

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enrylaze 10 mg/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon bevat 0,5 ml oplossing van 10 mg recombinant crisantaspase*

De aminozuursequentie is identiek aan die van natuurlijk L-asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi* (ook wel crisantaspase genoemd).

Een *in-vitro*-activiteitsassay toonde aan dat 1 mg recombinant crisantaspase bij benadering gelijk is aan 1.000 E lichaamseigen crisantaspase, hetgeen in overeenstemming is met de *in-vivo*-vergelijkingen uit klinische onderzoeken. Blootstellingen van serumasparaginase-activiteit (SAA) (C_{max} , concentratie na 48 u. en 72 u. en AUC) voor 25 mg/m² recombinant crisantaspase en 25.000 E/m² lichaamseigen crisantaspase zijn vergelijkbaar gebleken bij intraveneuze of intramusculaire toediening bij gezonde proefpersonen.

*recombinant *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginase geproduceerd in *Pseudomonas fluorescens* door middel van recombinant-DNA-technologie.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie/infusie.

Heldere tot opalescente, kleurloze tot lichtgele oplossing met een pH van $7,0 \pm 0,5$ en een osmolaliteit van: 290-350 mOsmol/kg.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enrylaze is geïndiceerd als onderdeel van chemotherapie met meerdere cytostatica voor de behandeling van acute lymfoblastische leukemie (ALL) en lymfoblastisch lymfoom (LBL) bij volwassen en pediatrische patiënten (vanaf de leeftijd van 1 maand) die overgevoeligheid of stille inactivatie hebben ontwikkeld voor asparaginase verkregen uit *E. coli*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Enrylaze dient te worden voorgeschreven en toegediend door artsen en beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die ervaring hebben met het gebruik van antineoplastische middelen. Bij toediening van Enrylaze dienen de benodigde reanimatieapparatuur en andere middelen om anafylaxie te behandelen beschikbaar te zijn.

Dosering

De aanbevolen dosering Enrylaze is:

- Elke 48 uur
 - 25 mg/m² intramusculair of intraveneus
- Of
- Maandag/woensdag/vrijdag
 - 25 mg/m² intramusculair op maandag en woensdag en 50 mg/m² intramusculair op vrijdag; of
 - 25 mg/m² intraveneus op maandag en woensdag en 50 mg/m² intramusculair op vrijdag; of
 - 25 mg/m² intraveneus op maandag en woensdag en 50 mg/m² intraveneus op vrijdag

Aanbevolen premedicatie

Er dient te worden overwogen om patiënten 30-60 minuten vóór toediening van Enrylaze paracetamol, een H1-receptorblokkerend middel en een H2-receptorblokkerend middel te geven als premedicatie indien Enrylaze intraveneus wordt toegediend om het risico op en de ernst van infusiegerelateerde reacties/overgevoelheidsreacties te verminderen.

Aanbevolen monitoring

De activiteit van asparaginase kan per persoon verschillen. Daarom dient de laagste SAA te worden gemonitord. Bij toediening om de 48 uur dient de laagste serumasparaginase-activiteit 48 uur na toediening van de dosis te worden gemeten. Bij toediening volgens een maandag/woensdag/vrijdag-schema dient de laagste SAA 72 uur na de vrijdagdosis en vóór toediening van de volgende maandagdosis te worden gemeten. Het toedieningsschema of de toedieningsweg dient dan op de persoon te worden afgestemd (zie rubriek 4.4).

De therapie kan verder worden afgestemd op basis van de plaatselijke behandelprotocollen.

De dosis Enrylaze wordt toegediend in mg/m², niet in eenheden/m² zoals het geval is bij andere bereidingen van asparaginase. Enrylaze is niet onderling uitwisselbaar met andere crisantaspace-producten om een behandelkuur af te maken.

Speciale populaties

Leverfunctiestoornis

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten wier totaal bilirubine tijdens de behandeling daalt tot ≤ 3 maal de bovengrens van normaal (*Upper Limit of Normal*, ULN).

Enrylaze dient te worden gestaakt indien de totale bilirubine > 3 maal tot ≤ 10 maal de ULN bedraagt tijdens de behandeling. De behandeling kan worden voortgezet nadat deze waarde weer is gedaald tot een acceptabel niveau. In geval van een ernstig voorval (totaal bilirubine > 10 maal de ULN) moet de behandeling worden gestopt en mag er geen rechallenge worden gedaan (zie rubriek 4.4).

Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een reeds bestaande lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1 tot 3 maal de ULN of ASAT $>$ dan de ULN). Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met een reeds bestaande ernstige leverfunctiestoornis om een dosisaanbeveling te onderbouwen.

Nierfunctiestoornis

Er zijn onvoldoende gegevens bij patiënten met een lichte, matig ernstige of ernstige nierfunctiestoornis om een dosisaanbeveling te onderbouwen.

Pediatrische patiënten

Er is geen dosisaanpassing nodig voor pediatrische patiënten.

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen jonger dan 1 maand zijn nog niet vastgesteld.

Ouderen

Er is geen dosisaanpassing nodig voor oudere patiënten.

Wijze van toediening

Enrylaze is bedoeld voor intramusculair en/of intraveneus gebruik.

Beperk het volume Enrylaze bij intramusculair gebruik op één injectieplaats tot 2 ml voor patiënten met een lichaamsoppervlak van $> 0,5 \text{ m}^2$, en voor patiënten met een lichaamsoppervlak van $< 0,5 \text{ m}^2$ tot 1 ml. Indien het toe te dienen volume groter is dan de hier genoemde limieten, gebruik dan meerdere injectieplaatsen.

Voor intraveneuze infusie wordt aanbevolen de dosis in de loop van 2 uur toe te dienen.

