

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml lausn með 10 mg af raðbrigða krísantasasa (recombinant crisantaspase)*

Amínósýruröðin er eins og hún er í upprunalegum L-asparagínasa úr *Erwinia chrysanthemi* (einnig þekkt sem krísantasasi).

Virknigreining *in vitro* sýndi fram á að 1 mg af raðbrigða krísantasasa jafngildir um það bil 1.000 ein. af upprunalegum krísantasasa, sem er í samræmi við *in vivo* samanburð í klínískum rannsóknum. Sýnt hefur verið fram á að útsetning fyrir asparagínasavirkni í sermi (serum asparaginase activity) (C_{max} , þéttni við 48 klst. og 72 klst., flatarmál undir tímaferli) er sambærileg fyrir 25 mg/m² af raðbrigða krísantasasa og 25.000 ein./m² af upprunalegum krísantasasa þegar lyfið er gefið heilbrigðum þátttakendum í bláæð eða vöðva.

*raðbrigða L-asparagínasi úr *Erwinia chrysanthemi* framleiddur í *Pseudomonas fluorescens* með raðbrigðaerfðatækni.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stungulyf/innrennslislyf, lausn.

Tær eða ópallýsandi, litlaus til ljósgul lausn með pH 7,0 ± 0,5 og osmólalstyrk: 290–350 mOsmól/kg.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Enrylaze er ætlað til meðferðar við bráðu eítílfrumuhvítblæði og eítílfrumukrabbameini sem hluti af fjöllyfja krabbameinsmeðferð hjá fullorðnum sjúklingum og börnum (1 mánaðar og eldri) sem mynduðu ofnæmi eða dulda óvirkjun gagnvart asparagínasa unnum úr *E. coli*.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Enrylaze skal ávísað og gefið af læknum og heilbrigðisstarfsfólki með reynslu af notkun æxlishefjandi lyfja. Viðeigandi endurlífgunarbúnaður og annað sem nauðsynlegt er að hafa til að meðhöndla bráðaofnæmi skal vera til staðar þegar Enrylaze er gefið.

Skammtar

Ráðlagður skammtur af Enrylaze er:

- Á 48 klst. fresti
- 25 mg/m² í vöðva eða bláæð

Eða

- Mánudagur/Miðvikudagur/Föstudagur
 - 25 mg/m² í vöðva á mánudegi og miðvikudegi og 50 mg/m² í vöðva á föstudegi; eða
 - 25 mg/m² í bláæð á mánudegi og miðvikudegi og 50 mg/m² í vöðva á föstudegi; eða
 - 25 mg/m² í bláæð á mánudegi og miðvikudegi og 50 mg/m² í bláæð á föstudegi

Ráðlögð lyfjaforgjöf

Þegar Enrylaze er gefið í bláæð skal íhuga að gefa sjúklingum lyfjaforgjöf með parasetamóli, H1-viðtakablokka og H2-viðtakablokka 30–60 mínútum áður til að draga úr áhættu og alvarleika innrennslistengdra viðbragða/ofnæmisviðbragða.

Ráðlagt eftirlit

Asparagínasavirkni getur verið breytileg milli einstaklinga, því skal fylgjast með lággildum asparagínasavirkni í sermi. Þegar lyfið er gefið á 48 klst. fresti skal mæla lággildi asparagínasavirkni 48 klukkustundum eftir að skammtur er gefinn. Þegar lyfið er gefið á mánudegi/miðvikudegi/föstudegi skal mæla lággildi asparagínasavirkni í sermi 72 klukkustundum eftir föstudagsskammtinn og áður en næsti mánudagsskammtur er gefinn. Þá er hægt að aðlaga skammtaáætlun eða íkomuleið að einstaklingsbundnum þörfum (sjá kafla 4.4).

Aðlaga má meðferð nánar í samræmi við staðbundnar meðferðaráætlanir.

Enrylaze-skammtur er gefinn í mg/m² og ekki í einingum/m² eins og gert er fyrir önnur asparagínasalyf. Ekki má nota önnur krísantasalyf ásamt Enrylaze (eða öfugt) til að ljúka meðferðarlotu, þ.e.a.s lyfin eru ekki jafngild.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert lifrarstarfsemi

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum þó heildargallrauði verði ≤ 3 sinnum eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN) meðan meðferð stendur yfir.

