

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Ét hætteglas indeholder 0,5 ml opløsning med 10 mg rekombinant crisantaspase (rekombinant crisantaspase)*

Aminosyresekvensen er identisk med naturligt forekommende L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi* (også kendt som crisantaspase).

En *in vitro*-aktivitetsanalyse viste, at 1 mg rekombinant crisantaspase er tilnærmelsesvis 1 000 E naturligt forekommende crisantaspase, hvilket svarer til *in vivo*-sammenligningerne fra kliniske studier. Det er påvist, at eksponeringer af asparaginaseaktivitet i serum (SAA) (C_{\max} , koncentration ved 48t og 72t og AUC) er sammenlignelige for 25 mg/m² rekombinant crisantaspase og 25 000 E/m² naturligt forekommende crisantaspase, når det administreres intravenøst eller intramuskulært hos raske personer.

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

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Klar til opaliserende, farveløs til let gullig opløsning med en pH på $7,0 \pm 0,5$ og en osmolalitet på: 290–350 mOsm/kg.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Enrylaze er indiceret som komponent i et kemoterapieregime med flere lægemidler til behandling af akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og lymfoblastært lymfom (LBL) hos voksne og pædiatriske patienter (1 måned og derover), som har udviklet overfølsomhed eller stille inaktivering over for *E. coli*-afledt asparaginase.

4.2 Dosering og administration

Enrylaze skal ordineres og administreres af læger og sundhedspersoner med erfaring i brug af antineoplastiske produkter. Nødvendigt genoplivningsudstyr og andre påkrævede midler til behandling af anafylaksi skal være tilgængelige ved administration af Enrylaze.

Dosering

Den anbefalede dosis af 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

Anbefalet præmedicinering

Det skal overvejes at præmedicinere patienterne med paracetamol, en H1-receptorblokker og en H2-receptorblokker 30-60 minutter før administration, når Enrylaze gives intravenøst, for at reducere risikoen for og sværhedsgraden af infusionsrelaterede reaktioner/overfølsomhedsreaktioner.

Anbefalet monitorering

Asparaginaseaktivitet kan variere fra person til person, og derfor skal dalniveau af SAA monitoreres. Ved administration hver 48. time skal der udføres en måling af dalniveau af asparaginaseaktivitet 48 timer efter dosering. Når dosering gives efter tidsplanen mandag/onsdag/fredag, skal dalniveau af SAA måles 72 timer efter fredagens dosering og før administration af den efterfølgende dosering mandag. Doseringsplanen eller administrationsvejen skal derefter tilpasses individuelt (se pkt. 4.4).

Behandlingen kan justeres yderligere i henhold til lokale behandlingsprotokoller.

Dosen af Enrylaze administreres i mg/m² og administreres ikke i enheder/m² som ved andre asparaginasepræparater. Enrylaze kan ikke udskiftes med andre crisantaspaseprodukter for at fuldføre en behandlingscyklus.

Særlige populationer

Nedsat leverfunktion

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter, der udvikler total bilirubin ≤ 3 gange den øvre normalgrænse (ULN) under behandlingen.

Enrylaze skal tilbageholdes, hvis total bilirubin er >3 gange til ≤ 10 gange ULN under behandlingen. Behandlingen kan genoptages ved resolution. I svære tilfælde (total bilirubin >10 gange ULN) skal behandlingen afbrydes, og behandlingen må ikke genoptages hos patienterne (se pkt. 4.4).

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med allerede eksisterende let eller moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin >1 til 3 gange ULN eller ASAT højere end ULN). Der er utilstrækkelige data hos patienter med allerede eksisterende svært nedsat leverfunktion til at understøtte en dosisanbefaling.

Nedsat nyrefunktion

Der er utilstrækkelige data hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion til at understøtte en dosisanbefaling.

Pædiatrisk population

Der er ikke behov for dosisjustering hos pædiatriske patienter.

Sikkerhed og virkning hos børn i alderen under 1 måned er endnu ikke klarlagt.

Ældre

Der er ikke behov for dosisjustering hos ældre patienter.

Administration

Enrylaze er til intramuskulær og/eller intravenøs anvendelse.

Ved intramuskulær anvendelse skal volumen af Enrylaze på et enkelt injektionssted begrænses til 2 ml for patienter med et legemsoverfladeareal $>0,5 \text{ m}^2$, og for patienter med et legemsoverfladeareal $<0,5 \text{ m}^2$ skal volumen begrænses til 1 ml. Hvis det volumen, som skal administreres, er større end de nævnte grænser, skal der anvendes flere injektionssteder.

Ved intravenøs infusion anbefales det at administrere dosis over 2 timer.

For instruktioner om fortynding af lægemidlet før intravenøs administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Svære overfølsomhedsreaktioner i anamnesen over for det aktive stof
- Overfølsomhed over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Svær pankreatitis
- Svær pankreatitis i anamnesen under tidligere asparaginasebehandling
- Svær trombose under tidligere asparaginasebehandling
- Svære blødningshændelser under tidligere asparaginasebehandling

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Klinisk monitorering

Asparaginaseaktivitet

SAA varierer betydeligt fra patient til patient, når behandlingen administreres intravenøst. Det optimale SAA-niveau er $\geq 0,1 \text{ E/ml}$. Hvis dette ikke observeres, skal doseringsplanen tilpasses individuelt. Når Enrylaze administreres intravenøst efter tidsplanen mandag/onsdag/fredag, skal dalniveau af SAA måles 72 timer efter fredagens dosering og før administration af den efterfølgende dosering mandag. Hvis der ikke observeres SAA-niveauer $\geq 0,1 \text{ E}$, skal det overvejes at administrere Enrylaze intramuskulært eller at skifte til et doseringsinterval på 48 timer (intravenøst eller intramuskulært). Hvis SAA-niveauerne monitoreres i 48-timers intervaller ved intravenøs administration af Enrylaze, og der ikke observeres SAA-niveauer $\geq 0,1 \text{ E/ml}$, skal intramuskulær administration overvejes (se pkt. 4.2).