Voor instructies over verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan intraveneuze toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Voorgeschiedenis van ernstige overgevoeligheidsreacties voor de werkzame stof
- Overgevoeligheid voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstof(fen)
- Ernstige pancreatitis
- Voorgeschiedenis van ernstige pancreatitis tijdens eerdere behandeling met asparaginase
- Ernstige trombose tijdens eerdere behandeling met asparaginase
- Ernstige bloedingen tijdens eerdere behandeling met asparaginase

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Klinische monitoring

Asparaginase-activiteit

De SAA verschilt aanzienlijk per patiënt wanneer de behandeling intraveneus wordt toegediend. De optimale SAA-waarde is $\geq 0,1 \text{ E/ml}$; indien dit niet wordt waargenomen, dient de dosis op de patiënt te worden afgestemd. Bij intraveneuze toediening van Enrylaze volgens een maandag/woensdag/vrijdag-schema dienen de laagste SAA-waarden 72 uur na de vrijdagdosis en vóór toediening van de volgende maandagdosis te worden gemeten. Indien geen SAA-waarden $\geq 0,1 \text{ I.E/ml}$ worden waargenomen, dient intramusculaire toediening van Enrylaze of overzetting op een toedieningsinterval van 48 uur (intraveneus of intramusculair) te worden overwogen. Indien de SAA-waarden worden gemonitord bij 48 uur durende intervallen van intraveneuze toediening van Enrylaze en geen SAA-waarden $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ worden waargenomen, dient intramusculaire toediening te worden overwogen (zie rubriek 4.2).

Overgevoeligheidsreacties

Na het gebruik van Enrylaze zijn er overgevoeligheidsreacties van graad 3 en 4 opgetreden bij patiënten die deelnamen aan klinische onderzoeken (zie rubriek 4.3 en 4.8). Overgevoeligheidsreacties kunnen bij intraveneuze toediening vaker optreden dan bij intramusculaire toediening van de behandeling.

Vanwege het risico op ernstige allergische reacties dient Enrylaze te worden toegediend in een setting waarin reanimatieapparatuur en andere middelen voor de behandeling van anafylaxie beschikbaar zijn. Het gebruik van Enrylaze dient te worden gestaakt bij patiënten met ernstige overgevoeligheidsreacties (zie rubriek 4.3).

Pancreatitis

Er is pancreatitis gemeld bij patiënten die werden behandeld met Enrylaze in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). Patiënten met symptomen passend bij pancreatitis dienen te worden beoordeeld om een diagnose te stellen.

Het gebruik van Enrylaze dient te worden gestaakt bij patiënten die necrotiserende of hemorragische pancreatitis ontwikkelen.

Bij een verhoogde lipase- of amylasespiegel van > 2 maal de ULN of symptomatische pancreatitis dient het gebruik van Enrylaze te worden gestaakt tot de waarde onder de ULN daalt en de symptomen verdwijnen. Na het verdwijnen van pancreatitis kan de behandeling met Enrylaze worden hervat.

Glucose-intolerantie

Er zijn gevallen van glucose-intolerantie gemeld bij patiënten die Enrylaze ontvingen in klinische onderzoeken (zie rubriek 4.8). De glucosespiegel van patiënten dient te worden gemonitord bij baseline en periodiek tijdens de behandeling. Indien nodig dient insuliner therapie te worden toegepast bij patiënten met hyperglykemie.

Stollingsstoornissen

Er zijn gevallen van trombose en bloedingen, waaronder sinus sagittalis-trombose en longembolie, gemeld bij behandeling met L-asparaginase. De behandeling met Enrylaze dient te worden gepauzeerd bij trombose of bloedingen tot de symptomen verdwijnen. Nadat de symptomen zijn verdwenen, kan de behandeling met Enrylaze worden hervat.

Hepatotoxiciteit

Therapie waarin Enrylaze is opgenomen, kan hepatotoxiciteit veroorzaken, zoals bleek tijdens klinisch onderzoek (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten moet worden gelet op tekenen en symptomen van hepatotoxiciteit. Bilirubine en de transaminasen dienen te worden gemonitord voorafgaand aan de behandeling en waar klinisch vereist tijdens de behandeling met Enrylaze. In geval van ernstige levertoxiciteit dient de behandeling met Enrylaze te worden gestaakt en dient ondersteunende zorg te worden geboden.

Neurotoxiciteit

Er kan toxiciteit van het centraal zenuwstelsel (CZS) optreden tijdens behandeling met een asparaginaser therapie, waaronder encefalopathie, insul ten en CZS-depressie, en het posterieure reversibele encefalopathiesyndroom (PRES).

PRES treedt in zeldzame gevallen op tijdens behandeling met een asparaginase. Dit syndroom wordt op MRI-beelden (magnetische kernspinresonantie) gekenmerkt door reversibele (binnen enkele dagen tot maanden) laesies/oedeem, voornamelijk in het posterieure deel van de hersenen. Symptomen van PRES zijn onder andere een verhoogde bloeddruk, insul ten, hoofdpijn, veranderingen van de mentale toestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie).

Het is onduidelijk of het PRES wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandelingen of de onderliggende ziekten. PRES wordt symptomatisch behandeld, onder andere door maatregelen om insul ten te behandelen. Het kan nodig zijn om het gebruik van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva te staken of de dosis ervan te verlagen. Hiervoor dient deskundig advies te worden ingewonnen.

Anticonceptie

Er moet anticonceptie worden gebruikt tijdens de behandeling en gedurende 3 maanden na de laatste dosis Enrylaze. Ook moeten vrouwen een zwangerschapstest ondergaan voordat wordt gestart met therapie met Enrylaze. Aangezien een indirecte interactie tussen orale anticonceptiva en Enrylaze niet kan worden uitgesloten, moeten patiënten die zwanger kunnen worden effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.6).

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Algemeen

Bij de toediening van asparaginase dient rekening te worden gehouden met mogelijke interacties met geneesmiddelen waarvan de farmacokinetiek of farmacodynamiek wordt beïnvloed door door asparaginase geïnduceerde veranderingen in de leverfunctie of eiwitpiegels in het plasma. Asparaginase kan de toxiciteit van andere geneesmiddelen versterken door het effect ervan op de leverfunctie.

Vincristine

De toediening van asparaginase tegelijk met of vlak voor vincristine kan gepaard gaan met een toegenomen toxiciteit van vincristine. Asparaginase remt de klaring van vincristine door de lever.

