

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska innehåller 0,5 ml lösning av 10 mg rekombinant krisantaspas (recombinant crisantaspase)*

Aminosyrasekvensen är identisk med nativt L-asparaginas från *Erwinia chrysanthemi* (kallas även krisantaspas).

En analys av *in vitro*-aktivitet visade att 1 mg rekombinant krisantaspas ungefär motsvarar 1 000 E nativt krisantaspas, vilket överensstämmer med *in vivo*-jämförelser i kliniska prövningar. Exponeringar för serumasparaginasaktivitet (SAA) ($C_{\max}$, koncentration vid 48 timmar och 72 timmar samt AUC) har visats vara jämförbara för 25 mg/m² rekombinant krisantaspas och 25 000 E/m² nativt krisantaspas vid intravenös eller intramuskulär administrering till friska forskningspersoner.

*rekombinant *Erwinia chrysanthemi*-L-asparaginas producerat i *Pseudomonas fluorescens* med rekombinant DNA-teknik.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Injektions-/infusionsvätska, lösning.

Klar till opalskimrande, färglös till svagt gul lösning med pH-värde $7,0 \pm 0,5$ och osmolalitet 290-350 mosmol/kg.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enrylaze är avsett att ingå som komponent i en behandling med flera kemoterapiläkemedel, för behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoblastlymfom (LBL) hos vuxna och pediatrika patienter (1 månad och äldre) som utvecklat överkänslighet mot eller tyst inaktivering av *E. coli*-härlett asparaginas.

4.2 Dosering och administreringssätt

Enrylaze ska förskrivas och administreras av läkare och sjukvårdspersonal som har erfarenhet av användning av antineoplastiska läkemedel. Lämplig utrustning för återupplivning och läkemedel för att behandla anafylaxi ska finnas till hands när Enrylaze administreras.

Dosering

Rekommenderad dos av Enrylaze är:

- var 48:e timme
 - 25 mg/m² intramuskulärt eller intravenöst
- eller
- måndag/onsdag/fredag
 - 25 mg/m² intramuskulärt på måndag och onsdag och 50 mg/m² intramuskulärt på fredag, eller
 - 25 mg/m² intravenöst på måndag och onsdag och 50 mg/m² intramuskulärt på fredag, eller
 - 25 mg/m² intravenöst på måndag och onsdag och 50 mg/m² intravenöst på fredag

Rekommenderad premedicinering

Överväg att premedicinera patienter med paracetamol, en H1-receptorblockerare och en H2-receptorblockerare 30-60 minuter före administrering av Enrylaze när det ges intravenöst, för att minska risken för och allvarlighetsgraden av infusionsrelaterade reaktioner/överkänslighetsreaktioner.

Rekommenderad övervakning

Asparaginasaktiviteten kan variera mellan olika personer, därför rekommenderas övervakning av dalvärdet för SAA. Vid administrering var 48:e timme ska mätning av dalvärdet för SAA göras 48 timmar efter dosen. Vid dosering enligt schemat måndag/onsdag/fredag ska dalvärdet för SAA mätas 72 timmar efter fredagsdosen och före administrering av den efterföljande måndagsdosen. Doseringsschemat och administreringsvägen ska sedan anpassas individuellt (se avsnitt 4.4).

Behandlingen kan anpassas ytterligare enligt lokala behandlingsprotokoll.

Enrylaze-dosen administreras i mg/m² och inte i enheter/m² som för andra asparaginasberedningar. Enrylaze är inte utbytbar mot andra krisantaspasprodukter för att slutföra en behandlingscykel.

Särskilda populationer

Nedsatt leverfunktion

Dosjustering krävs inte för patienter som utvecklar totalt bilirubin ≤ 3 gånger övre normalgränsen (ULN) under behandlingen.

Enrylaze ska pausas om totalt bilirubin är > 3 gånger till ≤ 10 gånger ULN under behandlingen. Behandlingen kan återupptas när värdet återigen är normalt. Vid en allvarlig händelse (totalt bilirubin > 10 gånger ULN) ska behandlingen avbrytas och patienten inte behandlas på nytt (se avsnitt 4.4).

Dosjustering krävs inte för patienter med redan befintlig lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1 till 3 gånger ULN eller ASAT högre än ULN). Det finns inte tillräckliga data från patienter med redan befintlig gravt nedsatt leverfunktion för att kunna ge någon dosrekommendation.

Nedsatt njurfunktion

Det finns inte tillräckliga data från patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion för att kunna ge någon dosrekommendation.

Pediatrik population

Det krävs ingen dosjustering för pediatrika patienter.

Säkerhet och effekt för barn som är yngre än 1 månad har ännu inte fastställts.

Äldre

Det krävs ingen dosjustering för äldre patienter.

Administreringssätt

Enrylaze är avsett för intramuskulär och/eller intravenös användning.

För intramuskulär användning ska volymen av Enrylaze på varje enskilt injektionsställe begränsas till 2 ml för patienter med en kroppsytta (BSA) på $> 0,5 \text{ m}^2$. För patienter med BSA på $< 0,5 \text{ m}^2$ ska volymen begränsas till 1 ml. Om volymen som ska administreras är större än de nämnda gränsvärdena ska flera injektionsställen användas.

Vid intravenös infusion rekommenderas en administreringstid på 2 timmar.