Overfølsomhedsreaktioner

Overfølsomhedsreaktioner af grad 3 og 4 efter anvendelse af Enrylaze er forekommet hos patienter under kliniske studier (se pkt. 4.3 og 4.8). Overfølsomhedsreaktioner kan forekomme oftere, når behandlingen administreres intravenøst, i forhold til når behandling administreres intramuskulært.

På grund af risikoen for alvorlige allergiske reaktioner skal Enrylaze administreres i et lokale med genoplivningsudstyr og andre påkrævede midler til behandling af anafylaksi. Enrylaze skal seponeres hos patienter med svære overfølsomhedsreaktioner (se pkt. 4.3).

Pankreatitis

Der er indberettet pankreatitis hos patienter behandlet med Enrylaze i kliniske studier (se pkt. 4.8). Patienter med symptomer, som stemmer overens med pankreatitis, skal evalueres for at fastslå en diagnose.

Enrylaze skal seponeres hos patienter, der udvikler nekrotiserende eller hæmoragisk pankreatitis.

I tilfælde af stigninger i lipase eller amylase >2 gange ULN eller symptomatisk pankreatitis skal Enrylaze afbrydes, indtil ULN og symptomerne aftager. Efter resolution af pankreatitis kan behandlingen med Enrylaze genoptages.

Glucoseintolerance

Der er indberettet tilfælde af glucoseintolerance hos patienter, som fik Enrylaze i kliniske studier (se pkt. 4.8). Glucoseniveauet skal monitoreres hos patienter ved baseline og periodisk under behandlingen. Insulinbehandling skal administreres efter behov hos patienter med hyperglykæmi.

Koagulationssygdomme

Trombotiske hændelser og blødningshændelser, herunder sagittal sinustrombose og pulmonal emboli, er indberettet ved L-asparaginasebehandling. Behandlingen med Enrylaze skal afbrydes ved en trombotisk eller hæmoragisk hændelse, indtil symptomerne forsvinder. Efter resolution kan behandling med Enrylaze genoptages.

Hepatotoksicitet

Behandling, der omfatter Enrylaze, kan medføre hepatotoksicitet, som blev set under kliniske studier (se pkt. 4.8).

Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på hepatotoksicitet. Bilirubin og transaminaser skal monitoreres før behandlingen og som klinisk indiceret under behandlingen med Enrylaze. I tilfælde af svær levertoksicitet skal behandlingen med Enrylaze seponeres, og der skal gives understøttende behandling.

Neurotoksicitet

Toksicitet i centralnervesystemet (CNS), herunder encefalopati, krampeanfald og CNS-depression samt posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), kan forekomme under behandling med alle former for asparaginaseterapi.

PRES kan forekomme i sjældne tilfælde under behandling med alle former for asparaginase. Dette syndrom er i MR-scanning kendetegnet ved reversible (fra få dage til måneder) læsioner/ødemer, primært i den posteriore region i hjernen. Symptomer på PRES omfatter i det væsentlige forhøjet blodtryk, krampeanfald, hovedpine, ændringer af mental tilstand og akut synsnedsættelse (primært kortikal blindhed eller homonym hemianopsi).

Det er ikke klart, om PRES skyldes asparaginase, samtidig behandling eller de underliggende sygdomme. PRES behandles symptomatisk, herunder tages forholdsregler til behandling af eventuelle krampeanfald. Seponering eller dosisreduktion af samtidigt administrerede immunsuppressive lægemidler kan være nødvendig. Der bør søges ekspertrådgivning.

Kontraception

Der skal anvendes kontraception under behandlingen og i 3 måneder efter modtagelse af den sidste dosis Enrylaze. Kvinder skal også have foretaget en graviditetstest, inden behandling med Enrylaze igangsættes. Da en indirekte interaktion mellem orale kontraceptiva og Enrylaze ikke kan udelukkes, bør patienter i den fertile alder anvende effektiv ikke-hormonel kontraception under behandlingen (se pkt. 4.6).

Natriumindhold

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosis, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier.

Generelt

Når asparaginase administreres, bør det tages i betragtning, at der er risiko for interaktioner med

lægemidler, hvis farmakokinetik eller farmakodynamik påvirkes af asparaginaseinducerede ændringer i leverfunktionen eller plasmaproteinniveauet. Asparaginase kan øge toksiciteten af andre lægemidler via dets virkning på leverfunktionen.

Vincristin

Administration af asparaginase samtidig med eller umiddelbart før vincristin kan være forbundet med øget toksicitet af vincristin. Asparaginase hæmmer hepatisk clearance af vincristin.

Methotrexat, cytarabin

Non-kliniske data indikerer, at tidligere eller samtidig administration af L-asparaginase svækker virkningen af methotrexat og cytarabin. Administration af L-asparaginase efter methotrexat eller cytarabin resulterer i en synergistisk effekt. Den kliniske effekt af sekvensafhængig L-asparaginaseadministration på virkningen af methotrexat og cytarabin er imidlertid ikke kendt.