Methotrexaat, cytarabine

Niet-klinische gegevens duiden erop dat voorafgaande of gelijktijdige toediening van L-asparaginase het effect van methotrexaat en cytarabine afzwakt. De toediening van L-asparaginase na methotrexaat of cytarabine leidt tot een synergetisch effect. Het klinische effect van sequentie-afhankelijke toediening van L-asparaginase op de werkzaamheid van methotrexaat en cytarabine is echter onbekend.

Glucocorticoïden

De toediening van asparaginase met of vlak voor glucocorticoïden (bijv. prednison) kan de coagulatieparameters wijzigen, bijvoorbeeld een lagere fibrinogeen- en antitrombine III-concentratie.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Mannen en vrouwen moeten anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Enrylaze bevattende chemotherapie. Omdat niet bekend is hoelang na de behandeling met asparaginase het veilig is om zwanger te worden of een kind te verwekken, dient gedurende ten minste 3 maanden na het eind van de behandeling effectieve anticonceptie voor zowel mannen als vrouwen te worden gebruikt. Aangezien een indirecte interactie tussen orale anticonceptiva en Enrylaze niet kan worden uitgesloten, moeten patiënten die zwanger kunnen worden effectieve, niet-hormonale anticonceptiemethoden gebruiken tijdens de behandeling (zie rubriek 4.4).

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van recombinant crisantaspase bij zwangere vrouwen. Op basis van onderzoeken met L-asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi* bij drachtige dieren kan recombinant crisantaspase schade aan het embryo en de foetus veroorzaken indien het wordt toegediend aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3).

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten een zwangerschapstest ondergaan voordat wordt gestart met Enrylaze. Enrylaze mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij de klinische toestand van de vrouw behandeling noodzakelijk maakt en het potentiële risico voor de foetus rechtvaardigt. Indien het geneesmiddel tijdens de zwangerschap wordt gebruikt, of indien de patiënt zwanger raakt tijdens de behandeling met Enrylaze, moet de vrouw op de hoogte worden gesteld van het potentiële gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of recombinant crisantaspase in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vanwege het risico op ernstige bijwerkingen bij zuigelingen/kinderen die borstvoeding krijgen, dienen moeders het

advies te krijgen om geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met Enrylaze en gedurende een periode van twee weken na de laatste dosis.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van recombinant crisantaspase op de vruchtbaarheid van mensen. In een onderzoek naar de vruchtbaarheid en vroege ontwikkeling van het embryo bij ratten met crisantaspase uit *Erwinia chrysanthemi* was er geen effect op de vruchtbaarheid bij mannetjes- of vrouwtjesdieren (marges voor menselijke blootstelling < 1) (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enrylaze heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Deze invloed vloeit voort uit de bijwerkingen die kunnen optreden tijdens de behandeling (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Er traden ernstige bijwerkingen op bij 59% van de patiënten die Enrylaze ontvingen in een klinisch onderzoek. De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren febrile neutropenie (29%), pyrexie (10%), braken (8%), sepsis (7%), overgevoeligheid voor het geneesmiddel (6%), nausea (6%) en pancreatitis (5%).

De meest voorkomende bijwerkingen waren anemie (52%), braken (49%), trombocytopenie (42%), neutropenie (41%), nausea (38%), febrile neutropenie (32%), vermoeidheid (32%), pyrexie (32%), verminderde eetlust (29%), verhoogde transaminasen (29%), buikpijn (27%), wittebloedceltelling verlaagd (27%), hoofdpijn (25%), diarree (22%) en lymfocytentelling verlaagd (20%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen die in klinisch onderzoek werden gemeld, worden in tabel 1 weergegeven per systeem/orgaanklasse en frequentie. De vastgestelde frequenties zijn gebaseerd op patiënten (n=228) die 6 doses Enrylaze kregen als onderdeel van chemotherapie met meerdere cytostatica. Van bepaalde bijwerkingen die hieronder worden genoemd, zoals bijwerkingen als gevolg van beenmergsuppressie, en infecties, is bekend dat deze verband houden met chemotherapie met meerdere cytostatica. Het is niet duidelijk in hoeverre Enrylaze hieraan bijdraagt. In individuele gevallen van bijwerkingen kunnen andere geneesmiddelen van de behandeling hebben bijgedragen.

De frequenties zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, < 1/10); soms ($\geq 1/1.000$, < 1/100); zelden ($\geq 1/10.000$, < 1/1.000); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gepresenteerd op volgorde van afnemende ernst.

Tabel 1: Bijwerkingen bij patiënten die Enrylaze kregen met chemotherapie met meerdere cytostatica (onderzoek JZP458-201)

Systeem/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerking
Infecties en parasitaire aandoeningen	Vaak	Sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Zeer vaak	Anemie, trombocytopenie, neutropenie, febrile neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	Zeer vaak	Geneesmiddelenovergevoeligheid
	Vaak	Anafylactische reactie, overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verminderde eetlust, hyperglykemie, hypoalbuminemie
	Vaak	Hypertriglyceridemie, hypoglykemie, hyperammonie

Psychische stoornissen	Zeer vaak	Angst
	Vaak	Prikkelbaarheid
Zenuwstelselaandoeningen	Zeer vaak	Hoofdpijn
	Vaak	Duizeligheid
	Soms	Sinus sagittalis superior trombose
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
	Soms	Vena jugularis trombose, diepe veneuze trombose
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Vaak	Longembolie
Maagdarmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Braken, nausea, buikpijn, diarree
	Vaak	Pancreatitis
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	Rash maculo-papulair, pruritus, rash, urticaria, rash erythemateus
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Pijn in extremiteit
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Zeer vaak	Vermoeidheid, pyrexie
	Vaak	Injectieplaatspijn, injectieplaatsreactie
Onderzoeken	Zeer vaak	Transaminasen verhoogd, wittebloedceltelling verlaagd, lymfocytentelling verlaagd, gewicht verlaagd, bloed bilirubine verhoogd
	Vaak	Bloed creatinine verhoogd, geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, bloed fibrinogeen verlaagd, antitrombine III verlaagd,
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Zeer vaak	Kneuzing
	Vaak	Infusiegerelateerde reactie

Beschrijving van bepaalde bijwerkingen

Overgevoeligheid

Overgevoeligheidsreacties waren gemelde bijwerkingen in het klinische onderzoek naar Enrylaze. De incidentie van geneesmiddelovergevoeligheid was 11%, en deze was ernstig bij 8% van de patiënten. De incidentie van anafylactische reactie was 2%, en deze was ernstig bij alle patiënten. In het algemeen werden vaker overgevoeligheidsreacties gezien bij patiënten die Enrylaze intraveneus kregen toegediend. De frequentie van overgevoeligheidsreacties die leidden tot staken was 10% (zie rubriek 4.4).

