

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass inneholder 0,5 ml oppløsning av 10 mg rekombinant krisantaspase (rekombinant krisantaspase)*

Aminosyresekvensen er identisk med opprinnelig L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi* (også kjent som krisantaspase).

En *in vitro*-aktivitetsanalyse viste at 1 mg rekombinant krisantaspase tilsvarer 1000 E naturlig krisantaspase, i samsvar med *in vivo*-sammenlikningene fra kliniske studier. Eksponeringer ved asparaginaseaktivitet i serum (SAA) (C_{max} , konsentrasjon ved 48 timer og 72 timer og AUC) har vist seg å være sammenlignbare for 25 mg/m² rekombinant krisantaspase og 25 000 E/m² naturlig krisantaspase, ved intravenøs eller intramuskulær administrering hos friske personer.

*rekombinant L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi* produsert i *Pseudomonas fluorescens* med rekombinant DNA-teknologi.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Klar til opaliserende, fargeløs til svakt gul oppløsning med pH på $7,0 \pm 0,5$ og osmolalitet: 290-350 mOsmol/kg.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Enrylaze er indisert som en del av antineoplastisk kombinasjonsbehandling til behandling av akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL) hos voksne og pediatriske pasienter (fra 1 måneds alder og eldre) som har utviklet overfølsomhet eller stille inaktivering overfor *E. coli*-derivert asparaginase.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Enrylaze skal forskrives og administreres av leger og helsepersonell med erfaring i bruk av antineoplastiske midler. Ved administrering av Enrylaze bør egnet gjenopplivningsutstyr og andre legemidler som er nødvendige for å behandle anafylaksi være tilgjengelig.

Dosering

Den anbefalte dosen av Enrylaze er:

- hver 48. time
 - 25 mg/m² intramuskulært eller intravenøst
- eller
- Mandag/onsdag/fredag
 - 25 mg/m² intramuskulært mandag og onsdag, og 50 mg/m² intramuskulært fredag, eller
 - 25 mg/m² intravenøst mandag og onsdag, og 50 mg/m² intramuskulært fredag, eller
 - 25 mg/m² intravenøst mandag og onsdag, og 50 mg/m² intravenøst fredag

Anbefalt premedikasjon

For å redusere risikoen og alvorlighetsgraden av infusjonsrelaterte reaksjoner / overfølsomhetsreaksjoner når Enrylaze gis intravenøst bør det vurderes å premedisinere pasienter med paracetamol, en H1-reseptorblokker og en H2-reseptorblokker 30–60 minutter før administrering.

Anbefalt overvåking

Asparaginaseaktivitet kan variere fra person til person, og bunn-SAA bør derfor overvåkes. Ved administrering hver 48. time skal bunnivået av asparaginaseaktivitet måles 48 timer etter dosen. Ved dosering på mandag/onsdag/fredag skal bunn-SAA måles 72 timer etter fredagsdosen og før administrering av den påfølgende mandagsdosen. Doseringsplanen eller administrasjonsveien bør deretter tilpasses individuelt (se pkt. 4.4).

Terapien kan justeres ytterligere i henhold til lokale behandlingsprotokoller.

Dosen av Enrylaze administreres i mg/m² og administreres ikke i enheter/m², som brukes ved andre asparaginasepreparater. Enrylaze kan ikke byttes ut med andre krisantaspaseprodukter for å fullføre en behandlingssyklus.

Spesielle populasjoner

Nedsatt leverfunksjon

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter som utvikler total bilirubin ≤ 3 ganger øvre normalgrense (ULN) under behandling.

Enrylaze skal holdes tilbake hvis total bilirubin er > 3 ganger til ≤ 10 ganger ULN under behandlingen. Behandlingen kan fortsette når dette er løst. Ved alvorlig forekomst (total bilirubin > 10 ganger ULN) skal behandlingen avbrytes og pasientene ikke utsettes for ny provokasjon (se pkt. 4.4).

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med eksisterende mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1 til 3 ganger ULN eller ASAT høyere enn ULN). Det er utilstrekkelige data fra pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt leverfunksjon til å støtte en doseanbefaling.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er utilstrekkelige data fra pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å støtte en doseanbefaling.

Pediatrisk populasjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pediatriske pasienter.

Sikkerhet og effekt hos barn yngre enn 1 måned har ennå ikke blitt fastslått.

Eldre

Ingen dosejustering er nødvendig hos eldre pasienter.

Administrasjonsmåte

Enrylaze er til intramuskulær og/eller intravenøs bruk.

Ved intramuskulær bruk skal volumet av Enrylaze på et enkelt injeksjonssted begrenses til 2 ml for pasienter med et kroppsoverflateareal (BSA) $> 0,5 \text{ m}^2$, hos pasienter med BSA $< 0,5 \text{ m}^2$ skal volumet begrenses til 1 ml. Hvis volumet som skal administreres, overskrider de nevnte grensene, brukes flere injeksjonssteder.

Ved intravenøs infusjon anbefales det å administrere dosen over 2 timer.