Anvisningar om spädning av läkemedlet före intravenös administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Anamnes på allvarliga överkänslighetsreaktioner mot den aktiva substansen.
- Överkänslighet mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Allvarlig pankreatit.
- Anamnes på allvarlig pankreatit under tidigare asparaginasbehandling.
- Allvarlig trombos under tidigare asparaginasbehandling.
- Allvarliga blödningar under tidigare asparaginasbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Klinisk övervakning

Asparaginasaktivitet

SAA varierar avsevärt mellan patienter när behandlingen administreras intravenöst. Den optimala SAA-nivån är $\geq 0,1 \text{ E/ml}$; om den inte uppnås ska doseringsschemat anpassas individuellt. Om Enrylaze administreras intravenöst enligt schemat måndag/onsdag/fredag ska dalvärdet för SAA mätas 72 timmar efter fredagsdosen och före administreringen av den efterföljande måndagsdosen. Om SAA-nivåer på $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ inte uppnås ska administrering av intramuskulärt Enrylaze eller byte till ett doseringsintervall på 48 timmar (intravenöst eller intramuskulärt) övervägas. Om SAA-nivåerna övervakas med 48-timmarsintervaller efter intravenös administrering av Enrylaze och SAA-nivåer på $\geq 0,1 \text{ E/ml}$ inte uppnås ska intramuskulär administrering övervägas (se avsnitt 4.2).

Överkänslighetsreaktioner

Överkänslighetsreaktioner av grad 3 och 4 efter användning av Enrylaze har förekommit hos patienter under kliniska prövningar (se avsnitt 4.3 och 4.8). Överkänslighetsreaktioner kan förekomma oftare när behandlingen administreras intravenöst jämfört med när den administreras intramuskulärt.

Eftersom det finns en risk för allvarliga allergiska reaktioner ska utrustning för återupplivning och läkemedel för att behandla anafylaxi finnas till hands när Enrylaze administreras. Sätt ut behandlingen med Enrylaze hos patienter med allvarliga överkänslighetsreaktioner (se avsnitt 4.3).

Pankreatit

Pankreatit har rapporterats hos patienter som behandlats med Enrylaze i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8).

Patienter med symtom som överensstämmer med pankreatit ska utredas för fastställande av diagnos.

Behandlingen med Enrylaze ska sättas ut hos patienter som utvecklar nekrotiserande eller blödande pankreatit.

Vid förhöjda värden av lipas eller amylas på > 2 gånger ULN eller vid symtomatisk pankreatit ska uppehåll göras med Enrylaze tills ULN minskat och symtomen avklingat. När pankreatiten läkt ut kan behandlingen med Enrylaze återupptas.

Glukosintolerans

Fall av glukosintolerans har rapporterats hos patienter som fått Enrylaze i kliniska prövningar (se avsnitt 4.8). Glukosnivåerna hos patienterna ska övervakas vid baslinjen och regelbundet under behandlingen. Insulinbehandling ska vid behov administreras till patienter med hyperglykemi.

Koagulationssjukdomar

Trombotiska händelser och blödningshändelser, inklusive trombos i sinus sagittalis och lungemboli, har rapporterats med L-asparaginasbehandling. Enrylaze-behandlingen ska pausas vid en trombos eller blödning tills symtomen avklingat. Därefter kan behandlingen med Enrylaze återupptas.

Levertoxicitet

Kliniska prövningar har visat att behandling med Enrylaze kan orsaka levertoxicitet (se avsnitt 4.8).

Patienterna ska övervakas beträffande tecken och symtom på levertoxicitet. Bilirubin och transaminaser ska övervakas före behandlingen och när det krävs kliniskt även under behandlingen med Enrylaze. Vid allvarlig levertoxicitet måste behandlingen med Enrylaze sättas ut och stödjande vård ges.

Neurotoxicitet

Toxicitet i centrala nervsystemet, inklusive encefalopati, krampanfall och CNS-depression, samt posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) kan förekomma under behandling med asparaginas.

PRES kan i sällsynta fall förekomma under behandling med asparaginas. Detta syndrom kännetecknas av reversibla (från några dagar till månader) lesioner/ödem, främst i bakre delen av hjärnan, som kan ses med magnetisk resonanstomografi (MRT). Symtom på PRES innefattar huvudsakligen förhöjt blodtryck, krampanfall, huvudvärk, förändrat psykiskt tillstånd och akut synförlust (huvudsakligen kortikal blindhet eller homonym hemianopsi).

Det är oklart om PRES orsakas av asparaginas, samtidig behandling eller underliggande sjukdomar. PRES behandlas symtomatiskt, bland annat med åtgärder mot krampanfall. Det kan vara nödvändigt att avbryta behandlingen med eller sänka dosen av samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel. Expertråd bör inhämtas.

Preventivmedel

Preventivmedel ska användas under behandlingen och i 3 månader efter den sista dosen Enrylaze. Kvinnor ska också genomgå graviditetstest innan behandlingen med Enrylaze inleds. Eftersom en indirekt interaktion mellan orala preventivmedel och Enrylaze inte kan uteslutas ska fertila patienter använda effektiva icke-hormonella preventivmetoder under behandlingen (se avsnitt 4.6).

Natriuminnehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Allmänt

Risken för interaktioner med läkemedel vars farmakokinetik eller farmakodynamik påverkas av asparaginasinducerade förändringar av leverfunktionen eller plasmaproteinnivåerna ska beaktas vid

administrering av asparaginas. Asparaginas kan öka toxiciteten av andra läkemedel genom dess effekt på leverfunktionen.

Vinkristin

Administrering av asparaginas samtidigt med eller omedelbart före vinkristin kan vara förknippad med ökad toxicitet av vinkristin. Asparaginas hämmar leverclearance av vinkristin.