Pancreatitis

Er zijn gevallen van pancreatitis, waaronder levensbedreigende gevallen, gemeld in het klinische onderzoek naar Enrylaze. De incidentie van pancreatitis was 7%; de incidentie van ernstige gevallen van pancreatitis was 5%; de incidentie van levensbedreigende pancreatitis was 1%. Bij één patiënt ontstond pancreaspseudocyste na acute pancreatitis, die herstelde zonder restverschijnselen. De frequentie van pancreatitis die in onderzoek JZP458-201 leidde tot staken was 5% (zie rubriek 4.4).

Volwassenen en andere speciale populaties

Hoewel het veiligheidsprofiel voor volwassenen ouder dan 25 jaar niet is onderzocht, zijn bepaalde bijwerkingen, waaronder hepatotoxiciteit, trombose en pancreatitis, vaker gemeld bij volwassenen met acute lymfoblastische leukemie die andere asparaginase kregen dan bij pediatrische patiënten.

Immunogeniciteit

Er is gemeld dat er geen tot weinig kruisreactiviteit is tussen crisantaspase en andere asparaginase verkregen uit *E. coli*.

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat een kans op immunogeniciteit. Immunogeniciteitsassays zijn sterk afhankelijk van de sensitiviteit en specificiteit van het assay en kunnen worden beïnvloed

door verschillende factoren, waaronder de assaymethode, monsterhantering, timing van monsternamen, gelijktijdige behandeling en onderliggende ziekte. Om deze redenen kan vergelijking van de incidentie van antistoffen tegen Enrylaze met de incidentie van antistoffen tegen andere producten misleidend zijn.

Uit analyse van patiënten die Enrylaze kregen toegediend door middel van intramusculaire injectie (n=167) of intraveneuze infusie (n=61) bleek dat 116 van de 228 (51%) patiënten bevestigde positieve anti-drug-antistoffen (ADA) hadden tegen Enrylaze; 8 (7%) van hen waren ADA-positief voorafgaand aan dosis 1.

In totaal kregen 23 (20%) van de patiënten met ADA's overgevoeligheidsreacties; 6 (5%) van hen hadden neutraliserende antistoffen. Van de patiënten die negatief waren voor ADA's, kregen er 7/112 (6%) een overgevoeligheidsreactie.

Tijdens de behandelingskuur werden 73 (63%) van de patiënten ten minste één keer ADA-negatief.

Intraveneuze infusie

- In totaal 34 (56%) van de patiënten bleek ADA-positief.
- 1 patiënt was ADA-positief voorafgaand aan dosis 1.
- 33 patiënten ontwikkelden ADA tegen Enrylaze na toediening van Enrylaze. 18 van deze patiënten werden vervolgens ten minste één keer tijdens het onderzoek ADA-negatief.
- 12 (35%) kregen overgevoeligheidsreacties tijdens het onderzoek; van deze patiënten hadden er 2 neutraliserende antistoffen. Van de patiënten die negatief waren voor ADA's, kregen er 4/27 (15%) een overgevoeligheidsreactie.

Intramusculaire injectie

- In totaal 82 (49%) van de patiënten bleek ADA-positief.
- 7 patiënten waren ADA-positief voorafgaand aan dosis 1.
- 75 patiënten ontwikkelden ADA tegen Enrylaze na toediening van Enrylaze. 55 van deze patiënten werden vervolgens ten minste één keer tijdens het onderzoek ADA-negatief.
- 11 (13%) patiënten kregen overgevoeligheidsreacties; van deze patiënten hadden er 4 neutraliserende antistoffen. Van de ADA-patiënten die negatief waren, kregen er 7/85 (8%) een overgevoeligheidsreactie.

De aanwezigheid van ADA lijkt niet te correleren met het optreden van overgevoeligheidsreacties. Er waren geen gevolgen voor de SAA-waarden bij de toepasselijke ADA-positieve patiënten; zij behielden een SAA-waarde van $\geq 0,1$ E/ml op alle beschikbare tijdstippen van 48 en 72 uur tijdens kuur 1. Er werd geen effect op de farmacokinetiek van Enrylaze gezien en de ADA-status bleek geen significante factor te zijn bij de analyse van de farmacokinetiek voor de populatie.

Pediatrische patiënten

De meerderheid van de patiënten in onderzoek JZP458-201 bestond uit kinderen < 18 jaar 197/228 (86%). Een vergelijking van frequentie en ernst van bijwerkingen met andere leeftijdsgroepen is derhalve niet passend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering van Enrylaze met klinische symptomen gemeld en er is geen specifiek antidotum. De behandeling is symptomatisch en ondersteunend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Overige antineoplastische middelen ATC-code: L01XX02.

Werkingsmechanisme

Asparaginase is een enzym dat de conversie van het aminozuur L-asparagine in L-asparaginezuur en ammonia katalyseert. Het farmacologische effect van Enrylaze is gebaseerd op het doden van leukemische cellen door depletie van asparagine in het plasma. Leukemische cellen met een lage expressie van asparagine-synthetase hebben een verminderd vermogen om asparagine te synthetiseren en zijn derhalve afhankelijk van een exogene bron van asparagine om te overleven.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De werkzaamheid en veiligheid van Enrylaze werden vastgesteld in de klinische onderzoeken, een tweedelig open-label multicenteronderzoek met meerdere cohorten die chemotherapie met meerdere cytostatica kregen, waarin 228 volwassen en pediatrische patiënten met ALL of LBL werden behandeld die overgevoeligheid hadden ontwikkeld voor langwerkende asparaginases verkregen uit *E. coli*. De mediane leeftijd van de patiënten was 10 jaar (spreiding: 1 tot 25 jaar).