For instruksjoner om fortynning av dette legemidlet før intravenøs administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Anamnese med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner overfor virkestoffet
- Overfølsomhet overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- Alvorlig pankreatitt
- Anamnese med alvorlig pankreatitt under tidligere asparaginasebehandling
- Alvorlig trombose under tidligere asparaginasebehandling
- Alvorlige blødningshendelser under tidligere asparaginasebehandling

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Klinisk overvåking

Asparaginaseaktivitet

SAA varierer betydelig mellom pasienter når behandlingen administreres intravenøst. Det optimale SAA-nivået er $\geq 0,1 \text{ E/ml}$. Hvis dette ikke observeres, skal doseringsplanen tilpasses individuelt. Når Enrylaze administreres intravenøst mandag/onsdag/fredag, skal bunnivået av SAA måles 72 timer etter fredagsdosen og før påfølgende mandagsadministrasjon. Hvis et SAA-nivå $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ ikke observeres, skal administrering av intramuskulær Enrylaze eller bytte til et 48-timers doseringsintervall (intravenøst eller intramuskulært) vurderes. Hvis SAA-nivået overvåkes med 48-timers intervaller med intravenøs Enrylaze-administrasjon og et SAA-nivå $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ ikke observeres, skal administrering intramuskulært vurderes (se pkt. 4.2).

Overfølsomhetsreaksjoner

Det har forekommet overfølsomhetsreaksjoner av grad 3 og 4 etter bruk av Enrylaze hos pasienter under kliniske studier (se pkt. 4.3 og 4.8). Overfølsomhetsreaksjoner kan forekomme hyppigere når behandlingen administreres intravenøst, sammenlignet med når behandlingen administreres intramuskulært.

På grunn av risikoen for alvorlige allergiske reaksjoner skal Enrylaze administreres på et sted der gjenopplivningsutstyr og andre legemidler som er nødvendige for å behandle anafylaksi, er tilgjengelige. Enrylaze skal seponeres hos pasienter med alvorlige overfølsomhetsreaksjoner (se pkt. 4.3).

Pankreatitt

Pankreatitt er rapportert hos pasienter behandlet med Enrylaze i kliniske studier (se pkt. 4.8).

Pasienter med symptomer som er forenlige med pankreatitt, skal vurderes for å etablere en diagnose.

Enrylaze skal seponeres hos pasienter som utvikler nekrotiserende eller hemoragisk pankreatitt.

Ved forhøyet lipase eller amylase > 2 ganger ULN eller symptomatisk pankreatitt skal Enrylaze holdes tilbake inntil ULN og symptomene avtar. Etter opphør av pankreatitt kan behandling med Enrylaze gjenopptas.

Glukoseintoleranse

Det er rapportert om tilfeller av glukoseintoleranse hos pasienter som fikk Enrylaze i kliniske studier (se pkt. 4.8). Glukosenivå skal overvåkes hos pasienter ved baseline og med jevne mellomrom under behandlingen. Insulinbehandling skal administreres etter behov hos pasienter med hyperglykemi.

Koagulasjonsforstyrrelser

Det har blitt rapportert om trombotiske hendelser og blødningshendelser, inkludert sagittal sinustrombose og lungeemboli, ved behandling med L-asparaginase. Enrylaze-behandlingen skal holdes tilbake ved trombotiske hendelser eller blødningshendelser inntil symptomene forsvinner. Etter opphør av symptomer kan behandling med Enrylaze gjenopptas.

Levertoksisitet

Behandling som inkluderer Enrylaze, kan forårsake levertoksisitet som erfart under kliniske studier (se pkt. 4.8).

Pasienter bør overvåkes for tegn og symptomer på levertoksisitet. Bilirubin og transaminaser skal overvåkes før behandling og som klinisk nødvendig under behandling med Enrylaze.

Ved alvorlig levertoksisitet skal behandlingen med Enrylaze avbrytes og støttende behandling gis.

Nevrotoksisitet

Det kan forekomme toksisitet i sentralnervesystemet (CNS), inkludert encefalopati, anfall og CNS-depresjon samt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), under behandling med asparaginase.

PRES kan i sjeldne tilfeller forekomme under behandling med asparaginase. Ved magnetisk resonansavbildning (MRI) kjennetegnes dette syndromet av reversible (fra noen få dager til måneder) lesjoner/ødem, primært i den bakre delen av hjernen. Symptomer på PRES inkluderer i hovedsak forhøyet blodtrykk, krampeanfall, hodepine, endringer i mental tilstand og akutt synshemming (primært kortikal blindhet eller homonym hemianopsi).

Det er uklart om PRES er forårsaket av asparaginase, samtidig behandling eller de underliggende sykdommene. PRES behandles symptomatisk, inkludert tiltak for å behandle eventuelle krampeanfall. Seponering eller dosereduksjon av samtidig administrerte immunsuppressive legemidler kan være nødvendig. Det bør innhentes ekspertråd.

Prevensjon

Prevensjon bør brukes under behandlingen og i 3 måneder etter den siste dosen av Enrylaze.

Kvinner bør også gjennomgå graviditetstesting før behandling med Enrylaze startes. Siden en indirekte interaksjon mellom orale prevensjonsmidler og Enrylaze ikke kan utelukkes, skal fertile pasienter bruke effektive ikke-hormonelle prevensjonsmetoder mens de gjennomgår behandling (se pkt. 4.6).

Natriuminnhold

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver dose, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført.

Generelt

Muligheten for interaksjoner med legemidler med farmakokinetikk eller farmakodynamikk som påvirkes av asparaginase-induserte endringer i leverfunksjon eller plasmaproteinnivå, bør tas i betraktning ved administrering av asparaginase. Asparaginase kan øke toksisiteten til andre legemidler gjennom sin effekt på leverfunksjonen.

Vinkristin

Administrering av asparaginase samtidig eller rett før vinkristin kan være assosiert med økt toksisitet av vinkristin. Asparaginase hemmer hepatisk clearance av vinkristin.