Glukokortikoider

Administration af asparaginase sammen med eller umiddelbart før glukokortikoider (fx prednison) kan ændre koagulationsparametrene, såsom fald i niveauet af fibrinogen og antitrombin III.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Mænd og kvinder skal anvende kontraception under behandlingen med Enrylazeholdig kemoterapi. Da tidsperioden efter behandling med asparaginase, hvor det er sikkert at blive gravid eller gøre en kvinde gravid, ikke er kendt, skal der anvendes sikker kontraception hos mænd og kvinder i mindst 3 måneder efter seponering. Da en indirekte interaktion mellem orale kontraceptiva og Enrylaze ikke kan udelukkes, skal patienter i den fertile alder anvende effektiv ikke-hormonel kontraception under behandlingen (se pkt. 4.4).

Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af rekombinant crisantaspase til gravide kvinder. På baggrund af studier med *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginase hos drægtige dyr kan rekombinant crisantaspase medføre embryoniske og føtale skader ved administration til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Kvinder i den fertile alder skal have foretaget en graviditetstest, inden behandling med Enrylaze igangsættes. Enrylaze bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre kvindens kliniske tilstand kræver behandling og retfærdiggør den potentielle risiko for fostret. Hvis lægemidlet anvendes under graviditeten, eller hvis patienten bliver gravid, mens hun får Enrylaze, skal kvinden informeres om den potentielle fare for fostret.

Amning

Det er ukendt, om rekombinant crisantaspase udskilles i human mælk. På grund af risikoen for alvorlige bivirkninger hos ammede spædbørn/børn skal mødre rådgives til ikke at amme under behandling med Enrylaze og i en periode på to uger efter den sidste dosis.

Fertilitet

Der foreligger ingen humane data om indvirkningen af rekombinant crisantaspase på fertiliteten. I et studie af fertilitet og tidlig embryonisk udvikling hos rotter med *Erwinia chrysanthemi* crisantaspase sås der ingen indvirkning på fertiliteten hos hunner eller hanner (humane eksponeringsmargener <1) (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enrylaze påvirker i mindre grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Denne påvirkning er baseret på de bivirkninger, der kan forekomme under behandlingen (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Der forekom alvorlige bivirkninger hos 59 % af patienterne, som fik Enrylaze i et klinisk studie. De hyppigste alvorlige bivirkninger var febril neutropeni (29 %), pyreksi (10 %), opkastning (8 %), sepsis (7 %), lægemiddeloverfølsomhed (6 %), kvalme (6 %) og pankreatitis (5 %).

De mest almindelige bivirkninger var anæmi (52 %), opkastning (49 %), trombocytopeni (42 %), neutropeni (41 %), kvalme (38 %), febril neutropeni (32 %), træthed (32 %), pyreksi (32 %), nedsat appetit (29 %), forhøjet transaminase (29 %), abdominalsmerter (27 %), nedsat antal hvide blodlegemer (27 %), hovedpine (25 %), diarré (22 %) og nedsat lymfocytal (20 %).

Bivirkninger i tabelform

Bivirkninger indberettet i kliniske studier er anført i tabel 1 efter systemorganklasse og hyppighed. De identificerede hyppigheder er fra patienter (n=228), som fik 6 doser Enrylaze sammen med et multistof-kemoterapiregime. Visse bivirkninger nedenfor, såsom reaktioner, der skyldes knoglemarvssuppression, og infektioner, er kendt for at være forbundet med multistof-kemoterapiregimer, og Enrylazes rolle i dette er ikke klarlagt. I individuelle tilfælde med bivirkninger kan andre lægemidler i regimet have bidraget.

Hyppigheder er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1\,000$ til $< 1/100$); sjældent ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1\,000$); ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). I hver hyppighedsgruppe er bivirkninger anført i faldende orden efter alvorlighed.

Tabel 1: Bivirkninger hos patienter, der fik Enrylaze sammen med multistof-kemoterapi (studie JZP458-201)

Systemorganklasse	Hyppighed	Bivirkning
Infektioner og parasitære sygdomme	Almindelig	Sepsis
Blod og lymfesystem	Meget almindelig	Anæmi, trombocytopeni, neutropeni, febril neutropeni
Immunsystemet	Meget almindelig	Lægemiddeloverfølsomhed
	Almindelig	Anafylaktisk reaktion, overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Nedsat appetit, hyperglykæmi, hypoalbuminæmi
	Almindelig	Hypertriglyceridæmi, hypoglykæmi, hyperammonæmi
Psykkiske forstyrrelser	Meget almindelig	Angst
	Almindelig	Irritabilitet
Nervesystemet	Meget almindelig	Hovedpine
	Almindelig	Svimmelhed
	Ikke almindelig	Superior sagittal sinustrombose
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension
	Ikke almindelig	Trombose i vena jugularis, dyb venetrombose
Luftveje, thorax og mediastinum	Almindelig	Pulmonal emboli
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Opkastning, kvalme, abdominalsmerter, diarré
	Almindelig	Pankreatitis
Hud og subkutane væv	Almindelig	Makulopapuløst udslæt, pruritus, udslæt,

		urticaria, erytematøst udslæt
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Smerter i ekstremiteter
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	Meget almindelig	Træthed, pyreksi
	Almindelig	Smerter på injektionsstedet, reaktion på injektionsstedet
Undersøgelser	Meget almindelig	Forhøjede transaminaser, nedsat antal hvide blodlegemer, nedsat lymfocytal, væggtab, forhøjet bilirubin i blodet
	Almindelig	Forhøjet kreatinin i blodet, forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat fibrinogen i blodet, nedsat antitrombin III
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	Meget almindelig	Kontusion
	Almindelig	Infusionsrelateret reaktion

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Overfølsomhed

Der blev indberettet bivirkninger i form af overfølsomhedsreaktioner i det kliniske studie af Enrylaze. Forekomsten af lægemiddeloverfølsomhed var 11 %, og det var alvorligt hos 8 % af patienterne. Forekomsten af anafylaktisk reaktion var 2 %, og det var alvorligt hos alle patienter. Samlet set blev overfølsomhedsreaktioner observeret hyppigere hos patienter, som fik Enrylaze intravenøst. Hyppigheden af overfølsomhedsreaktioner, der medførte seponering, var 10 % (se pkt. 4.4).