Metotrexat, cytarabin

Icke-kliniska data tyder på att föregående eller samtidig administrering av L-asparaginas minskar effekten av metotrexat och cytarabin. Administrering av L-asparaginas efter metotrexat eller cytarabin leder till en synergistisk effekt. Den kliniska effekten av sekvensberoende administrering av L-asparaginas på effekten av metotrexat och cytarabin är dock okänd.

Glukokortikoider

Administrering av asparaginas samtidigt med eller omedelbart före glukokortikoider (t.ex. prednison) kan förändra koagulationsparametrarna, till exempel minska fibrinogen- och antitrombin III-nivåerna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Män och kvinnor ska använda preventivmedel under behandling med kemoterapiläkemedel som innehåller Enrylaze. Eftersom det är okänt hur lång tid som måste förlöpa efter asparaginasbehandling innan det är säkert att bli gravid eller göra någon gravid ska en effektiv preventivmetod användas av män och kvinnor i minst 3 månader efter avslutad behandling. En indirekt interaktion mellan orala preventivmedel och Enrylaze kan inte uteslutas, varför fertila patienter ska använda effektiva icke-hormonella preventivmetoder under behandlingen (se avsnitt 4.4).

Graviditet

Det finns inga data om användningen av rekombinant krisantaspas i gravida kvinnor. Baserat på studier av L-asparaginas från *Erwinia chrysanthemi* i dräktiga djur kan rekombinant krisantaspas orsaka skada på embryo och foster om det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Fertila kvinnor ska genomgå graviditetstest innan behandlingen med Enrylaze inleds. Enrylaze ska användas under graviditet endast då tillståndet kräver att det är absolut nödvändigt att kvinnan behandlas och motiverar den potentiella risken för fostret. Om läkemedlet används under graviditet, eller om patienten blir gravid medan hon får Enrylaze, ska hon informeras om den potentiella risken för fostret.

Amning

Det är okänt om rekombinant krisantaspas utsöndras i bröstmjolk. Eftersom det finns en risk för allvarliga biverkningar hos spädbarn/barn som ammas ska mödrar rekommenderas att inte amma under behandling med Enrylaze och i två veckor efter den sista dosen.

Fertilitet

Det finns inga data om effekten av rekombinant krisantaspas på fertiliteten hos människa. I en studie av fertilitet och tidig embryonal utveckling hos råttor med *Erwinia chrysanthemi*-krisantaspas sågs ingen effekt på hon- eller handjurens fertilitet (exponeringsmarginaler för människa < 1) (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enrylaze har mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Denna effekt baseras på de biverkningar som kan förekomma under behandlingen (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Allvarliga biverkningar förekom hos 59 % av patienterna som fick Enrylaze i en klinisk prövning. De mest frekventa allvarliga biverkningarna var febril neutropeni (29 %), pyrexia (10 %), kräkningar (8 %), sepsis (7 %), överkänslighet mot läkemedlet (6 %), illamående (6 %) och pankreatit (5 %).

De vanligaste biverkningarna var anemi (52 %), kräkningar (49 %), trombocytopeni (42 %), neutropeni (41 %), illamående (38 %), febril neutropeni (32 %), utmattning (32 %), pyrexia (32 %), minskad aptit (29 %), förhöjt transaminas (29 %), buksmärta (27 %), minskat leukocytantal (27 %), huvudvärk (25 %), diarré (22 %) och minskat lymfocytantal (20 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar anges i tabell 1 indelat efter organsystem och frekvens. Frekvenserna som identifierats kommer från patienter (n = 228) som fått 6 doser Enrylaze tillsammans med flera kemoterapiläkemedel. Det är känt att vissa biverkningar som anges nedan, till exempel reaktioner som orsakas av benmärgssuppression och infektioner, är förknippade med behandling med flera kemoterapiläkemedel och huruvida Enrylaze är en bidragande orsak är oklart. I enskilda fall av biverkningar kan andra läkemedel i kemoterapin ha bidragit.

Frekvenserna definieras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupper presenteras biverkningarna efter minskande allvarlighetsgrad.

Tabell 1: Biverkningar hos patienter som fått Enrylaze tillsammans med flera kemoterapiläkemedel (studie JZP458-201)

Organsystem	Frekvens	Biverkning
Infektioner och infestationer	Vanliga	Sepsis
Blodet och lymfsystemet	Mycket vanliga	Anemi, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni
Immunsystemsjukdomar	Mycket vanliga	Läkemedelsöverkänslighet
	Vanliga	Anafylaktisk reaktion, överkänslighet
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Minskad aptit, hyperglykemi, hypoalbuminemi
	Vanliga	Hypertriglyceridemi, hypoglykemi, hyperammonemi
Psykiatriska sjukdomar	Mycket vanliga	Ångest/oro
	Vanliga	Irritabilitet
Centrala och perifera nervsystemet	Mycket vanliga	Huvudvärk
	Vanliga	Yrsel
	Mindre vanliga	Trombos i sinus sagittalis superior
Vaskulära sjukdomar	Vanliga	Hypotoni
	Mindre vanliga	Halsventrombos, djup ventrombos
Respiratoriska, torakala och mediastinala sjukdomar	Vanliga	Lungemboli
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Kräkningar, illamående, buksmärta, diarré
	Vanliga	Pankreatit
Sjukdomar i hud och subkutan vävnad	Vanliga	Makulopapulärt hudutslag, pruritus, hudutslag, urtikaria, erytematöst

		hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Smärta i extremitet
Allmänna sjukdomar och tillstånd på administreringsställe	Mycket vanliga	Utmattning, pyrexia
	Vanliga	Smärta vid injektionsstället, reaktion vid injektionsstället
Utredningar	Mycket vanliga	Förhöjda transaminaser, minskat leukocytantal, minskat lymfocytantal, viktnedgång, förhöjt bilirubin i blodet
	Vanliga	Förhöjt kreatinin i blodet, förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat fibrinogen i blodet, minskat antitrombin III
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Mycket vanliga	Kontusion
	Vanliga	Infusionsrelaterad reaktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Överkänslighet