Metotreksat, cytarabin

Ikke-kliniske data indikerer at tidligere eller samtidig administrering av L-asparaginase demper effekten av metotreksat og cytarabin. Administrering av L-asparaginase etter metotreksat eller cytarabin resulterer i en synergistisk effekt. Den kliniske effekten av administrering av sekvensavhengig L-asparaginase på effekten av metotreksat og cytarabin er imidlertid ukjent.

Glukokortikoider

Administrering av asparaginase med elSure, ler rett før glukokortikoider (f.eks. prednison) kan endre koagulasjonsparametere, slik som en reduksjon i fibrinogen- og antitrombin III-nivå.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / prevensjon hos menn og kvinner

Menn og kvinner skal bruke prevensjon under behandling med kjemoterapi med Enrylaze. Ettersom det er ukjent hvor lang tid som må gå etter behandling med asparaginase før det er trygt å bli gravid eller bli far til et barn, skal sikker prevensjon brukes hos menn og kvinner i minst 3 måneder etter seponering. Siden en indirekte interaksjon mellom p-piller og Enrylaze ikke kan utelukkes, skal fertile pasienter bruke effektive ikke-hormonelle prevensjonsmetoder mens de gjennomgår behandling (se pkt. 4.4).

Graviditet

Det er ingen data på bruk av rekombinant krisantaspase hos gravide kvinner. Basert på studier med L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi* hos drektige dyr kan rekombinant krisantaspase forårsake embryonal og føtal skade når det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 5.3).

Fertile kvinner bør gjennomgå graviditetstesting før oppstart av Enrylaze. Enrylaze skal ikke brukes under graviditet, hvis ikke den kliniske tilstanden til kvinnen gjør behandling nødvendig og rettferdiggjør den potensielle risikoen for fosteret. Hvis legemidlet brukes under graviditet, eller hvis pasienten blir gravid mens hun får Enrylaze, skal kvinnen informeres om den potensielle faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om rekombinant krisantaspase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. På grunn av potensialet for alvorlige bivirkninger hos spedbarn/barn som ammes, skal mødre rådes til ikke å amme under Enrylaze-behandling og i en periode på to uker etter siste dose.

Fertilitet

Ingen humane data om effekten av rekombinant krisantaspase på fertilitet er tilgjengelige. I en fertilitets- og tidlig embryonal utviklingsstudie hos rotter med krisantaspase fra *Erwinia chrysanthemi* var det ingen effekt på kvinnelig eller mannlig fertilitet (marginer for human eksponering på < 1) (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enrylaze har liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Denne påvirkningen er basert på bivirkningene som kan oppstå under behandlingen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Alvorlige bivirkninger oppsto hos 59 % av pasientene som fikk Enrylaze i en klinisk studie. De hyppigste alvorlige bivirkningene var febril nøyтроpeni (29 %), pyreksi (10 %), oppkast (8 %), sepsis (7 %), legemiddeloverfølsomhet (6 %), kvalme (6 %) og pankreatitt (5 %).

De hyppigste bivirkningene var anemi (52 %), oppkast (49 %), trombocytopeni (42 %), nøyтроpeni (41 %), kvalme (38 %), febril nøyтроpeni (32 %), fatigue (32 %), pyreksi (32 %), redusert appetitt (29 %), økt transaminase (29 %), magesmerter (27 %), redusert antall hvite blodlegemer (27 %), hodepine (25 %), diaré (22 %) og redusert antall lymfocytter (20 %).

Bivirkningstabell

Bivirkninger rapportert i kliniske studier er oppført i tabell 1 etter systemorganklasse og frekvens. De identifiserte frekvensene er fra pasienter (n = 228) som fikk 6 doser Enrylaze, sammen med et kjemoterapiregime med flere legemidler. Enkelte bivirkninger oppført nedenfor, som bivirkninger som følge av benmargssuppresjon og infeksjoner, er kjent for å være assosiert med kjemoterapiregimer med flere legemidler, og den medvirkende rollen til Enrylaze er ikke klar. I individuelle tilfeller av bivirkninger kan andre legemidler i regimet ha medvirket.

Frekvenser er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); mindre vanlige ($\geq 1/1\ 000$ til $< 1/100$); sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1\ 000$); ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppe presenteres bivirkningene med synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 1: Bivirkninger hos pasienter som får Enrylaze sammen med kjemoterapi med flere legemidler (studie JZP458-201)

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Vanlige	Sepsis
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Svært vanlige	Anemi, trombocytopeni, nøyтроpeni, febril nøyтроpeni
Forstyrrelser i immunsystemet	Svært vanlige	Legemiddeloverfølsomhet
	Vanlige	Anafylaktisk reaksjon, overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Nedsatt appetitt, hyperglykemi, hypoalbuminemi
	Vanlige	Hypertriglyseridemi, hypoglykemi, hyperammonemi
Psykiatriske lidelser	Svært vanlige	Angst
	Vanlige	Irritabilitet
Nevrologiske sykdommer	Svært vanlige	Hodepine
	Vanlige	Svimmelhet
	Mindre vanlige	Superior sagittal sinustrombose
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon
	Mindre vanlige	Jugularvenetrombose, dyp venetrombose
Sykdommer i respirasjonsorganer,	Vanlige	Lungeemboli

Systemorganklasse	Frekvens	Bivirkning
thorax og mediastinum		
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Oppkast, kvalme, magesmerter, diaré
	Vanlige	Pankreatitt
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	Makulopapulært utslett, pruritus, utslett, urtikaria, erytematøst utslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Smerte i ekstremitet
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Svært vanlige	Fatigue, pyreksi
	Vanlige	Smerte på injeksjonsstedet, reaksjon på injeksjonsstedet
Undersøkelser	Svært vanlige	Økt transaminase, redusert antall hvite blodlegemer, redusert antall lymfocytter, redusert vekt, økt bilirubin i blod
	Vanlige	Økt kreatinin i blod, forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert fibrinogen i blod, redusert antitrombin III
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Svært vanlige	Kontusjon
	Vanlige	Infusjonsrelatert reaksjon