Eerdere behandelingen met een langwerkende asparaginase verkregen uit *E. coli* waren onder andere pegaspargase voor alle patiënten met uitzondering van één die een ander type asparaginase verkregen uit *E. coli* kreeg. In onderzoek JZP458-201 kregen 190 (83%) patiënten een overgevoeligheidsreactie (graad ≥ 3) op een langwerkende asparaginase verkregen uit *E. coli*, 15 (7%) patiënten hadden stille inactivatie en 23 (10%) patiënten hadden een allergische reactie met inactivatie. Het aantal ondergane kuren met Enrylaze varieerde van 1 tot 15.

Patiënten kregen 6 doses Enrylaze, hetzij 25 mg/m² of 37,5 mg/m², driemaal per week (maandag/woensdag/vrijdag) intramusculair toegediend, hetzij 25 mg/m² op maandag en woensdag en daarna 50 mg/m² op vrijdag toegediend door intraveneuze infusie of een intramusculaire injectie ter vervanging van elke resterende dosis asparaginase verkregen uit *E. coli* in het behandelplan van de patiënt.

De werkzaamheid werd bepaald op basis van een aantoonbaar bereikte en behouden nadir serumasparaginase-activiteit (NSAA) $\geq 0,1$ E/ml. De laagste serumasparaginase-activiteit $\geq 0,1$ E/ml bleek te correleren met asparaginedepletie die klinische werkzaamheid voorspelt (zie rubriek 5.2).

De waargenomen NSAA-waarden tijdens de klinische onderzoeken voor geïndiceerde toedieningsschema's worden weergegeven in tabel 2.

Tabel 2: Waargenomen NSAA-waarden $\geq 0,1$ E/ml tijdens de klinische onderzoeken

Tijdstip	Intramusculair 25 (MW)/ 50 (V) mg/m ²	Intraveneus 25 (MW)/ 50 (V) mg/m ²
Laatste 48 uur	95,9% [90,4%, 100,0%]	89,8% [82,1%, 97,5%]
Laatste 72 uur	89,8% [81,3%, 98,3%]	40,0% [26,4%, 53,6%]

MW=Maandag, woensdag

MWV=Maandag, woensdag, vrijdag

De andere aanbevolen toedieningsschema's zijn gebaseerd op interpolatie van farmacokinetiek (FK) en responspercentages die zijn waargenomen bij de veel op elkaar lijkende onderzochte behandelingen.

Pediatrische patiënten

Er wordt niet verwacht dat er op basis van leeftijd (1 maand tot 39 jaar) een klinisch significant verschil zal zijn in de waarschijnlijkheid dat een therapeutische NSAA $\geq 0,1$ E/ml wordt bereikt wanneer de voorgestelde doseringsregimes op basis van lichaamsoppervlak worden gevolgd.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De FK van Enrylaze werd bepaald op basis van de SAA. De patiënten kregen 6 doses Enrylaze, intramusculair toegediend in verschillende doses op maandag, woensdag en vrijdag, of 25 mg/m² intramusculair of intraveneus toegediend op maandag en woensdag en 50 mg/m² op vrijdag ter vervanging van elke resterende dosis langwerkende asparaginase verkregen uit *E. coli* van het oorspronkelijke behandelplan. De maximale SAA (C_{max}) en het gebied onder de SAA-tijdcurve (AUC) voor recombinant crisantaspase nemen ongeveer proportioneel toe binnen een dosisbereik van 12,5 tot 50 mg/m². De laagste SAA na 48 uur ($C_{dal,48}$) of 72 uur ($C_{dal,72}$) na de laatste dosis voor recombinant crisantaspase zijn samengevat in tabel 3.

Tabel 3: Farmacokinetische parameters van Enrylaze gebaseerd op SAA

FK parameter ^a	Gemiddelde (95%-BI) na laatste dosis			
	25/25/50 mg/m ² Maandag, woensdag, vrijdag		25/25/50 mg/m ² Maandag, woensdag, vrijdag	
	Intramusculair		Intraveneus	
$C_{dal,48}$ (E/ml)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
$C_{dal,72}$ (E/ml)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

^a: $C_{dal,48}$: laagste SAA na 48 uur na de laatste dosis van 25 mg/m² in cyclus 1; $C_{dal,72}$: laagste SAA na 72 uur na de laatste dosis van 50 mg/m² in cyclus 1.

Absorptie

De mediane T_{max} van recombinant crisantaspase bedraagt 16 uur na intramusculaire toediening. De gemiddelde absolute biologische beschikbaarheid bij intramusculaire toediening bedraagt 38%.

Distributie

Na intraveneuze toediening bedraagt het meetkundig gemiddelde (%CV) distributievolume van recombinant crisantaspase 1,75 l/m² (14%).

Biotransformatie

Recombinant crisantaspase wordt naar verwachting gemetaboliseerd tot kleine peptiden via katabole routes.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening bedraagt de meetkundig gemiddelde (%CV) klaring van recombinant crisantaspase 0,14 l/uur per m² (20%).

De meetkundig gemiddelde (%CV) halfwaardetijd bedraagt 8,6 uur (13%) na intraveneuze toediening en 18,8 uur (11%) na intramusculaire toediening.

Speciale populaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

Er is geen gericht onderzoek gedaan naar nier- of leverfunctiestoornissen in combinatie met Enrylaze.

Gedurende de behandeling is een dosisaanpassing niet noodzakelijk voor patiënten met een totaal bilirubine van ≤ 3 maal de bovengrens van normaal; er zijn beperkte gegevens beschikbaar over

Enrylaze bij patiënten met een totaal bilirubine van > 3 tot ≤ 10 maal de ULN. Dosisaanpassing is niet noodzakelijk voor patiënten met een reeds bestaande lichte of matig ernstige leverfunctiestoornis (totaal bilirubine > 1 tot 3 maal de ULN of ASAT $>$ dan de ULN). Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met een reeds bestaande ernstige leverfunctiestoornis om een dosisaanbeveling te onderbouwen. Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met een lichte, matige of ernstige nierfunctiestoornis om een dosisaanbeveling te onderbouwen.