Överkänslighetsreaktioner rapporterades som biverkningar i den kliniska Enrylaze-prövningen. Incidensen av läkemedelsöverkänslighet var 11 % och den var allvarlig hos 8 % av patienterna. Incidensen av anafylaktisk reaktion var 2 % och den var allvarlig hos samtliga patienter. Totalt sett rapporterades överkänslighetsreaktioner oftare hos patienter som fick Enrylaze intravenöst. Frekvensen av överkänslighetsreaktioner som ledde till behandlingsutsättning var 10 % (se avsnitt 4.4).

Pankreatit

Fall av pankreatit, inklusive livshotande fall, har rapporterats i den kliniska Enrylaze-prövningen. Incidensen av pankreatit var 7 %, incidensen av allvarliga fall av pankreatit var 5 % och incidensen av livshotande pankreatit var 1 %. En patient utvecklade pankreatisk pseudocysta efter akut pankreatit, som försvann utan följsjukdomar. Frekvensen av pankreatit som ledde till behandlingsutsättning i studie JZP458-201 var 5 % (se avsnitt 4.4).

Vuxna och andra särskilda populationer

Även om säkerhetsprofilen för vuxna över 25 år inte har studerats har vissa biverkningar som levertoxicitet, trombos och pankreatit rapporterats oftare hos patienter med akut lymfatisk leukemi som får andra asparaginaser än hos pediatrika patienter.

Immunogenicitet

Det har rapporterats att det inte finns någon eller endast svag korsreaktivitet mellan krisantaspas och annat *E. coli*-härlett asparaginas.

Som med alla terapeutiska proteiner finns en risk för immunogenicitet. Immunogenicitetsanalyser är i hög grad beroende av analysens sensitivitet och specificitet och kan påverkas av flera faktorer såsom analysmetod, provhantering, tidpunkt för provtagning, samtidig behandling och underliggande sjukdomar. Därför kan en jämförelse av incidensen av antikroppar mot Enrylaze med incidensen av antikroppar mot andra läkemedel vara missvisande.

Analys av patienter som fick Enrylaze genom antingen intramuskulär injektion (n = 167) eller intravenös infusion (n = 61) visade att 116 av 228 (51 %) patienter var bekräftat positiva för läkemedelsantikroppar (ADA) mot Enrylaze, varav 8 (7 %) var ADA-positiva före dos 1.

Totalt 23 (20 %) patienter med ADA fick överkänslighetsreaktioner. Av dessa hade 6 (5 %) neutraliserande antikroppar. Av de ADA-negativa patienterna fick 7/112 (6 %) en överkänslighetsreaktion.

Under behandlingens gång blev 73 (63 %) patienter ADA-negativa minst en gång.

Intravenös infusion

- Totalt 34 (56 %) patienter konstaterades vara ADA-positiva.
- 1 patient var ADA-positiv före dos 1.
- 33 patienter utvecklade ADA mot Enrylaze efter administrering av Enrylaze. 18 av dessa patienter blev därefter ADA-negativa minst en gång under studien.
- 12 (35 %) fick överkänslighetsreaktioner under studien och 2 av dessa patienter hade neutraliserande antikroppar. Av de ADA-negativa patienterna fick 4/27 (15 %) en överkänslighetsreaktion.

Intramuskulär injektion

- Totalt 82 (49 %) patienter konstaterades vara ADA-positiva.
- 7 patienter var ADA-positiva före dos 1.
- 75 patienter utvecklade ADA mot Enrylaze efter administrering av Enrylaze. 55 av dessa patienter blev därefter ADA-negativa minst en gång under studien.
- 11 (13 %) patienter fick överkänslighetsreaktioner och 4 av dessa patienter hade neutraliserande antikroppar. Av de ADA-negativa patienterna fick 7/85 (8 %) en överkänslighetsreaktion.

Förekomsten av ADA verkar inte ha något samband med förekomsten av överkänslighetsreaktioner. SAA-nivåerna påverkades inte hos tillämpliga ADA-positiva patienter eftersom de bibehöll SAA-nivåerna på $\geq 0,1$ E/ml vid alla tillgängliga 48- och 72-timmarstidpunkter under behandlingsomgång 1. Ingen påverkan på farmakokinetiken för Enrylaze observerades och ADA-status befanns inte vara en signifikant faktor vid populationsfarmakokinetisk analys.

Pediatrisk population

Majoriteten, 197/228 (86 %), av patienterna i studie JZP458-201 var barn i åldern < 18 år och därför är någon jämförelse med biverkningarnas frekvens och allvarlighetsgrad i andra åldersgrupper inte lämplig.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Inga fall av Enrylaze-överdos med kliniska symtom har rapporterats och det finns ingen specifik antidot. Behandlingen är symtomatisk och stödjande.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Övriga antineoplastiska medel ATC-kod: L01XX02.