Pankreatitis

Der er indberettet tilfælde af pankreatitis, herunder livstruende tilfælde, i det kliniske studie af Enrylaze. Forekomsten af pankreatitis var 7 %, forekomsten af alvorlige hændelser med pankreatitis var 5 %, forekomsten af livstruende pankreatitis var 1 %. Én patient udviklede pankreatisk pseudocyste efter akut pankreatitis, hvilket gik væk uden følgetilstande. Hyppigheden af pankreatitis i studie JZP458-201, der medførte seponering, var 5 % (se pkt. 4.4).

Voksne og andre særlige populationer

Selvom sikkerhedsprofilen for voksne over 25 år ikke er undersøgt, er nogle bivirkninger, såsom hepatotoksicitet, trombose og pankreatitis, indberettet hyppigere hos voksne med akut lymfoblastær leukæmi, som fik andre asparaginaser end hos pædiatriske patienter.

Immunogenicitet

Det er blevet indberettet, at der er ingen til ringe krydsreaktivitet mellem crisantaspase og anden *E. coli*-afledt asparaginase.

Som ved alle terapeutiske proteiner er der potentiale for immunogenicitet. Immunogenicitetsanalyser er meget afhængige af analysens følsomhed og specificitet og kan være påvirket af flere faktorer, såsom analysemetode, prøvehåndtering, timing af prøveindsamling, samtidig behandling og underliggende sygdom. Derfor kan det være misvisende at sammenligne forekomsten af antistoffer over for Enrylaze med forekomsten af antistoffer over for andre produkter.

En analyse af patienter, der fik Enrylaze enten via intramuskulær injektion (n=167) eller intravenøs infusion (n=61), viste, at 116 ud af 228 (51 %) patienter havde bekræftede positive anti-lægemiddel-antistoffer (ADA) over for Enrylaze, og 8 (7 %) af disse var ADA-positive ved prædosis 1.

I alt 23 (20 %) patienter, som havde ADA'er, oplevede overfølsomhedsreaktioner, hvoraf 6 (5 %) havde neutraliserende antistoffer. Af de ADA-negative patienter oplevede 7/112 (6 %) en overfølsomhedsreaktion.

Under behandlingen blev 73 (63 %) patienter ADA-negative mindst én gang.

Intravenøs infusion

- I alt 34 (56 %) patienter blev konstateret ADA-positive.
- 1 patient var ADA-positiv ved prædosis 1.
- 33 patienter udviklede ADA over for Enrylaze efter administration af Enrylaze. 18 af disse patienter blev efterfølgende ADA-negative mindst én gang under studiet.
- 12 (35 %) oplevede overfølsomhedsreaktioner under studiet, og af disse patienter havde 2 neutraliserende antistoffer. Af de ADA-negative patienter oplevede 4/27 (15 %) en overfølsomhedsreaktion.

Intramuskulær injektion

- I alt 82 (49 %) patienter blev konstateret ADA-positive.
- 7 patienter var ADA-positiv ved prædosis 1.
- 75 patienter udviklede ADA over for Enrylaze efter administration af Enrylaze. 55 af disse patienter blev efterfølgende ADA-negative mindst én gang under studiet.
- 11 (13 %) patienter oplevede overfølsomhedsreaktioner, og af disse patienter havde 4 neutraliserende antistoffer. Af de ADA-negative patienter oplevede 7/85 (8 %) en overfølsomhedsreaktion.

Forekomsten af ADA synes ikke at korrelere med forekomsten af overfølsomhedsreaktioner. SAA-niveauer blev ikke påvirket hos relevante ADA-positive patienter, da de opretholdt SAA-niveauer $\geq 0,1$ E/ml ved alle tilgængelige 48- og 72-timers tidspunkter under forløb 1. Der blev ikke observeret nogen påvirkning af farmakokinetikken af Enrylaze, og ADA-status viste sig ikke at være en signifikant faktor i analysen af populationens farmakokinetik.

Pædiatrisk population

Størstedelen af patienterne i studie JZP458-201 var børn < 18 år 197/228 (86 %), og derfor er det ikke passende at sammenligne bivirkningernes hyppighed og sværhedsgrad i forhold til andre aldersgrupper.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke indberettet nogen tilfælde af overdosering med Enrylaze med kliniske symptomer, og der findes ingen specifik antidot. Behandlingen er symptomatisk og understøttende.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer ATC-kode: L01XX02.

Virkningsmekanisme

Asparaginase er et enzym, der katalyserer omdannelsen af aminosyren L-asparagin til L-aspartinsyre og ammoniak. Enrylazes farmakologiske virkning er baseret på, at leukæmiske celler dræbes som følge af depletering af asparagin i plasma. Leukæmiske celler med lav ekspression af asparaginsyntetase har nedsat evne til at syntetisere asparagin og er derfor afhængige af en eksogen kilde til asparagin for at overleve.