Leeftijd, gewicht, lichaamsoppervlak en geslacht

Er waren geen klinisch significante verschillen in de farmacokinetiek van Enrylaze op basis van gewicht (9 tot 131 kg) of geslacht (n=138 mannen; n=88 vrouwen) nadat de dosis was afgestemd op het lichaamsoppervlak.

Het distributievolume en de klaring van recombinant crisantaspase nemen toe naarmate het lichaamsoppervlak toeneemt (0,44 tot 2,53 m²).

Leeftijd heeft invloed op de absorptiesnelheidsconstante, waarbij jongere proefpersonen een hogere absorptiesnelheidsconstante hebben, met als gevolg een vroegere T_{max}.

Ras

Zwarte of Afrikaans-Amerikaanse patiënten (n=24) hadden een 25% lagere klaring, wat kan leiden tot een hogere SAA-blootstelling vergeleken met het gemiddelde voor de populatie (n=226). Er is geen dosisaanpassing nodig voor de Afrikaans-Amerikaanse populatie. Er waren geen klinisch significante verschillen in klaring tussen Latijns-Amerikaanse (n=73) en niet-Latijns-Amerikaanse (n=139) patiënten.

Neutraliserende antistoffen

Zoals bij andere asparaginasebereidingen werd de ontwikkeling van specifieke neutraliserende antistoffen gezien bij herhaalde toediening.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In een onderzoek werd recombinant crisantaspase intraveneus toegediend aan groepen ratten gedurende maximaal 14 opeenvolgende dagen. Ongewenste effecten bij naïeve dieren, die typisch waren voor asparaginase, werden gezien na blootstelling hoger dan 3,6 maal het maximale niveau waaraan de mens wordt blootgesteld

Er zijn geen onderzoeken uitgevoerd naar carcinogeniciteit, mutageniteit en reproductietoxiciteit van Enrylaze.

In embryofoetale-ontwikkelingsonderzoeken met ratten en konijnen veroorzaakte L-asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi* toxiciteit bij de moederdieren, verhoogde resorptie, verlies na innesteling, embryofoetale toxiciteit en/of ernstige afwijkingen bij blootstellingen lager dan de klinisch geobserveerde blootstelling (blootstellingsmarges < 1).

In vruchtbaarheids- en pre- en postnatale-ontwikkelingsonderzoeken met L-asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi* bij ratten waren er geen ongewenste effecten op de vruchtbaarheid of ontwikkeling, maar de blootstellingen waren lager dan de klinisch geobserveerde blootstellingen (blootstellingsmarges < 1).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Trehalosedihydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

Natriumwaterstoffosfaat
Natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat
Polysorbaat 80
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden mag dit geneesmiddel niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6. Dit omvat infusie van andere geneesmiddelen via dezelfde infuuslijn als Enrylaze.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Stabiliteit na opening

Vanuit een microbiologisch oogpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode voor openen/verdunnen het risico op microbiële besmetting voorkomt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden na opening.

Intramusculaire bereiding

De chemische en fysische stabiliteit na opening van intramusculaire bereidingen in een spuit van polypropyleen zijn aangetoond gedurende maximaal 8 uur bij kamertemperatuur (15 °C–25 °C) of 24 uur indien gekoeld bewaard (2 °C–8 °C).

Intraveneuze bereiding

De chemische en fysische stabiliteit na opening van intraveneuze bereidingen zijn aangetoond gedurende maximaal 12 uur bij kamertemperatuur (15 °C–25 °C) of 24 uur indien gekoeld bewaard (2 °C–8 °C). De bewaartijd begint vanaf het optrekken van de benodigde hoeveelheid uit de ongeopende injectieflacons. De bewaartijd in de intraveneuze zak met binnenvoering van polyethyleen is inclusief de toedieningstijd van 2 uur (zie rubriek 6.6).

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Rechtop bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

2 ml injectieflacon van helder borosilicaat glas van type 1, afgedicht met een stop van halobutyl rubber en een aluminium buitenverzegeling en een parse plastic dop.

Verpakkingsgrootte: 3 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Voorzorgsmaatregelen

De compatibiliteit is aangetoond bij de volgende materialen. Er is geen onderzoek naar andere materialen uitgevoerd.

- Spuiten vervaardigd uit polypropyleen

- Sets voor intraveneuze infusie vervaardigd uit PVC, polyolefine, polyamide en ethyleenvinylacetaat

Bereidingsinstructies

- Bepaal de dosering en het aantal injectieflacons Enrylaze op basis van het lichaamsoppervlak van de patiënt, zoals beschreven in rubriek 4.2. Er kan meer dan een injectieflacon nodig zijn voor een volledige dosis
- Neem het benodigde aantal injectieflacons met Enrylaze uit de koelkast
 - Schud de injectieflacons niet
 - Elke injectieflacon dient te worden gecontroleerd op deeltjes. Indien er deeltjes zichtbaar zijn en/of de vloeistof in de injectieflacon niet helder is, mag de injectieflacon niet worden gebruikt.
- Trek het benodigde volume Enrylaze op in een spuit

Volgende stappen voor bereiding van een intraveneuze infusie

- De bereide dosis Enrylaze in de spuit dient verder te worden verdund in een infuuszak met daarin 100 ml natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie
- De bereide dosis voor intraveneuze infusie dient een heldere vloeistof zonder zichtbare deeltjes te zijn.
 - Indien er deeltjes zichtbaar zijn in de bereide dosis voor intraveneuze infusie, mag de oplossing niet worden gebruikt
 - De bewaartijd gaat in op het moment van optrekken van het benodigde volume uit de injectieflacon (zie rubriek 6.3)
 - De bewaartijd van 12 of 24 uur omvat ook de aanbevolen infusietijd van 2 uur