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Overfølsomhet

Overfølsomhetsreaksjoner ble rapportert som bivirkninger i den kliniske Enrylaze-studien. Forekomsten av legemiddeloverfølsomhet var 11 %, og den var alvorlig hos 8 % av pasientene. Forekomsten av anafylaktiske reaksjoner var 2 %, og den var alvorlig hos alle pasienter. Generelle overfølsomhetsreaksjoner ble observert hyppigere hos pasienter som fikk Enrylaze intravenøst. Hyppigheten av overfølsomhetsreaksjoner som førte til seponering, var 10 % (se pkt. 4.4).

Pankreatitt

Tilfeller av pankreatitt inkludert livstruende tilfeller er rapportert i den kliniske Enrylaze-studien. Forekomsten av pankreatitt var 7 %, forekomsten av alvorlige tilfeller av pankreatitt var 5 %, forekomsten av livstruende pankreatitt var 1 %. Én pasient utviklet pankreatisk pseudocyste etter akutt pankreatitt, som gikk over uten følgetilstander. Hyppigheten av pankreatitt i studie JZP458-201 som førte til seponering, var 5 % (se pkt. 4.4).

Voksne og andre spesielle populasjoner

Selv om sikkerhetsprofilen til voksne over 25 år ikke har blitt studert, har noen bivirkninger, som hepatotoksisitet, trombose og pankreatitt, blitt rapportert hyppigere hos voksne med akutt lymfatisk leukemi som får andre asparaginaser, enn hos pediatrike pasienter.

Immunogenisitet

Det er rapportert at det er liten kryssreaktivitet mellom krisantaspase og annen *E. coli*-derivert asparaginase.

Som med alle terapeutiske proteiner er det et potensial for immunogenisitet.

Immunogenisitetsanalyser er svært avhengige av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen og kan påvirkes av flere faktorer som analysemetodikk, prøvebehandling, tidspunkt for prøvetaking, samtidig behandling og underliggende sykdom. Av disse grunnene kan en sammenligning av forekomsten av antistoffer mot Enrylaze med forekomsten av antistoffer mot andre produkter være misvisende.

Analyse av pasienter som fikk Enrylaze ved enten intramuskulær injeksjon (n = 167) eller intravenøs infusjon (n = 61), viste at 116 av 228 (51 %) pasienter hadde bekreftet positive anti-legemiddel-

antistoffer (ADA) mot Enrylaze, 8 (7 %) av disse var ADA-positive ved førdose 1.

Totalt 23 (20 %) pasienter som hadde ADA, opplevde overfølsomhetsreaksjoner, hvorav 6 (5 %) hadde nøytraliserende antistoffer. Av de ADA-negative pasientene opplevde 7/112 (6 %) en overfølsomhetsreaksjon.

I løpet av behandlingen ble 73 (63 %) pasienter ADA-negative minst én gang.

Intravenøs infusjon

- Totalt 34 (56 %) pasienter ble funnet å være ADA-positive.
- 1 pasient var ADA-positiv ved førdose 1.
- 33 pasienter utviklet ADA mot Enrylaze etter administrering av Enrylaze. 18 av disse pasientene ble deretter ADA-negative minst én gang i løpet av studien.
- 12 (35 %) opplevde overfølsomhetsreaksjoner i løpet av studien, og av disse hadde 2 pasienter nøytraliserende antistoffer. Av de ADA-negative pasientene opplevde 4/27 (15 %) en overfølsomhetsreaksjon.

Intramuskulær injeksjon

- Totalt 82 (49 %) pasienter ble funnet å være ADA-positive.
- 7 pasienter var ADA-positive ved førdose 1.
- 75 pasienter utviklet ADA mot Enrylaze etter administrering av Enrylaze. 55 av disse pasientene ble deretter ADA-negative minst én gang i løpet av studien.
- 11 (13 %) pasienter opplevde overfølsomhetsreaksjoner, og av disse hadde 4 pasienter nøytraliserende antistoffer. Av de ADA-negative pasientene opplevde 7/85 (8 %) en overfølsomhetsreaksjon.

Tilstedeværelsen av ADA ser ikke ut til å korrelere med forekomsten av overfølsomhetsreaksjoner. SAA-nivå ble ikke påvirket hos aktuelle ADA-positive pasienter ettersom de opprettholdt SAA-nivå $\geq 0,1$ E/ml på alle tilgjengelige 48- og 72-timers tidspunkter under forløp 1. Det ble ikke observert noen innvirkning på farmakokinetikken til Enrylaze, og ADA-status ble ikke funnet å være en signifikant faktor i populasjonsfarmakokinetisk analyse.