Klinisk virkning og sikkerhed

Enrylazes virkning og sikkerhed blev fastslået i de kliniske studier, et åbent, todelt multikohorte- og multicenterstudie med flere kemoterapimidler, der behandlede 228 voksne og pædiatriske patienter

med ALL eller LBL, som udviklede overfølsomhed over for langtidsvirkende *E. coli*-afledte asparaginaser. Patienternes medianalder var 10 år (interval 1 til 25 år).

Tidligere langtidsvirkende *E. coli*-afledte asparaginasebehandlinger omfattede pegaspargase for alle patienter, med undtagelse af én, som fik en anden type *E. coli*-afledt asparaginase. I studie JZP458-201 oplevede 190 (83 %) patienter overfølsomhed (grad ≥ 3) over for langtidsvirkende *E. coli*-afledte asparaginaser, 15 (7 %) patienter oplevede stille inaktivering, og 23 (10 %) patienter oplevede en allergisk reaktion med inaktivering. Antallet af modtagne forløb med Enrylaze varierede fra 1 til 15.

Patienterne fik 6 doser Enrylaze, enten intramuskulært med 25 mg/m² eller 37,5 mg/m² tre gange ugentligt (mandag/onsdag/fredag) eller 25 mg/m² mandag og onsdag og derefter 50 mg/m² fredag via intravenøs infusion eller en intramuskulær injektion som erstatning for hver dosis *E. coli*-afledt asparaginase, som var tilbage i patientens behandlingsplan.

Bestemmelsen af virkningen var baseret på påvisning af opnåelse og opretholdelse af nadirniveauer af asparaginaseaktivitet i serum (NSAA) $\geq 0,1$ E/ml. Dalniveau af asparaginaseaktivitet i serum $\geq 0,1$ E/ml er påvist at korrelere med asparagindepletering, som prædikerer klinisk virkning (se pkt. 5.2).

De observerede NSAA-niveauer under de kliniske studier for indicerede doseringsplaner præsenteres i tabel 2.

Tabel 2: Observerede NSAA-niveauer $\geq 0,1$ E/ml under de kliniske studier

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

MO=mandag, onsdag

MOF=mandag, onsdag, fredag

De andre anbefalede doseringsplaner er baseret på en interpolation fra farmakokinetikken (PK) og responsrater observeret med meget lignende undersøgte regimer.

Pædiatrisk population

Der forventes ingen klinisk signifikant forskel i sandsynlighed for at opnå terapeutisk NSAA $\geq 0,1$ E/ml på baggrund af alder (1 måned til 39 år) efter de foreslåede doseringsregimer baseret på legemsoverfladeareal.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

PK for Enrylaze blev bestemt på baggrund af SAA. Patienterne fik 6 doser Enrylaze i varierende doser intramuskulært mandag, onsdag og fredag eller 25 mg/m² administreret intramuskulært eller intravenøst mandag og onsdag og 50 mg/m² fredag som erstatning for hver dosis langtidsvirkende *E. coli*-afledt asparaginase, som var tilbage i deres oprindelige behandlingsplan. Maksimal SAA (C_{\max}) og areal under SAA-tidskurven (AUC) for rekombinant crisantaspase stiger omtrent proportionelt over et dosisinterval fra 12,5 til 50 mg/m². Dalniveauet af SAA 48 timer ($C_{\text{trough},48}$) eller 72 timer ($C_{\text{trough},72}$) efter den sidste dosis for rekombinant crisantaspase er sammenfattet i tabel 3.

Tabel 3: Enrylazes farmakokinetikparametre baseret på SAA

PK-parameter ^a	Gennemsnit (95 % CI) efter sidste dosis			
	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}: Dalniveau af SAA 48 timer efter den sidste dosis på 25 mg/m² i cyklus 1, C_{trough,72}: Dalniveau af SAA 72 timer efter den sidste dosis på 50 mg/m² i cyklus 1.

Absorption

Det mediane T_{max} for rekombinant crisantaspase er 16 timer efter intramuskulær administration. Den gennemsnitlige absolutte biotilgængelighed for intramuskulær administration er 38 %.

Fordeling

Efter intravenøs administration er det geometrisk gennemsnitlige (%CV) fordelingsvolumen for rekombinant crisantaspase 1,75 l/m² (14 %).

Biotransformation

Rekombinant crisantaspase forventes at blive metaboliseret til små peptider via kataboliske processer.

Elimination

Efter intravenøs administration er den geometrisk gennemsnitlige (%CV) clearance af rekombinant crisantaspase 0,14 l/time/m² (20 %).

Den geometrisk gennemsnitlige (%CV) halveringstid er 8,6 timer (13 %) efter intravenøs administration og 18,8 timer (11 %) efter intramuskulær administration.

Særlige populationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der var intet dedikeret studie af nedsat nyre- eller leverfunktion med Enrylaze.

Under behandlingen er dosisjustering ikke nødvendig for patienter med total bilirubin ≤3 gange den øvre normalgrænse. Der foreligger begrænsede data med Enrylaze hos patienter med total bilirubin >3 gange til ≤10 gange ULN.

Dosisjustering er ikke nødvendig for patienter med allerede eksisterende let eller moderat nedsat leverfunktion (total bilirubin >1 til 3 gange ULN eller ASAT > ULN). Der er utilstrækkelige data hos patienter allerede eksisterende svært nedsat leverfunktion til at understøtte en dosisanbefaling. Der er utilstrækkelige data hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion til at understøtte en dosisanbefaling.