Verkningsmekanism

Asparaginas är ett enzym som katalyserar omvandlingen av aminosyran L-asparagin till L-asparaginsyra och ammoniak. Den farmakologiska effekten av Enrylaze baseras på att frånvaro av

asparagin i plasma leder till att leukemiceller dör. Leukemiceller med lågt uttryck av asparaginsyntetas har begränsad förmåga att syntetisera asparagin och är därför beroende av en exogen asparaginkälla för sin överlevnad.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekten och säkerheten för Enrylaze fastställdes i en klinisk prövning, en öppen, tvådelad multicenterprövning med flera kohorter där flera kemoterapiläkemedel användes och där 228 vuxna och pediatrika patienter med ALL eller LBL, vilka utvecklat överkänslighet mot långverkande *E. coli*-härlett asparaginas, behandlades. Medianåldern för patienterna var 10 år (intervall 1 till 25 år).

Tidigare behandling med långverkande *E. coli*-härlett asparaginas innefattade pegaspargas för alla patienter utom en som fick en annan typ av *E. coli*-härlett asparaginas. I studie JZP458-201 blev 190 (83 %) patienter överkänsliga (grad ≥ 3) mot långverkande *E. coli*-härlett asparaginas, hos 15 (7 %) patienter observerades tyst inaktivering och 23 (10 %) patienter fick en allergisk reaktion med inaktivering. Antalet behandlingsomgångar med Enrylaze varierade mellan 1 och 15.

Patienterna fick 6 doser Enrylaze, antingen intramuskulärt med 25 mg/m² eller 37,5 mg/m² tre gånger per vecka (måndag/onsdag/fredag) eller 25 mg/m² på måndag och onsdag och sedan 50 mg/m² på fredag genom intravenös infusion eller intramuskulär injektion som ersättning för varje dos av *E. coli*-härlett asparaginas som återstod i patientens behandlingsplan.

Effekten fastställdes baserat på påvisande av en uppnådd och bibehållen lägsta serumasparaginasaktivitet (NSAA) på $\geq 0,1$ E/ml. Dalvärde för asparaginasaktivitet i serum på $\geq 0,1$ E/ml har visats korrelera med asparagintarmning vilket predikerar klinisk effekt (se avsnitt 5.2).

Observerade NSAA-nivåer under de kliniska prövningarna för angivna doseringsscheman anges i tabell 2.

Tabell 2: Observerade NSAA-nivåer på $\geq 0,1$ E/ml under de kliniska prövningarna

Tidpunkt	Intramuskulärt 25 (MO)/ 50 (F) mg/m ²	Intravenöst 25 (MO)/ 50 (F) mg/m ²
Senaste 48 timmarna	95,9 % [90,4 %, 100,0 %]	89,8 % [82,1 %, 97,5 %]
Senaste 72 timmarna	89,8 % [81,3 %, 98,3 %]	40,0 % [26,4 %, 53,6 %]

MO = måndag, onsdag

MOF = måndag, onsdag, fredag

Övriga rekommenderade doseringsscheman är baserade på interpolering från farmakokinetik (PK) och svarsfrekvens som observerats med undersökta regimer av mycket liknande slag.

Pediatrik population

Ingen kliniskt signifikant skillnad förväntas för sannolikheten för att uppnå en terapeutisk NSAA på $\geq 0,1$ E/ml baserat på ålder (1 månad till 39 år) när de föreslagna doseringsregimerna som baseras på kroppsytta (BSA) följs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

PK för Enrylaze fastställdes baserat på SAA. Patienterna fick 6 doser Enrylaze i olika doser intramuskulärt på måndag, onsdag och fredag eller 25 mg/m² administrerat intramuskulärt eller intravenöst på måndag och onsdag och 50 mg/m² på fredag som en ersättning för varje dos av

långverkande *E. coli*-härlett asparaginas som återstod i deras ursprungliga behandlingsplan. Maximal SAA ($C_{\max}$) och arean under SAA-tidkurvan (AUC) för rekombinant krisantaspas ökar ungefärligt proportionellt över ett dosintervall från 12,5 till 50 mg/m². Dalvärdet för SAA vid 48 timmar ($C_{\text{trough},48}$) eller 72 timmar ($C_{\text{trough},72}$) efter den sista dosen för rekombinant krisantaspas sammanfattas i tabell 3.

Tabell 3: Farmakokinetikparametrar för Enrylaze baserat på SAA

PK-parameter ^a	Medelvärde (95 % KI) efter sista dos			
	25/25/50 mg/m ² måndag, onsdag, fredag		25/25/50 mg/m ² måndag, onsdag, fredag	
	Intramuskulärt		Intravenöst	
$C_{\text{through},48}$ (E/ml)	N = 49	0,66 (0,54-0,77)	N = 59	0,25 (0,20-0,29)
$C_{\text{trough},72}$ (E/ml)	N = 49	0,47 (0,35-0,59)	N = 50	0,10 (0,07-0,13)

^a: $C_{\text{through},48}$: Dalvärde för SAA 48 timmar efter den sista 25 mg/m²-dosen i cykel 1; $C_{\text{trough},72}$: dalvärde för SAA 72 timmar efter den sista 50 mg/m²-dosen i cykel 1.

Absorption

Medianvärdet för $T_{\max}$ för rekombinant krisantaspas är 16 timmar efter intramuskulär administrering. Den genomsnittliga absoluta biotillgängligheten vid intramuskulär administrering är 38 %.

Distribution

Efter intravenös administrering är den geometriska genomsnittliga (%CV) distributionsvolymen för rekombinant krisantaspas 1,75 l/m² (14 %).

Metabolism

Rekombinant krisantaspas förväntas metaboliseras till små peptider genom katabola vägar.

Eliminering

Efter intravenös administrering är den geometriska genomsnittliga (%CV) clearance för rekombinant krisantaspas 0,14 l/timme/m² (20 %).

Den geometriska genomsnittliga (%CV) halveringstiden är 8,6 timmar (13 %) efter intravenös administrering och 18,8 timmar (11 %) efter intramuskulär administrering.