Pediatrisk populasjon

Flertallet av pasientene i studie JZP458-201 var barn < 18 år, 197/228 (86 %), og derfor er en sammenligning av frekvens og alvorlighetsgrad ved bivirkninger mot andre aldersgrupper ikke hensiktsmessig.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er ikke rapportert noen tilfeller av Enrylaze-overdosering med kliniske symptomer, og det finnes ingen spesifikk motgift. Behandlingen er symptomatisk og støttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Andre antineoplastiske midler ATC-kode: L01XX02

Virkningsmekanisme

Asparaginase er et enzym som katalyserer omdannelsen av aminosyren L-asparagin til L-asparaginsyre og ammoniakk. Den farmakologiske effekten av Enrylaze er basert på dreping av leukemiceller på grunn av utarming av plasmaasparagin. Leukemiske celler med lavt uttrykk av asparaginsyntetase har redusert evne til å syntetisere asparagin og er derfor avhengig av en eksogen kilde til asparagin for å overleve.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten og sikkerheten til Enrylaze ble bestemt i de kliniske studiene, en åpen, todelt, multi-kohort, multi-senter, kjemoterapi studie med flere legemidler som behandlet 228 voksne og pediatriske pasienter med ALL eller LBL som utviklet overfølsomhet overfor en langtidsvirkende *E. coli*-derivert asparaginase. Medianalderen til pasientene var 10 år (intervall 1 til 25 år).

Tidligere langtidsvirkende *E. coli*-derivert asparaginasebehandling inkluderte pegaspargase hos alle pasienter bortsett fra én, som fikk annen type *E. coli*-derivert asparaginase. I studie JZP458-201 opplevde 190 (83 %) pasienter en overfølsomhet (grad ≥ 3) overfor langtidsvirkende *E. coli*-derivert asparaginase, 15 (7 %) pasienter opplevde stille inaktivering, og 23 (10 %) pasienter opplevde en allergisk reaksjon med inaktivering. Antall behandlinger med Enrylaze varierte fra 1 til 15.

Pasientene fikk 6 doser Enrylaze, enten intramuskulært ved 25 mg/m² eller 37,5 mg/m² tre ganger i uken (mandag/onsdag/fredag), eller 25 mg/m² mandag og onsdag, deretter 50 mg/m² fredag ved intravenøs infusjon eller en intramuskulær injeksjon som erstatning for hver dose *E. coli*-derivert asparaginase som gjensto på pasientens behandlingsplan.

Bestemmelsen av effekt var basert på en påvisning av at laveste nivå av asparaginaseaktivitet i serum (NSAA) $\geq 0,1$ E/ml ble oppnådd og vedlikeholdt. Bunnivå av asparaginaseaktivitet i serum $\geq 0,1$ E/ml har vist seg å korrelere med en asparaginmangel som forutsier klinisk effekt (se pkt. 5.2).

Observert NSAA-nivå for indikerte doseringsplaner under de kliniske studiene er presentert i tabell 2.

Tabell 2: Observert NSAA-nivå $\geq 0,1$ E/ml under de kliniske studiene

Tidspunkt	Intramuskulært 25 (MO)/ 50 (F) mg/m ²	Intravenøst 25 (MO)/ 50 (F) mg/m ²
Siste 48 timer	95,9 % [90,4 %; 100,0 %]	89,8 % [82,1 %; 97,5 %]
Siste 72 timer	89,8 % [81,3 %; 98,3 %]	40,0 % [26,4 %; 53,6 %]

MO = mandag, onsdag

MOF = mandag, onsdag, fredag

De andre anbefalte doseringsplanene er basert på interpolasjon fra farmakokinetikk (PK) og responsrater observert med de svært like undersøkte regimene.

Pediatrisk populasjon

Det forventes ingen klinisk signifikant forskjell i sannsynlighet for å oppnå en terapeutisk NSAA $\geq 0,1$ E/ml basert på alder (1 måned til 39 år) etter de foreslåtte doseringsregimene basert på kroppsoverflateareal (BSA).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken (PK) til Enrylaze ble bestemt basert på asparaginaseaktivitet i serum (SAA). Pasientene fikk 6 doser av Enrylaze i ulike doser intramuskulært mandag, onsdag og fredag eller

25 mg/m² administrert intramuskulært eller intravenøst mandag og onsdag og 50 mg/m² på fredag som erstatning for hver dose langtidsvirkende *E. coli*-derivert asparaginase som gjensto på den opprinnelige behandlingsplanen. Maksimal SAA (C_{max}) for rekombinant krisantaspase og område under SAA-tidskurven (AUC) øker omtrent proporsjonalt over et doseområde fra 12,5 til 50 mg/m². Bunnivået av SAA ved 48 timer (C_{trough, 48}) eller 72 timer (C_{trough, 72}) etter siste dose for rekombinant krisantaspase er oppsummert i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetiske parametere for Enrylaze basert på SAA

PK-parameter ^a	Gjennomsnitt (95 % KI) etter siste dose			
	25/25/50 mg/m ² mandag, onsdag, fredag		25/25/50 mg/m ² mandag, onsdag, fredag	
	Intramuskulært		Intravenøst	
C _{trough, 48} (E/ml)	N = 49	0,66 (0,54–0,77)	N = 59	0,25 (0,20–0,29)
C _{trough, 72} (E/ml)	N = 49	0,47 (0,35–0,59)	N = 50	0,10 (0,07–0,13)

^a: C_{trough, 48}: bunnivået av SAA ved 48 timer etter siste 25 mg/m²-dose i syklus 1; C_{trough, 72}: bunnivået av SAA ved 72 timer etter siste 50 mg/m²-dose i syklus 1.

Absorpsjon

Median T_{max} for rekombinant krisantaspase er 16 timer etter intramuskulær administrering.

Gjennomsnittlig absolutt biotilgjengelighet for intramuskulær administrering er 38 %.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering er det geometriske gjennomsnittlige (% CV) distribusjonsvolumet av rekombinant krisantaspase 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformasjon

Rekombinant krisantaspase forventes å bli metabolisert til små peptider via katabolske veier.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrering er geometrisk gjennomsnittlig (% CV) clearance av rekombinant krisantaspase 0,14 l/time/m² (20 %).