Alder, vægt, legemsoverfladeareal og køn

Der var ingen klinisk signifikante forskelle i farmakokinetikken for Enrylaze på baggrund af vægt (9 til 131 kg) eller køn (n=138 mænd; n=88 kvinder), efter dosis blev justeret i henhold til legemsoverfladeareal.

Fordelingsvolumen og clearance af rekombinant crisantaspase stiger, jo større legemsoverfladearealet er (0,44 til 2,53 m²).

Alder påvirker absorptionshastighedskonstanten, således at yngre personer har højere absorptionshastighedskonstantværdi, hvilket fører til tidligere T_{\max} .

Race

Sorte eller afroamerikanske patienter (n=24) havde 25 % lavere clearance, hvilket kan øge SAA-eksponering sammenlignet med populationsgennemsnittet (n=226). Der er ikke behov for dosisjustering hos den afroamerikanske population. Der var ingen klinisk signifikante forskelle i clearance mellem latinamerikanske (n=73) og ikke-latinamerikanske (n=139) patienter.

Neutraliserende antistoffer

Som for andre asparaginasepræparater blev der konstateret udvikling af specifikke neutraliserende antistoffer ved gentagen dosering.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

I et studie blev rekombinant crisantaspase administreret intravenøst til grupper af rotter i op til 14 sammenhængende dage. Der blev iagttaget bivirkninger hos naive dyr, som var typiske for asparaginaser, ved eksponeringer på mere end 3,6 gange den maksimale humane eksponering.

Der er ikke udført studier af karcinogenicitet, mutagenicitet og reproduktionstoksicitet med Enrylaze.

I embryoføtale udviklingsstudier med rotter og kaniner producerede *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginase maternel toksicitet, øget resorption, postimplantationstab, embryoføtal toksicitet og/eller større anormaliteter ved eksponeringer, der var lavere end de klinisk observerede (eksponeringsmargener <1).

I studier af fertilitet samt præ- og postnatal udvikling hos rotter med *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginase var der ingen skadelige virkninger på fertilitet eller udvikling, men eksponeringerne var lavere end de klinisk observerede (eksponeringsmargener <1).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Trehalosedihydrat
Natriumchlorid
Natriumhydroxid (til pH-justering)
Dinatriumphosphat
Natriumdihydrogenphosphatmonohydrat
Polysorbat 80
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6. Dette omfatter infusion af andre lægemidler ved anvendelse af samme infusionsslange som Enrylaze.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år.

Stabilitetsdata under brug

Ud fra et mikrobiologisk synspunkt skal produktet anvendes straks, medmindre åbnings-/fortyndelsesmetoden udelukker risiko for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstid og -forhold under anvendelse brugerens ansvar.

Intramuskulært præparat

Kemisk og fysisk stabilitet under brug for intramuskulære præparater i en polypropylensprøjte er blevet påvist i op til 8 timer ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer i køleskab (2 °C – 8 °C).

Intravenøst præparat

Kemisk og fysisk stabilitet under brug for intravenøse præparater er blevet påvist i op til 12 timer ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevaringstiden begynder, når det nødvendige volumen trækkes op af de uåbnede hætteglas. Opbevaringstiden i den intravenøse pose med inderbeklædning af polyethylen omfatter administrationstiden på 2 timer (se pkt. 6.6).

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i opretstående stilling.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

2 ml-, klart type 1-hætteglas af borsilikatglas forseglet med en halobutylgummiprop og aluminiumforsegling og et lilla plastlåg.

Pakningsstørrelse: 3 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Forsigtighedsregler

Der er påvist kompatibilitet med følgende materialer. Andre materialer er ikke undersøgt.

- Sprøjter lavet af polypropylen
- Intravenøse infusionsæt lavet af PVC, polyolefin, polyamid og ethylenvinylacetat

Anvisninger til klargøring

- Fastslå dosering og antallet af hætteglas med Enrylaze på baggrund af den individuelle patients legemsoverfladeareal som angivet i pkt. 4.2. Der kan være brug for mere end ét hætteglas til en fuld dosis
- Tag det korrekte antal hætteglas med Enrylaze ud af køleskabet
 - Hætteglassene må ikke omrystes
 - Hvert hætteglas skal inspiceres for partikler. Hvis der observeres partikler, og/eller hvis væsken i hætteglasset er uklar, må hætteglasset ikke anvendes
- Træk det nødvendige volumen Enrylaze op i en sprøjte

Efterfølgende trin til klargøring af intravenøs infusion

- Den klargjorte dosis Enrylaze i sprøjten skal fortyndes yderligere i en infusionspose, der indeholder 100 ml natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, opløsning
- Den klargjorte dosis til intravenøs infusion skal være en klar væske, der er fri for synlige partikler.

- Hvis der observeres partikler i den klargjorte dosis til intravenøs infusion, må opløsningen ikke anvendes
- Opbevaringen begynder på tidspunktet, når det nødvendige volumen trækkes op af hætteglasset (se pkt. 6.3)
- Opbevaringstiden på 12 eller 24 timer omfatter den anbefalede infusionstid på 2 timer

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1747/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse:

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

**A. FREMSTILLER AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG
FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på fremstilleren af det biologisk aktive stof

AGC Biologics, Inc. (juridisk navn CMC Biologics, Inc.)
Vandtårnsvej 83B
2860 Søborg
Danmark

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

**B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG
ANVENDELSE**

<Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).>

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside. <http://www.ema.europa.eu>.