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1747/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT(EN) VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF(FEN) EN FABRIKANT(EN) VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) van de biologisch werkzame stof(fen)

AGC Biologics, Inc. (wettelijke naam CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Denemarken

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enrylaze 10 mg/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie
recombinant crisantaspase

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 0,5 ml oplossing van 10 mg recombinant crisantaspase.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Trehalosedihydraat, natriumchloride, natriumhydroxide (voor pH-aanpassing),
natriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, polysorbaat 80 en water voor
injecties.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie/infusie
3 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus of intramusculair gebruik.
Niet schudden.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.
De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.
Rechttop bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/23/1747/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injectie/infusie
recombinant crisantaspase
IV of IM **IV/IM**

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Enrylaze 10 mg/0,5 ml oplossing voor injectie/infusie recombinant crisantaspase

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel voor het eerst toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Enrylaze en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Enrylaze en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enrylaze bevat de werkzame stof recombinant crisantaspase. Het is een geneesmiddel dat samen met andere geneesmiddelen wordt gebruikt voor de behandeling van acute lymfoblastische leukemie (ALL) en lymfoblastisch lymfoom (LBL). Enrylaze kan worden gegeven aan patiënten van 1 maand en ouder.

Enrylaze bevat een eiwit dat in het laboratorium wordt gemaakt door middel van recombinant-DNA-technologie. Dit eiwit verlaagt de hoeveelheid van het eiwit genaamd asparagine. De kankercellen van ALL en LBL hebben dit eiwit nodig om te overleven.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet krijgen?

- U heeft een ernstige allergische reactie op Enrylaze.
- U heeft een ernstige allergische reactie op een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft momenteel ernstige pancreatitis (ontsteking van de alvleesklier).
- U heeft ernstige pancreatitis gehad nadat u werd behandeld met asparaginase.
- U heeft ernstige bloedstolsels gehad nadat u werd behandeld met asparaginase.
- U heeft ernstige bloedingen gehad nadat u werd behandeld met asparaginase.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel toegediend krijgt.

De volgende problemen kunnen optreden tijdens een behandeling met Enrylaze:

- ernstige allergische reacties die levensbedreigend kunnen zijn. Het ziekenhuis zorgt ervoor dat het is voorbereid op eventuele allergische reacties die tijdens de behandeling kunnen optreden;

- ontsteking van uw alvleesklier. Een onprettig gevoel of pijn rond uw maag of rug kan een teken van pancreatitis zijn. Meld deze klachten direct aan uw arts;
- veranderingen in het vermogen van uw lichaam om uw bloedsuikerspiegel te regelen. Uw arts moet uw glucosewaarden regelmatig controleren tijdens de behandeling en u zo nodig insuline geven;
- ongewone bloedingen of bloedstolsels. Als u een van deze bijwerkingen krijgt, pauzeert uw arts de behandeling tot ze zijn verdwenen;
- problemen met uw lever. Uw arts doet regelmatig controles om te bepalen of u problemen heeft met uw lever. Zo nodig krijgt u daarvoor een behandeling;
- giftigheid voor het centraal zenuwstelsel, zoals epileptische aanvallen en neurologische problemen. Ook kunnen in geval van posterieure reversibele encefalopathie syndroom (te herkennen aan hoofdpijn, verwardheid, epileptische aanvallen en verlies van gezichtsvermogen) bloeddrukverlagende medicijnen en, in geval van een epileptische aanval, een behandeling met geneesmiddelen voor epilepsie nodig zijn.

Controles tijdens een behandeling met Enrylaze

Tijdens en na de behandeling met Enrylaze wordt u regelmatig gecontroleerd op:

- allergische reacties
- de werking van uw alvleesklier en lever
- uw bloedsuikerspiegel

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Enrylaze nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Laat het uw arts of apotheker zeker weten als u de volgende geneesmiddelen gebruikt:

- methotrexaat of cytarabine. Deze worden gebruikt bij de behandeling van kanker. Als deze geneesmiddelen net vóór Enrylaze worden gebruikt, kan dit hun effect versterken;
- vincristine. Dit wordt gebruikt bij de behandeling van kanker. Als vincristine samen met Enrylaze wordt gebruikt, kan de giftigheid van vincristine versterkt worden;
- glucocorticoïden. Dit zijn geneesmiddelen tegen ontsteking. Als deze geneesmiddelen vlak vóór Enrylaze worden gebruikt, kan dit de kans op het ontstaan van bloedstolsels verhogen.

Zwangerschap

Enrylaze mag niet worden gebruikt tijdens de zwangerschap. Vrouwen moeten controleren of ze niet zwanger zijn voordat ze met de therapie beginnen. Bent u zwanger of denkt u zwanger te zijn? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling en in de twee weken na de behandeling met Enrylaze, omdat dit een risico kan zijn voor het kind dat borstvoeding krijgt.

Gezinsplanning

Zowel mannen als vrouwen moeten een vorm van anticonceptie gebruiken en voorkomen dat zij een kind verwekken tijdens de behandeling met Enrylaze en in de 3 maanden nadat zij de laatste dosis Enrylaze hebben gekregen. Hormonale anticonceptiemiddelen worden afgeraden voor vrouwen die worden behandeld met Enrylaze.

Vrouwen moeten een zwangerschapstest ondergaan voordat wordt gestart met de behandeling.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Door Enrylaze kunt u zich misselijk voelen en hoofdpijn hebben. Dit kan invloed hebben op uw rijvaardigheid en op uw vermogen om machines te bedienen.

Enrylaze bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosiseenheid, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Uw arts bepaalt welke dosis u krijgt en of deze wordt toegediend door middel van een infuus in uw aders of een injectie in een spier. Het is ook mogelijk dat u bepaalde andere geneesmiddelen krijgt, zoals paracetamol, een H1- en H2-blokkerend middel, voordat u voor het eerst Enrylaze krijgt.

De dosis en hoe deze wordt toegediend, is afhankelijk van uw toestand, uw lichaamsoppervlak en uw reactie op de therapie.