Den geometriske gjennomsnittlige halveringstiden (% CV) er 8,6 timer (13 %) etter intravenøs administrasjon og 18,8 timer (11 %) etter intramuskulær administrasjon.

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det er ikke utført noen egen studie på nedsatt nyre- eller leverfunksjon med Enrylaze.

Under behandling er dosejustering ikke nødvendig for pasienter med total bilirubin ≤ 3 ganger øvre normalgrense. Det er begrensede data på Enrylaze hos pasienter med total bilirubin > 3 ganger til ≤ 10 ganger ULN.

Dosejustering er ikke nødvendig for pasienter med eksisterende mild eller moderat nedsatt leverfunksjon (total bilirubin > 1 til 3 ganger ULN eller ASAT > enn ULN). Det er utilstrekkelige data fra pasienter med eksisterende alvorlig nedsatt leverfunksjon til å støtte en doseanbefaling. Det er utilstrekkelige data fra pasienter med mild, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon til å støtte en doseanbefaling.

Alder, vekt, kroppsoverflateareal og kjønn

Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i farmakokinetikken til Enrylaze basert på vekt (9 til 131 kg) eller kjønn (n = 138 menn; n = 88 kvinner) etter at dosen ble justert etter kroppsoverflateareal (BSA).

Distribusjonsvolumet og clearance av rekombinant krisantaspase øker med økende BSA (0,44 til 2,53 m²).

Alder påvirker absorpsjonshastighetskonstanten, og yngre personer har høyere absorpsjonshastighetskonstantverdi, noe som fører til tidligere T_{max}.

Etnisitet

Mørkhudete eller afroamerikanske pasienter (n = 24) hadde 25 % lavere clearance, noe som kan øke SAA-eksponeringen sammenlignet med gjennomsnittet av befolkningen (n = 226). Ingen dosejustering er nødvendig hos den afroamerikanske populasjonen. Det var ingen klinisk signifikante forskjeller i clearance mellom latinamerikanske (n = 73) og ikke-latinamerikanske (n = 139) pasienter.

Nøytraliserende antistoffer

Som med andre asparaginasepreparater har man sett utvikling av spesifikke nøytraliserende antistoffer ved gjentatt dosering.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I en studie ble rekombinant krisantaspase administrert intravenøst til grupper av rotter i opptil 14 påfølgende dager. Bivirkninger som var typiske for asparaginase, ble observert hos naive dyr ved eksponeringer som var mer enn 3,6 ganger høyere enn den maksimale humane eksponering.

Det er ikke utført studier av karsinogenitet, mutagenitet og reproduksjonstoksisitet med Enrylaze.

I embryoføtale utviklingsstudier på rotte og kanin ga L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi* maternell toksisitet, økt resorpsjon, postimplantasjonstap, embryoføtal toksisitet og/eller grove abnormiteter ved eksponeringer som var lavere enn de som ble observert klinisk (eksponeringsmarginer < 1).

I fertilitets- og pre- og postnatale utviklingsstudier på rotte med L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi* var det ingen bivirkninger på fertilitet eller utvikling, men eksponeringene var lavere enn de som ble observert klinisk (eksponeringsmarginer < 1).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Trehalosedihydrat

Natriumklorid

Natriumhydroksid (til pH-justering)

Dinatriumfosfat
Natriumdihydrogenfosfatmonohydrat
Polysorbat 80
Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn dem som er nevnt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Dette inkluderer infusjon av andre legemidler ved bruk av samme infusjonsslange som Enrylaze.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

4 år

Stabilitetsdata under bruk

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør produktet brukes umiddelbart, med mindre metoden for åpning/fortynning utelukker risikoen for mikrobiell kontaminering. Hvis den ikke brukes umiddelbart, er oppbevaringstider og -betingelser under bruk brukerens ansvar.

Intramuskulær tilberedning

For intramuskulære preparater i en polypropylensprøyte har kjemisk og fysisk stabilitet under bruk blitt påvist i opptil 8 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Intravenøs tilberedning

For intravenøse preparater i en polypropylensprøyte har kjemisk og fysisk stabilitet under bruk blitt påvist i opptil 12 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevaringstiden starter fra opptrekking av det nødvendige volumet fra uåpnede hetteglass. Oppbevaringstiden i den indre forede intravenøse posen med polyetylen inkluderer administrasjonstiden på to timer (se pkt. 6.6).

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i oppreist stilling.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

2 ml type 1-hetteglass av klart borosilikatglass forseglet med en halobutylgummipropp og aluminiumsforsegling og et fiolett plastlokk.

Pakningsstørrelser: 3 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler

Kompatibilitet er påvist i følgende materialer. Ingen andre materialer er studert.

- Sprøyter laget av polypropylen
- Intravenøse infusjonssett laget av PVC, polyolefin, polyamid og etylenvinylacetat

Instruksjoner for tilberedning

- Bestem doseringen og antall hetteglass med Enrylaze basert på den enkelte pasients BSA som beskrevet i pkt. 4.2. En full dose kan kreve mer enn ett hetteglass.
- Ta ut det aktuelle antallet hetteglass med Enrylaze fra kjøleskapet.
 - Ikke rist hetteglassene.
 - Hvert hetteglass skal inspiseres for partikler. Hvis det observeres partikler og/eller væsken i hetteglasset ikke er klar, må hetteglasset ikke brukes.
- Trekk det nødvendige volumet av Enrylaze opp i en sprøyte.