**D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG
EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning
recombinant crisantaspase

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml opløsning med 10 mg rekombinant crisantaspase.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Trehalosedihydrat, natriumchlorid, natriumhydroxid (til pH-justering), dinatriumphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Injektions-/infusionsvæske, opløsning
3 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Til intravenøs eller intramuskulær anvendelse.
Må ikke omrystes.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab.
Må ikke nedfryses.
Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.
Opbevares i opretstående stilling.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/23/1747/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

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

2. ADMINISTRATIONSMETODE**3. UDLØBSDATO**

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER**6. ANDET**

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning rekombinant crisantaspase (rekombinant crisantaspase)

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give lægemidlet til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Enrylaze
3. Sådan får du Enrylaze
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Enrylaze indeholder det aktive stof rekombinant crisantaspase. Det er et lægemiddel, der anvendes sammen med andre lægemidler til behandling af akut lymfoblastær leukæmi (ALL) og lymfoblastært lymfom (LBL). Enrylaze kan gives til patienter i alderen 1 måned og derover.

Enrylaze indeholder et protein, der er fremstillet i laboratoriet ved rekombinant DNA-teknologi. Dette protein virker ved at reducere mængden af et protein, der kaldes asparagin. Dette protein skal ALL- og LBL-kræftcellerne bruge for at overleve.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Enrylaze

Du må ikke få Enrylaze

- hvis du får en alvorlig allergisk reaktion på Enrylaze.
- hvis du får en allergisk reaktion på et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6).
- hvis du i øjeblikket har svær pankreatitis (betændelse i bugspytkirtlen).
- hvis du har haft svær pankreatitis efter behandling med asparaginaseterapi.
- hvis du har haft alvorlige blodpropper efter behandling med asparaginaseterapi.
- hvis du har haft alvorlige blødningshændelser efter behandling med asparaginaseterapi.

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du får Enrylaze.

Følgende problemer kan opstå under behandling med Enrylaze:

- alvorlige allergiske reaktioner, der kan være livstruende. Hospitalet vil sikre, at de er klar til at

- håndtere eventuelle allergiske reaktioner, som måtte opstå under behandlingen.
- betændelse i bugspytkirtlen. Ubehag eller smerter i mave- eller rygområdet kan være et tegn på pankreatitis og skal straks rapporteres til din læge.
- ændringer i kroppens evne til at regulere blodsukkerniveauet. Din læge skal overvåge dit blodsukkerniveau under behandlingen og om nødvendigt give dig insulin.
- usædvanlige blødningshændelser eller blodpropper. Hvis en af disse hændelser opstår, vil behandlingen blive afbrudt af lægen, indtil problemet er løst.
- problemer med din lever. Din læge vil overvåge dig for at kontrollere, om du har nogen problemer med leveren, og behandle dig efter behov.
- toksicitet i centralnervesystemet, såsom krampeanfald og nedsat neurologisk funktion. Tilfælde af posterioort reversibelt encefalopatisyndrom (kendetegnet ved hovedpine, forvirring, krampeanfald og synstab) kan også kræve blodtrykssænkende medicin, og i tilfælde af krampeanfald kan det være nødvendigt at behandle med epilepsimedicin.

Overvågning under behandling med Enrylaze

Under og efter behandlingen med Enrylaze vil du blive overvåget for:

- allergiske reaktioner
- funktion af din bugspytkirtel og lever
- blodsukkerniveau.

Brug af andre lægemidler sammen med Enrylaze

Fortæl lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager andre lægemidler, for nylig har taget andre lægemidler eller planlægger at tage andre lægemidler. Fortæl det især til lægen eller apotekspersonalet, hvis du har fået eller får:

- methotrexat eller cytarabin, som bruges inden for kræftbehandling. Hvis disse lægemidler anvendes umiddelbart før Enrylaze, kan deres virkning blive stærkere.
- vincristin, bruges inden for kræftbehandling. Anvendelse af vincristin sammen med Enrylaze kan øge toksiciteten af vincristin.
- glukokortikoider, bruges som antiinflammatoriske lægemidler. Hvis disse lægemidler anvendes umiddelbart før Enrylaze, kan det øge dannelsen af blodpropper.

Graviditet

Enrylaze må ikke anvendes under graviditet, og kvinder skal kontrollere, at de ikke er gravide, inden behandlingen påbegyndes. Hvis du er gravid eller har mistanke om, at du er gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du får dette lægemiddel.

Amning

Du må ikke amme under behandlingen og i to uger efter behandlingen med Enrylaze. Der kan være en risiko for det ammede barn.

Familieplanlægning

Både mænd og kvinder skal anvende en form for prævention og undgå at undfange et barn under behandlingen med Enrylaze og i 3 måneder efter den sidste dosis Enrylaze. Kvinder frarådes at bruge hormonel prævention under behandling med Enrylaze.

Kvinder skal have foretaget en graviditetstest, inden behandlingen indledes.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Enrylaze kan give dig kvalme og hovedpine. Dette kan påvirke din evne til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Enrylaze indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

3. Sådan får du Enrylaze

Din læge vil bestemme, hvilken dosis du får, og om den vil blive givet til dig som infusion i blodårerne eller som en injektion i en muskel. Du kan også få andre lægemidler, inden du begynder at få Enrylaze, såsom paracetamol, H1- og H2-blokker.

Dosis og hvordan den gives kan variere afhængigt af din specifikke tilstand, din krops overfladeareal og din reaktion på behandlingen.