Särskilda populationer

Nedsatt njur- och leverfunktion

Ingen specifik studie av nedsatt njur- eller leverfunktion vid behandling med Enrylaze har utförts.

Under behandling krävs ingen dosjustering för patienter med totalt bilirubin på ≤ 3 gånger övre normalgränsen. Det finns begränsade data med Enrylaze hos patienter med totalt bilirubin på > 3 gånger till ≤ 10 gånger ULN.

Dosjustering krävs inte för patienter med redan befintlig lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (totalt bilirubin > 1 till 3 gånger ULN eller ASAT $> \text{ULN}$). Det finns inte tillräckliga data från patienter med redan befintlig gravt nedsatt leverfunktion för att kunna ge någon dosrekommendation. Det finns inte tillräckliga data från patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion för att kunna ge någon dosrekommendation.

Ålder, vikt, kroppsytta och kön

Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i farmakokinetiken för Enrylaze baserat på vikt (9 till 131 kg) eller kön (n = 138 män, n = 88 kvinnor) när dosen hade justerats efter kroppsytan (BSA).

Distributionsvolym och clearance för rekombinant krisantaspas ökar med ökande BSA (0,44 till 2,53 m²).

Ålder påverkar absorptionshastighetskonstanten och yngre forskningspersoner har ett högre värde på absorptionshastighetskonstanten, vilket leder till tidigare T_{max}.

Etnicitet

Svarta eller afroamerikanska patienter (n = 24) hade 25 % lägre clearance vilket kan öka SAA-exponeringen jämfört med populationsgenomsnittet (n = 226). Det krävs ingen dosjustering för den afroamerikanska populationen. Det fanns inga kliniskt signifikanta skillnader i clearance mellan latinamerikanska (n = 73) och icke-latinamerikanska (n = 139) patienter.

Neutraliserande antikroppar

Som med andra asparaginasberedningar identifierades utveckling av specifika neutraliserande antikroppar vid upprepad dosering.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I en studie administrerades rekombinant krisantaspas intravenöst till grupper av råttor i upp till 14 dagar i följd. Biverkningar hos naiva djur, som var typiska för asparaginas, observerades vid exponeringar högre än 3,6 gånger den högsta exponeringen hos människa.

Studier av karcinogenicitet, mutagenicitet och reproduktionstoxicitet har inte utförts med Enrylaze.

I studier av embryofetal utveckling hos råtta och kanin producerade *Erwinia chrysanthemi*-L-asparaginas maternell toxicitet, ökade resorptioner, postimplantationsförlust, embryofetal toxicitet och/eller grava missbildningar vid exponeringar som var lägre än de som observeras kliniskt (exponeringsmarginaler < 1).

I studier av fertilitet och pre- och postnatal utveckling hos råtta med *Erwinia chrysanthemi*-L-asparaginas sågs inga biverkningar på fertilitet eller utveckling men exponeringarna var lägre än de som observeras kliniskt (exponeringsmarginaler < 1).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Trehalosdihydrat
Natriumklorid
Natriumhydroxid (för pH-justering)
Dinatriumfosfat
Natriumdivätefosfatmonohydrat
Polysorbat 80
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6. Detta inkluderar infusion av andra läkemedel med samma infusions slang som Enrylaze.

6.3 Hållbarhet

Öppnad injektionsflaska

4 år.

Stabilitet vid användning

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart såvida inte metoden för öppnande/spädning utesluter risken för mikrobiell kontaminering. Om produkten inte används omedelbart är förvaringstider och förvaringsförhållanden vid användning användarens ansvar.

Intramuskulär beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för intramuskulära beredningar i en polypropenspruta har påvisats i upp till 8 timmar vid rumstemperatur (15 °C-25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C).

Intravenös beredning

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning för intravenösa beredningar har påvisats i upp till 12 timmar vid rumstemperatur (15 °C-25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvaringstiden räknas från att den önskade volymen dras upp ur den öppnade injektionsflaskan. Förvaringstiden i den intravenösa påsen med ett inre polyetenlager inkluderar den 2 timmar långa administreringstiden (se avsnitt 6.6).

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) i stående position.

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska om 2 ml av klart typ 1-borosilikatglas, förseglad med en halobutylgummipropp och övre försegling av aluminium och ett violett plastlock.

Förpackningsstorlek: 3 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Försiktighetsåtgärder

Kompatibilitet har påvisats för följande material. Inga andra material har studerats.

- Sprutor tillverkade av polypropen.
- Intravenösa infusionsset tillverkade av PVC, polyolefin, polyamid och etylenvinylacetat.

Beredningsanvisningar

- Fastställ doseringen och antalet injektionsflaskor med Enrylaze baserat på den individuella patientens kroppsytta såsom beskrivs i avsnitt 4.2. Mer än en injektionsflaska kan krävas för en full dos.
- Ta ut lämpligt antal injektionsflaskor med Enrylaze ur kylskåpet.
 - Skaka inte injektionsflaskaorna.
 - Varje injektionsflaska ska inspekteras beträffande partiklar. Om partiklar observeras och/eller vätskan i injektionsflaskan inte är klar får injektionsflaskan inte användas.

- Dra upp önskad volym Enrylaze i en spruta.