Påfølgende trinn for tilberedning av intravenøs infusjon

- Den tilberedte dosen av Enrylaze i sprøyten skal fortynnes ytterligere i en infusjonspose som inneholder 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning.
- Den tilberedte intravenøse infusjonsdosen skal være en klar væske fri for visuelle partikler.
 - Hvis det observeres partikler i den tilberedte intravenøse infusjonsdosen, må oppløsningen ikke brukes.
 - Den angitte oppbevaringstiden starter ved opptrekking av det nødvendige volumet fra hetteglasset (se pkt. 6.3).
 - Oppbevaringstiden på 12 eller 24 timer inkluderer den anbefalte infusjonstiden på to timer.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1747/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 15. september 2023

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER
ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG
BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG
EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

AGC Biologics, Inc. (juridisk navn CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
København DK-2860
Danmark

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko-profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
recombinant crisantaspase

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml oppløsning av 10 mg rekombinant krisantaspase.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Trehalosedihydrat, natriumklorid, natriumhydroksid (til pH-justering), dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning
3 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til intravenøs eller intramuskulær bruk.
Skal ikke ristes.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**8. UTLØPSDATO**

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Oppbevares i oppreist stilling.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/23/1747/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injeksjon/infusjon
recombinant crisantaspase
i.v. eller i.m. i.v./i.m.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning rekombinant krisantaspase (recombinant crisantaspase)

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Enrylaze er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Enrylaze
3. Hvordan Enrylaze gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan Enrylaze oppbevares
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Enrylaze er og hva det brukes mot

Enrylaze inneholder virkestoffet rekombinant krisantaspase. Det er et legemiddel som brukes sammen med andre legemidler til å behandle akutt lymfatisk leukemi (ALL) og lymfoblastisk lymfom (LBL). Enrylaze kan gis til pasienter som er eldre enn 1 måned.

Enrylaze inneholder et protein som er fremstilt i laboratoriet ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi. Dette proteinet virker ved å redusere mengden av et protein kalt asparagin. Dette proteinet trengs av ALL- og LBL-kreftcellene for å overleve.

2. Hva du må vite før du får Enrylaze

Du bør ikke få Enrylaze:

- dersom du får en alvorlig allergisk reaksjon overfor Enrylaze.
- dersom du får en allergisk reaksjon overfor noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du for tiden har alvorlig pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).
- dersom du har hatt alvorlig pankreatitt etter å ha blitt behandlet med asparaginase.
- dersom du har hatt alvorlige blodpropper etter å ha blitt behandlet med asparaginase.
- dersom du har hatt alvorlige blødninger etter å ha blitt behandlet med asparaginase.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du får Enrylaze.

Følgende problemer kan oppstå under behandling med Enrylaze:

- alvorlige allergiske reaksjoner som kan være livstruende. Sykehuset vil sørge for at de er

- forberedt på å håndtere eventuelle allergiske reaksjoner som kan oppstå under behandlingen.
- betennelse i bukspyttkjertelen. Ubehag eller smerter i mage- eller ryggområdet kan være et tegn på pankreatitt og bør rapporteres til legen din umiddelbart.
- endringer i kroppens evne til å kontrollere blodsukknivået. Legen din bør overvåke glukosenivået ditt under behandling og gi insulin om nødvendig.
- uvanlige blødninger eller blodpropper. Hvis en av disse hendelsene inntreffer, vil behandlingen bli satt på pause av legen din til de er løst.
- problemer med leveren din. Legen din vil overvåke om du får problemer med leveren, og behandle deg ved behov.
- toksisitet i sentralnervesystemet, som krampeanfall og nedsatt nevrologisk funksjon. Også tilfeller av posterior reversibelt encefalopatisyndrom (preget av hodepine, forvirring, anfall og synstap) kan kreve blodtrykkssenkende legemidler og i tilfelle krampeanfall: behandling med antiepileptiske legemidler.

Overvåking under behandling med Enrylaze

Du vil bli overvåket under og etter behandling med Enrylaze, med tanke på:

- allergiske reaksjoner
- funksjonen til bukspyttkjertelen og leveren
- blodsukknivå

Andre legemidler og Enrylaze

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Ikke minst bør du informere lege eller apotek dersom du har fått eller får:

- metotreksat eller cytarabin, som brukes i kreftbehandling. Bruk av disse legemidlene rett før Enrylaze kan øke effekten.
- vinkristin, som brukes i kreftbehandling. Bruk av vinkristin sammen med Enrylaze kan øke toksisiteten til vinkristin.
- glukokortikoider, brukt som betennelsesdempende legemiddel. Bruk av disse legemidlene umiddelbart før Enrylaze kan øke dannelsen av blodpropper.

Graviditet

Enrylaze bør ikke brukes under graviditet, og kvinner bør kontrollere at de ikke er gravide før behandlingen starter. Snakk med lege eller apotek før du får dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid.

Amming

Du bør ikke amme under behandling og i to uker etter behandling med Enrylaze, da det kan være en risiko for barnet som ammes.

Familieplanlegging

Både menn og kvinner bør bruke en form for prevensjon og unngå å bli gravide under behandling med Enrylaze og i 3 måneder etter at de sist fikk Enrylaze. Hormonelle prevensjonsmidler anbefales ikke til kvinner når de behandles med Enrylaze.

Kvinner bør gjennomgå graviditetstesting før behandlingsstart.

Kjøring og bruk av maskiner

Enrylaze kan føre til at du føler deg kvalm og får hodepine. Dette kan påvirke evnen din til å kjøre bil og bruke maskiner.