Hvis du får Enrylaze i blodårerne, vil det blive givet over en periode på 2 timer. Hvis du får Enrylaze i en muskel, kan der blive anvendt flere injektionssteder.

Hvis du tror, at du har fået for meget Enrylaze

Hvis du er bekymret, skal du straks kontakte lægen eller en anden sundhedsperson.

Hvis du tror, at du har glemt at få en dosis Enrylaze

Hvis du er bekymret, skal du straks kontakte lægen eller en anden sundhedsperson.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Følgende bivirkninger er blevet indberettet for patienter, som blev behandlet med Enrylaze.

Alvorlige bivirkninger

Fortæl det straks til lægen, hvis du oplever:

Symptomer på en alvorlig allergisk reaktion, herunder hævelse i ansigtet, åndenød, høfeberlignende symptomer, udslæt, kulderystelser, hvæsende vejrtrækning, rødme, opkastning, for højt eller for lavt blodtryk. I alvorlige tilfælde kan der også opstå anafylaksi (en pludselig, alvorlig allergisk reaktion med vejrtrækningsbesvær, hævelse, ørhed, hurtig puls, sveden og bevidsthedstab).

Symptomer på blodpropper, herunder i blodkarrene i lungerne, der kan vise sig som pludselig åndenød, brystsmerte, eller at du hoster blod op, og i blodkarrene i hjernen, der kan vise sig med symptomer såsom svaghed/følelsesløshed, krampeanfald, besvær med at tale eller svær hovedpine.

Symptomer på pankreatitis, herunder mavesmerter, kvalme, opkastning, rygsmerter eller mistet appetit.

Andre bivirkninger

Kontakt lægen, hvis du får noget af følgende:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer):

- allergisk reaktion, herunder udslæt, kløe og nældefeber
- infektioner
- lavt niveau af røde blodlegemer (anæmi)
- lavt niveau af blodplader (trombocytopeni)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (nedsat antal hvide blodlegemer)
- lavt niveau af neutrofiler, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner (neutropeni)
- lavt niveau af hvide blodlegemer (neutrofiler) samt feber på grund af infektion (febril neutropeni)
- lavt niveau af lymfocytter, en type hvide blodlegemer, der bekæmper infektioner (nedsat lymfocytantal)
- mavesmerter (abdominalsmerter)
- diarré
- kvalme
- opkastning

- træthed (fatigue)
- feber (pyreksi)
- højt blodsukkerniveau (hyperglykæmi)
- smerter i arme og ben (smerter i ekstremiteter)
- vægttab (lavere vægt)
- hovedpine
- nedsat appetit
- unormal leverfunktionstest (forhøjede transaminaser, forhøjet bilirubin i blodet)
- nedsat albuminniveau (et blodprotein) (hypoalbuminæmi)
- angst
- blå mærker (kontusion).

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer):

- blodforgiftning (sepsis)
- pludselig, alvorlig allergisk reaktion med vejrtrækningsbesvær, hævelse, ørhed, hurtig puls, sveden og bevidsthedstab (anafylaktisk reaktion)
- hududslæt kendetegnet ved flade, misfarvede pletter (makulae) og hævede, rødlige knopper (papler) (makulopapuløst udslæt)
- hududslæt med rødme og betændelse (erytematøst udslæt)
- nældefeber (urticaria)
- kløende hud (pruritus)
- betændelse i bugspytkirtlen (pankreatitis)
- smerter på injektionsstedet
- reaktion på injektionsstedet
- infusionsrelaterede reaktioner
- unormale niveauer af blodstørkningsfaktor (forlænget aktiveret partiel tromboplastintid, nedsat antitrombin III, nedsat fibrinogen i blodet)
- unormal nyrefunktion (forhøjet kreatinin i blodet)
- lavt blodsukkerniveau (hypoglykæmi)
- lavt blodtryk (hypotension)
- blodpropper, herunder i blodkar i lunger og hjerne
- irritabilitet
- svimmelhed.

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer):

- blodprop i stor hjernevene (superior sagittal sinustrombose)
- blodprop i halsvene (trombose i vena jugularis)
- blodprop i ekstremitetsvener (dyb venetrombose).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på æsken og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

De uåbnede hætteglas opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C) i opretstående stilling. Må ikke nedfryses.

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter klargøring af en dosis i sprøjten kan Enrylaze opbevares i op til 8 timer ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C).

Efter fortynding i en intravenøs pose kan Enrylaze opbevares i op til 12 timer ved stuetemperatur (15 °C – 25 °C) eller 24 timer ved opbevaring i køleskab (2 °C – 8 °C). Opbevaringstiden begynder, når opløsningen er trukket op af de uåbnede hætteglas.

Brug ikke lægemidlet, hvis du bemærker partikler i opløsningen.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe lægemiddelrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide lægemiddelrester i afløbet eller toilettet.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Enrylaze indeholder:

- Aktivt stof: rekombinant crisantaspase. Hvert hætteglas indeholder 10 mg rekombinant crisantaspase i 0,5 ml opløsning.
- Øvrige indholdsstoffer: trehalosedihydrat, natriumchlorid (se punkt 2 “Enrylaze indeholder natrium”), natriumhydroxid (til pH-justering), dinatriumphosphat, natriumdihydrogenphosphatmonohydrat, polysorbat 80 og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Enrylaze er en klar til let gullig injektions-/infusionsvæske, opløsning, der er fri for partikler.

Én æske indeholder 3 hætteglas af glas, hvert med 0,5 ml injektions-/infusionsvæske, opløsning.

Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret:

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Denne indlægsseddel findes på alle EU-/EØS-sprog på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.