Als u Enrylaze in uw ader krijgt toegediend, dan wordt het middel verdeeld over 2 uur gegeven. Als u Enrylaze in een spier krijgt toegediend, dan kunnen er een aantal injectieplaatsen worden gebruikt.

Denkt u dat u te veel van dit middel heeft gekregen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of een zorgverlener als u zich zorgen maakt.

Denkt u dat u een dosis van dit middel heeft overgeslagen?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts of een zorgverlener als u zich zorgen maakt.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. De volgende bijwerkingen werden gemeld voor patiënten die werden behandeld met Enrylaze.

Ernstige bijwerkingen

Vertel het uw arts onmiddellijk als u de volgende bijwerkingen heeft:

Verschijnselen van een ernstige allergische reactie, waaronder opzwellen van het gezicht, kortademigheid, hooikoortsachtige symptomen, uitslag, koude rillingen, een piepende ademhaling, overmatig blozen, overgeven, een hoge of lage bloeddruk. In ernstige gevallen kan ook anafylaxie optreden (een plotselinge, ernstige allergische reactie met ademhalingsproblemen, opzwellen, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en bewustzijnsverlies).

Verschijnselen van bloedstolsels, waaronder in de bloedvaten van de longen, die zich kunnen voordoen als plotselinge kortademigheid, pijn op de borst of bloed ophoesten, en in de bloedvaten van de hersenen, die zich kunnen voordoen met verschijnselen als zwakte/gevoelloosheid, epileptische aanvallen, moeite met praten of ernstige hoofdpijn.

Verschijnselen van pancreatitis, waaronder buikpijn, misselijkheid, overgeven, rugpijn of verminderde eetlust.

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts als u een van de volgende bijwerkingen krijgt:

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij meer dan 1 op de 10 gebruikers):

- allergische reacties, waaronder uitslag, jeuk en galbulten
- infecties
- lager aantal rode bloedcellen (anemie)
- lager aantal bloedplaatjes (trombocytopenie)
- lager aantal witte bloedcellen (wittebloedceltelling verlaagd)
- lager aantal neutrofielen, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt (neutropenie)
- lager aantal witte bloedcellen (neutrofielen) met koorts, veroorzaakt door infectie (febriele neutropenie)
- lager aantal lymfocyten, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt (lymfocytentelling verlaagd)
- buikpijn

- diarree
- misselijkheid (nausea)
- overgeven
- moeheid (vermoeidheid)
- koorts (pyrexie)
- hoge bloedsuikerspiegel (hyperglykemie)
- pijn in armen en benen (pijn in extremiteit)
- gewichtsverlies (gewicht verlaagd)
- hoofdpijn
- verminderde eetlust
- afwijkingen bij een leverfunctietest (transaminasen verhoogd, bloed bilirubine verhoogd)
- verlaagde albuminespiegel (albumine is een eiwit in het bloed) (hypoalbuminemie)
- angst
- blauwe plekken (kneuzing)

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 10 personen):

- bloedvergiftiging (sepsis)
- plotselinge, ernstige allergische reactie met moeilijk ademen, opzwellen, licht gevoel in het hoofd, snelle hartslag, zweten en bewustzijnsverlies (anafylactische reactie)
- huiduitslag (rash) die wordt gekenmerkt door verkleuringen met een glad oppervlak (maculae) en rode bultjes (papulae) (rash maculo-papulair)
- huiduitslag (rash) met roodheid en ontsteking (rash erythemateus)
- galbulten (urticaria)
- jeukende huid (pruritus)
- ontsteking van de alvleesklier (pancreatitis)
- pijn op de injectieplaats
- reactie op de injectieplaats
- reacties als gevolg van het infuus
- afwijkende hoeveelheden bloedstollingsfactoren in uw bloed (geactiveerde partiële tromboplastinetijd verlengd, antitrombine III verlaagd, bloed fibrinogeen verlaagd)
- afwijkende nierfunctie (bloed creatinine verhoogd)
- lage bloedsuikerspiegel (hypoglykemie)
- lage bloeddruk (hypotensie)
- bloedstolsels, waaronder in de bloedvaten van de longen en hersenen
- prikkelbaarheid
- duizeligheid

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij minder dan 1 op de 100 personen):

- bloedstolsel in een belangrijke ader in de hersenen (sinus sagittalis superior trombose)
- bloedstolsel in de halsader (vena jugularis trombose)
- bloedstolsel in aderen in de extremiteiten (diepe veneuze trombose)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de kartonnen doos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is

de uiterste houdbaarheidsdatum.

De ongeopende injectieflacons rechtop bewaren in de koelkast (2 °C–8 °C). Niet in de vriezer bewaren. De injectieflacon in de omdoos bewaren ter bescherming tegen licht.

Nadat een dosis Enrylaze is bereid in een spuit, kan deze tot 8 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (15 °C–25 °C) of tot 24 uur in de koelkast (2 °C–8 °C).

Na verdunning in een infuuszak kan Enrylaze tot 12 uur worden bewaard bij kamertemperatuur (15 °C–25 °C) of tot 24 uur in de koelkast (2 °C–8 °C). De bewaartijd begint zodra de oplossing is opgetrokken uit de ongeopende injectieflacons.

Gebruik dit geneesmiddel niet als er deeltjes te zien zijn in de oplossing.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is recombinant crisantaspase. Elke injectieflacon bevat 10 mg recombinant crisantaspase in 0,5 ml oplossing.
- De andere stoffen in dit middel zijn trehalosedihydraat, natriumchloride (zie rubriek 2, “Enrylaze bevat natrium”), natriumhydroxide (voor pH-aanpassing), natriumwaterstoffosfaat, natriumdiwaterstoffosfaatmonohydraat, polysorbaat 80 en water voor injecties.

Hoe ziet Enrylaze eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enrylaze is een heldere tot lichtgele oplossing voor injectie/infusie zonder zichtbare deeltjes.

Een doos bevat 3 glazen injectieflacons, elk met 0,5 ml oplossing voor injectie/infusie.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Ierland
Tel: +353 1 968 1631
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in:

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.