Enrylaze inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver doseenheter, og er så godt som «natriumfritt».

3. Hvordan Enrylaze gis

Legen din vil avgjøre hvilken dose du skal få, og om den skal gis til deg som en infusjon i blodårene eller en injeksjon i muskelen. Du kan også få andre legemidler før du begynner å få Enrylaze, som paracetamol, H1- og H2-blokkere.

Dosen og måten den gis på, kan variere avhengig av din spesifikke tilstand, kroppsoverflateareal og respons på behandlingen.

Dersom du får Enrylaze i blodårene, vil dette bli gitt over en 2-timers periode. Dersom du får Enrylaze i en muskel, kan flere injeksjonssteder bli brukt.

Dersom du tror du har fått for mye Enrylaze

Kontakt lege eller helsepersonell umiddelbart dersom du er bekymret.

Dersom du tror du har glemt en dose Enrylaze

Kontakt lege eller helsepersonell umiddelbart dersom du er bekymret.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Hos pasienter behandlet med Enrylaze ble følgende bivirkninger rapportert.

Alvorlige bivirkninger

Kontakt lege umiddelbart dersom du får:

Symptomer på en alvorlig allergisk reaksjon, inkludert hevelse i ansiktet, kortpustethet, høysnuelignende symptomer, utslett, frysninger, hvesing, rødming, oppkast, høyt eller lavt blodtrykk. I alvorlige tilfeller kan anafylaksi (en plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, ørhet, rask hjerterytme, svette og tap av bevissthet) også forekomme.

Symptomer på blodpropp, inkludert i blodårene i lungene, som kan oppstå som plutselig kortpustethet, brystmerter eller opphosting av blod, og i blodårene i hjernen, som kan gi symptomer som svakhet/nummenhet, anfall, talevansker eller sterk hodepine.

Symptomer på pankreatitt, inkludert magesmerter, kvalme, oppkast, ryggmerter eller tap av matlyst.

Andre bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever noe av følgende:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- allergisk reaksjon, inkludert utslett, kløe og elveblest
- infeksjoner
- lavt nivå av røde blodlegemer (anemi)
- lavt nivå av blodplater (trombocytopeni)
- lavt nivå av hvite blodlegemer (reduert antall hvite blodlegemer)
- lavt nivå av nøytrofiler, en type hvite blodlegemer som bekjemper infeksjon (nøytropeni)
- lavt nivå av hvite blodlegemer (nøytrofiler) med feber på grunn av infeksjon (febril nøytropeni)
- lavt nivå av lymfocytter, en type hvite blodlegemer som bekjemper infeksjon (reduert antall lymfocytter)
- smerter i magen (abdominal smerte)
- diaré
- kvalme
- oppkast

- utmattelse (fatigue)
- feber (pyreksi)
- høyt blodsukkernivå (hyperglykemi)
- smerter i lemmer (smerter i ekstremiteter)
- vekttap (redusert vekt)
- hodepine
- nedsatt appetitt
- unormal leverfunksjonstest (økt transaminase, økt bilirubin i blod)
- redusert albuminnivå (et blodprotein) (hypoalbuminemi)
- angst
- blåmerker (kontusjon)

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- blodforgiftning (sepsis)
- plutselig, alvorlig allergisk reaksjon med pustevansker, hevelse, ørhet, rask hjerterytme, svette og tap av bevissthet (anafylaktisk reaksjon)
- hudutslett karakterisert med flate, misfargede flekker (makel) og hevede, røde nupper (papel) (makulopapulært utslett)
- hudutslett med rødhet og betennelse (erytematøst utslett)
- elveblest (urtikaria)
- kløende hud (pruritus)
- betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt)
- smerte på injeksjonsstedet
- reaksjon på injeksjonsstedet
- infusjonsrelaterte reaksjoner
- unormale blodkoagulasjonsfaktorer (forlenget aktivert partiell tromboplastintid, redusert antitrombin III, redusert fibrinogen i blod)
- unormal nyrefunksjon (økt kreatinin i blod)
- lavt blodsukkernivå (hypoglykemi)
- lavt blodtrykk (hypotensjon)
- blodpropp, inkludert i blodårene i lungene og hjernen
- irritabilitet
- svimmelhet

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos inntil 1 av 100 personer)

- blodpropp i en større hjernevene (superior sagittal sinustrombose)
- blodpropp i halsvenen (jugularvenetrombose)
- blodpropp i ekstremitetsvener (dyp venetrombose)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#)**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan Enrylaze oppbevares

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på emballasjen og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Uåpnede hetteglass oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i oppreist stilling. Skal ikke fryses. Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

Etter klargjøring av en dose i en sprøyte kan Enrylaze oppbevares i opptil 8 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Etter fortynning i en intravenøs pose kan Enrylaze oppbevares i opptil 12 timer ved romtemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Oppbevaringstiden begynner når oppløsningen er trukket opp fra de uåpnede hetteglassene.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler i oppløsningen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Enrylaze

- Virkestoff er rekombinant krisantaspase. Hvert hetteglass inneholder 10 mg rekombinant krisantaspase i 0,5 ml oppløsning.
- Andre innholdsstoffer er trehalosedihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2, «Enrylaze inneholder natrium»), natriumhydroksid (til pH-justering), dinatriumfosfat, natriumdihydrogenfosfatmonohydrat, polysorbat 80 og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Enrylaze ser ut og innholdet i pakningen

Enrylaze er en klar til svakt gul injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning, fri for partikler.

En eske inneholder 3 hetteglass, hver med 0,5 ml injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert:

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).