Efterföljande steg för beredning av intravenös infusion

- Den beredda dosen Enrylaze i sprutan ska spädas ytterligare i en infusionspåse som innehåller 100 ml natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvätska, lösning.
- Den beredda dosen för intravenös infusion ska vara en klar vätska fri från synliga partiklar.
 - Om partiklar observeras i den beredda dosen för intravenös infusion får lösningen inte användas.
 - Den angivna förvaringstiden räknas från att den önskade volymen dras upp ur injektionsflaskan (se avsnitt 6.3).
 - Förvaringstiden på 12 eller 24 timmar inkluderar den rekommenderade infusionstiden på 2 timmar.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1747/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 15 september 2023

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT
URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE
OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR
FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH
EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

AGC Biologics, Inc. (registrerat namn CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Søborg
Copenhagen DK-2860
Danmark

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning
recombinant crisantaspase

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 0,5 ml lösning av 10 mg rekombinant krisantaspas.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Trehalosdihydrat, natriumklorid, natriumhydroxid (för pH-justerings), dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektions-/infusionsvätska, lösning
3 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
För intravenös eller intramuskulär användning.
Får ej skakas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.
Förvaras stående.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/23/1747/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvätska
recombinant crisantaspase
i.v. eller i.m. i.v/i.m.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning rekombinant krisantaspas (rekombinant crisantaspase)

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar få detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enrylaze är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Enrylaze
3. Hur du får Enrylaze
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enrylaze ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Enrylaze är och vad det används för

Enrylaze innehåller den aktiva substansen rekombinant krisantaspas. Det är ett läkemedel som används tillsammans med andra läkemedel för att behandla akut lymfatisk leukemi (ALL) och lymfoblastlymfom (LBL). Enrylaze kan ges till patienter i åldern 1 månad eller äldre.

Enrylaze innehåller ett protein som framställs i laboratorium med rekombinant DNA-teknik. Proteinet verkar genom att minska mängden av ett protein som heter asparagin. ALL- och LBL-cancerceller behöver detta protein för att överleva.

2. Vad du behöver veta innan du får Enrylaze

Du ska inte få Enrylaze

- om du får en allvarlig allergisk reaktion mot Enrylaze.
- om du får en allergisk reaktion mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du för närvarande har svår pankreatit (inflammation i bukspottkörteln).
- om du har fått svår pankreatit efter behandling med asparaginas.
- om du har fått allvarliga blodproppar efter behandling med asparaginas.
- om du har fått allvarliga blödningar efter behandling med asparaginas.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du får Enrylaze.

Följande problem kan uppstå under behandling med Enrylaze:

- allvarliga allergiska reaktioner som kan vara livshotande. Sjukhuset kommer att se till att de är

- förberedda inför eventuella allergiska reaktioner som kan uppstå under behandling.
- inflammation i bukspottkörteln. Obehag eller smärta i mag- eller ryggradstrakten kan vara ett tecken på pankreatit och ska omedelbart rapporteras till läkaren.
- förändring av kroppens förmåga att hålla blodsockret stabilt. Läkaren ska övervaka dina glukosnivåer under behandlingen och ge dig insulin om det behövs.
- ovanliga blödningar eller blodproppar. Om något av detta inträffar gör läkaren ett uppehåll i behandlingen tills blödningen eller blodproppen har försvunnit.
- problem med levern. Läkaren kommer att övervaka dig för att upptäcka eventuella problem med levern och ge den behandling som behövs.
- påverkan på centrala nervsystemet, till exempel krampanfall och försämrade neurologiska funktioner. Om posteriot reversibelt encefalopatisyndrom (kännetecknas av huvudvärk, förvirring, krampanfall och synförlust) uppstår kan blodtryckssänkande läkemedel krävas, och vid krampanfall behandling med epilepsiläkemedel.

Övervakning under behandling med Enrylaze

Du kommer att övervakas under och efter behandling med Enrylaze avseende:

- allergiska reaktioner
- hur väl bukspottkörteln och levern fungerar
- blodsockernivåer.

Andra läkemedel och Enrylaze

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Informera i synnerhet läkare eller apotekspersonal om du har fått eller får:

- metotrexat eller cytarabin, som används i cancerbehandling. Användning av dessa läkemedel omedelbart före Enrylaze kan öka deras effekt.
- vinkristin, som används i cancerbehandling. Användning av vinkristin samtidigt med Enrylaze kan öka biverkningarna av vinkristin.
- glukokortikoider, som används som antiinflammatoriska läkemedel. Användning av sådana läkemedel omedelbart före Enrylaze kan öka bildningen av blodproppar.

Graviditet

Enrylaze ska inte användas under graviditet och kvinnor ska kontrollera att de inte är gravida innan behandlingen startas. Om du är gravid eller tror att du kan vara gravid, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du får detta läkemedel.

Amning

Du ska inte amma under behandlingen och i två veckor efter behandlingen med Enrylaze eftersom det kan medföra en risk för det ammade barnet.

Familjeplanering

Både män och kvinnor ska använda någon form av preventivmedel och undvika att skaffa barn under behandlingen med Enrylaze och i 3 månader efter den sista dosen Enrylaze. Hormonella preventivmedel rekommenderas inte till kvinnor som behandlas med Enrylaze.

Kvinnor ska genomgå graviditetstest innan behandlingen påbörjas.

Körförmåga och användning av maskiner

Enrylaze kan få dig att må illa och få huvudvärk. Det kan påverka din förmåga att köra bil och använda maskiner.

Enrylaze innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dos, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du får Enrylaze

Läkaren kommer att bestämma vilken dos du ska få och om den ska ges som infusion i en ven eller injektion i en muskel. Du kanske också får andra läkemedel innan du får Enrylaze, till exempel paracetamol, H1-blockerare och H2-blockerare (histamin-blockerare).

Dosen och hur den ges kan variera beroende på ditt tillstånd, din kroppsytta och hur du svarar på behandlingen.

