja lit-tabib tieghek jew lil xi professjonist tal-kura tas-saħħa immedjatament.

### 4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għal pazjenti ttrattati b'Enrylaze ġew irrapporati l-effetti sekondarji li ġejjin.

#### **Effetti sekondarji serji**

##### **Ghid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok:**

Sintomi ta' reazzjoni allergika serja, inkluż nefha tal-wiċċ, qtugħ ta' nifs, sintomi bħal rih tal-ħuxlief, raxx, tertir, tħarħir, fwawar, rimettar, pressjoni tad-demmm għolja jew baxxa. F'każijiet severi tista' sseħħ ukoll anafilassi (reazzjoni allergika severa f'daqqa b'diffikultà biex tiehu n-nifs, nefha, sturdament, taħbit tal-qalb mgħaġġel, ħruġ ta' għaraq u telf ta' koxxenza).

Sintomi ta' emboli tad-demmm, inkluż fil-vini tad-demmm tal-pulmun li jistgħu jipprezentaw bħala qtugħ ta' nifs f'daqqa, uġiġħ fis-sider, jew soġhla bid-demmm u l-vini tad-demmm tal-moħħ li jistgħu jipprezentaw b'sintomi bħal dgħufija/tneknim, aċċessjoni, diffikultà biex titkellem, jew uġiġħ ta' ras sever.

Sintomi ta' pankreatite, inkluż uġiġħ addominali, dardir, rimettar, uġiġħ fid-dahar, jew nuqqas ta' aptit.

#### **Effetti sekondarji oħra**

Kellem lit-tabib tieghek jekk ikollok xi wiehed minn dawn li ġejjin:

Effetti sekondarji **komuni hafna** (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10):

- reazzjoni allergika, inkluż raxx, ħakk, u ħorriqija
- infezzjonijiet
- livelli baxxi ta' ċelluli ħomor tad-demmm (anemija)
- livelli baxxi ta' plejtlits tad-demmm (tromboċitopenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm)
- livelli baxxi ta' newtrofili, tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tiġġieled l-infezzjoni (newtrogenija)
- livelli baxxi ta' ċelluli bojod tad-demmm (newtrofili) b'deni minħabba infezzjoni (newtrogenija bid-deni)
- livelli baxxi ta' limfoċiti, tip ta' ċellula bajda tad-demmm li tiġġieled l-infezzjoni (tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti)
- uġiġħ fl-istonku tieghek (uġiġħ addominali)

- dijarea
- thossok ma tiflaħx (dardir)
- rimettar
- thossok għajjien (għeja kbira)
- deni
- livelli għoljin taz-zokkor fid-demmm (iperqliċemija)
- uġiġħ fir-riglejn (uġiġħ fl-estremitàjiet)
- telf ta' piż (tnaqis fil-piż)
- Uġiġħ ta' ras
- tnaqqis fl-aptit
- test tal-funzjoni tal-fwied anormali (żieda fit-transaminases, żieda fil-bilirubina fid-demmm)
- tnaqqis fil-livell ta' albumina (proteina fid-demmm) (ipoalbuminemija)
- ansjetà
- tbengil (kontużjoni)

Effetti sekondarji **komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda minn kull 10):

- avvelenament tad-demmm (sepsis)
- reazzjoni allergika severa f'daqqa b'diffikultà biex tieħu n-nifs, nefħa, sturdament, taħbit tal-qalb mgħaġġel, ħruġ ta' għaraq u telf ta' kożjenza (reazzjoni anafilattika)
- raxx fil-ġilda kkaratterizzat minn irqajja' ċatti u b'kulur mibdul (makuli) u ponot (infatet) imqabbżin u ħomor (raxx makulari bl-inafatet)
- raxx fil-ġilda bi ħmura u infjammazzjoni (raxx eritematoż)
- ħorriqija (urtikarja)
- ġilda thokk (ħakk)
- infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite)
- uġiġħ fis-sit tal-injezzjoni
- reazzjoni fis-sit tal-injezzjoni
- reazzjonijiet relatati mal-infużjoni
- livelli anormali tal-fattur tat-tagħqid tad-demmm (titwil fil-ħin ta' tromboplastin parzjali attiv, tnaqqis fl-antitrombina III, tnaqqis tal-fibrinoġenu fid-demmm)
- funzjoni anormali tal-kliewi (żieda fil-kreatinina fid-demmm)
- livelli baxxi taz-zokkor fid-demmm (ipogliċemija)
- pressjoni tad-demmm baxxa (pressjoni baxxa)
- emboli tad-demmm, inkluż fil-vini tad-demmm tal-pulmun u tal-moħħ
- irritabilità
- sturdament

Effetti sekondarji **mħux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100)

- embolu tad-demmm f'vina maġġuri tal-moħħ (trombożi tas-sinus saġitali superjuri)
- embolu tad-demmm fil-vina tal-għonq (trombożi tal-vini ġugulari)
- embolu tad-demmm fil-vini fl-estremitàjiet (trombożi fil-vini profondi)

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

## 5. Kif se jinħażen Enrylaze

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u l-kunjett wara EXP. Id-

data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħżen il-kunjetti mhux miftuħa fi friġġ (2 °C–8 °C) f'pożizzjoni wieqfa. Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-kartuna ta' barra sabiex tilqa' mid-dawl.

Wara li tkun ippreparata doża f'siringa, Enrylaze jista' jinħażen sa 8 sigħat f'temperatura ambjentali (15 °C–25 °C) jew 24 siegħa meta jinżamm fil-friġġ (2 °C–8 °C).

Wara dilwizzjoni f'borża għal ġol-vini, Enrylaze jista' jinħażen sa 12-il siegħa f'temperatura ambjentali (15 °C–25 °C) jew 24 siegħa meta jtkessaħ (2 °C–8 °C). Il-ħin tal-ħażna jibda ladarba s-soluzzjoni tkun inġibdet mill-kunjetti mhux miftuħa.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak fis-soluzzjoni.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-mizuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

## **6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra**

### **X'fih Enrylaze**

- Is-sustanza attiva hija crisantaspase rikombinanti. Kull kunjett fih 10 mg ta' crisantaspase rikombinanti f'0.5 mL ta' soluzzjoni.
- Is-sustanzi l-oħra huma trehalose dihydrate, sodium chloride (ara sezzjoni 2, "Enrylaze fih sodium"), sodium hydroxide (għall-aġġustament tal-pH), disodium phosphate, sodium dihydrogen phosphate monohydrate, polysorbate 80 u ilma għall-injezzjonijiet.

### **Kif jidher Enrylaze u l-kontenut tal-pakkett**

Enrylaze huwa soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni ċara għal kemmxejn safra, ħielsa mill-frak.

Kartuna waħda fiha 3 kunjetti tal-ħġieġ, kull wieħed b'0.5 mL ta' soluzzjoni għall-injezzjoni/infużjoni.

### **Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq u l-Manifattur**

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5 Sular

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

L-Irlanda

Tel: +353 1 968 1631

Email: [medinfo-int@jazzpharma.com](mailto:medinfo-int@jazzpharma.com)

### **Dan il-fuljett kien rivedut l-aħħar f':**

### **Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.