Om du får Enrylaze i en ven ges det under en 2-timmarsperiod. Om du får Enrylaze i en muskel kan flera injektionsställen användas.

Om du tror att du har fått för stor mängd av Enrylaze

Om du känner dig orolig eller har frågor, kontakta läkare eller sjukvårdspersonal omedelbart.

Om du tror att du har missat en dos Enrylaze

Om du känner dig orolig eller har frågor, kontakta läkare eller sjukvårdspersonal omedelbart.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som behandlats med Enrylaze.

Allvarliga biverkningar

Tala omedelbart om för läkare om du upplever:

Symtom på en allvarlig allergisk reaktion, till exempel svullnad i ansiktet, andfåddhet, symtom som liknar hösnuva, hudutslag, frossa, väsande/pipande andning, hudrodnad/vallningar, kräkningar, högt eller lågt blodtryck. I allvarliga fall kan även anafylaxi uppstå (en plötslig allvarlig allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad, svimningskänsla, snabb puls, svettning och förlorat medvetande).

Symtom på blodproppar, t.ex. i blodkärlen i lungorna vilket kan visa sig som plötslig andfåddhet, smärta i bröstet eller att du hostar upp blod, och i blodkärlen i hjärnan, vilket kan visa sig som svaghet/domningar, krampanfall, talsvårigheter eller svår huvudvärk.

Symtom på inflammation i bukspottkörteln såsom buksmärta, illamående, kräkningar, ryggsmärta eller minskad aptit.

Andra biverkningar

Tala med läkare om du får något av följande:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer):

- allergisk reaktion, inklusive hudutslag, klåda och nässelutslag
- infektioner
- låga nivåer av röda blodkroppar (anemi)
- låga nivåer av blodplättar (trombocytopeni)
- låga nivåer av vita blodkroppar (låg leukocytvärde)
- låga nivåer av neutrofiler, ett slags vita blodkroppar som bekämpar infektioner (neutropeni)
- låga nivåer av vita blodkroppar (neutrofiler) med feber på grund av infektion (febril neutropeni)
- låga nivåer av lymfocyter, ett slags vita blodkroppar som bekämpar infektioner (låg lymfocytvärde)
- smärta i magen
- lös avföring
- illamående

- kräkningar
- trötthet (fatigue)
- feber (pyrexia)
- höga blodsockernivåer (hyperglykemi)
- smärta i armar och ben (smärta i extremiteterna)
- viktnedgång
- huvudvärk
- minskad aptit
- avvikande leverfunktionstest (förhöjda transaminaser, förhöjt bilirubin i blodet)
- minskad nivå av albumin (ett blodprotein) (hypoalbuminemi)
- ångest/oro
- blåmärken (kontusion).

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer):

- blodförgiftning (sepsis)
- plötslig allvarlig allergisk reaktion med andningssvårigheter, svullnad, svimningskänsla, snabb puls, svettning och förlorat medvetande (anafylaktisk reaktion)
- hudutslag som kännetecknas av plana, missfärgade fläckar (makula) och upphöjda, röda prickar (papler) (makulopapulärt hudutslag)
- hudutslag med rodnad och inflammation (erytematöst hudutslag)
- nässelutslag (urtikaria)
- kliande hud (pruritus)
- inflammation i bukspottkörteln (pankreatit)
- smärta vid injektionsstället
- reaktion vid injektionsstället
- infusionsrelaterade reaktioner
- avvikande nivåer av koagulationsfaktorer i blodet (förlängd aktiverad partiell tromboplastintid, minskat antitrombin III, minskat fibrinogen i blodet)
- avvikande njurfunktion (förhöjt kreatinin i blodet)
- låga blodsockernivåer (hypoglykemi)
- lågt blodtryck (hypotoni)
- blodproppar, inklusive i blodkärlen i lungor och hjärna
- irritabilitet
- yrsel.

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- blodpropp i en större ven i hjärnan (trombos i sinus sagittalis superior)
- blodpropp i halsvenen (halsventrombos)
- blodpropp i vener i armar och ben (djup ventrombos).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enrylaze ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvara de öppnade injektionsflaskorna i kylskåp (2 °C-8 °C) i stående position. Får ej frysas.
Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

Efter beredning av en dos i en spruta kan Enrylaze förvaras i upp till 8 timmar vid rumstemperatur (15 °C-25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C).

Efter spädning i en intravenös påse kan Enrylaze förvaras i upp till 12 timmar vid rumstemperatur (15 °C-25 °C) eller 24 timmar i kylskåp (2 °C-8 °C). Förvaringstiden räknas från att lösningen dras upp ur den öppnade injektionsflaskan.

Använd inte detta läkemedel om du ser partiklar i lösningen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är rekombinant krisantaspas. Varje injektionsflaska innehåller 10 mg rekombinant krisantaspas i 0,5 ml lösning.
- Övriga innehållsämnen är trehalosdihydrat, natriumklorid (se avsnitt 2 "Enrylaze innehåller natrium"), natriumhydroxid (för pH-justering), dinatriumfosfat, natriumdivätefosfatmonohydrat, polysorbat 80 och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enrylaze är en klar till svagt gul injektions-/infusionsvätska, lösning, fri från partiklar.

En kartong innehåller 3 injektionsflaskor av glas, som var och en innehåller 0,5 ml injektions-/infusionsvätska, lösning.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd

5th Floor

Waterloo Exchange

Waterloo Road

Dublin 4

D04 E5W7

Irland

Tel: +353 1 968 1631

E-post: medinfo-int@jazzpharma.com

Denna bipacksedel ändrades senast:

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.