Ekki skal gefa Enrylaze ef heildargallrauði er > 3 til ≤ 10 sinnum ULN meðan meðferð stendur yfir, meðferð má hefja aftur þegar hækkun hefur gengið til baka. Ef svæsin hækkun kemur fram (heildargallrauði > 10 sinnum ULN) skal hætta meðferð og ekki reyna aftur að gefa sjúklingnum lyfið (sjá kafla 4.4).

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá sjúklingum með fyrirliggjandi vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1 til 3 sinnum ULN eða ASAT hærra en ULN). Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi til að unnt sé að setja fram ráðleggingar um skammta.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar hjá sjúklingum með vægt, miðlungsmikla eða verulega skerta nýrnastarfsemi til að unnt sé að setja fram ráðleggingar um skammta.

Börn

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá börnum.

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun hjá börnum yngri en 1 mánaðar.

Aldraðir

Ekki er þörf á skammtaáðlögun hjá öldruðum sjúklingum.

Lyfjagjöf

Enrylaze skal gefa í vöðva og/eða í bláæð.

Þegar lyfið er gefið er í vöðva skal takmarka magn Enrylaze á hverjum inndælingarstað við 2 ml ef sjúklingur er með líkamsyfirborð (BSA) > 0,5 m², og ef sjúklingur er með líkamsyfirborð < 0,5 m² skal takmarka magnið við 1 ml. Ef gefa þarf magn sem er yfir áðurnefndum mörkum skal nota fleiri inndælingarstaði.

Þegar lyfið er gefið með innrennsli í bláæð er mælt með að gefa skammtinn á 2 klukkustundum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um þynningu lyfsins fyrir gjöf í bláæð.

4.3 Frábendingar

- Saga um veruleg ofnæmisviðbrögð gegn virka efninu
- Ofnæmi gegn einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1
- Alvarleg brisbólga
- Saga um alvarlega brisbólgu við fyrri meðferð með asparagínasa
- Alvarlegur blóðsegi við fyrri meðferð með asparagínasa
- Alvarlegar blæðingar við fyrri meðferð með asparagínasa

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Klínískt eftirlit

Asparagínasavirkni

Asparagínasavirkni í sermi er mjög breytileg milli sjúklinga þegar lyfið er gefið í bláæð. Ákjósanlegustu gildi asparagínasavirkni í sermi eru $\geq 0,1$ ein./ml, ef þessi gildi koma ekki fram skal aðlaga skammtinn á einstaklingsgrundvelli. Þegar Enrylaze er gefið í bláæð á mánudegi/miðvikudegi/föstudegi skal mæla lággildi asparagínasavirkni í sermi 72 klukkustundum eftir föstudagsskammtinn og áður en næsti mánudagsskammtur er gefinn. Ef gildi asparagínasavirkni í sermi sem nema $\geq 0,1$ ein./ml koma ekki fram skal íhuga að gefa Enrylaze í vöðva eða skipta yfir í 48 klukkustunda skammtabil (í bláæð eða vöðva). Ef fylgst er með gildum asparagínasavirkni í sermi við gjöf Enrylaze í bláæð með 48 klukkustunda millibili og gildi sem nema $\geq 0,1$ ein./ml koma ekki fram skal íhuga að gefa lyfið í vöðva (sjá kafla 4.2).

Ofnæmisviðbrögð

Í klínískum rannsóknum hafa komið fram ofnæmisviðbrögð af stigi 3 og 4 eftir notkun Enrylaze (sjá kafla 4.3 og 4.8). Ofnæmisviðbrögð koma hugsanlega oftast fram þegar lyfið er gefið í bláæð samanborið við þegar lyfið er gefið í vöðva.

Vegna hættu á alvarlegum ofnæmisviðbrögðum skal gefa Enrylaze þar sem endurlífgunarbúnaður og annað sem nauðsynlegt er að hafa til að meðhöndla bráðaofnæmi eru til staðar. Hætta skal meðferð með Enrylaze hjá sjúklingum sem fá veruleg ofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.3).

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um brisbólgu hjá sjúklingum sem fengu meðferð með Enrylaze í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Meta skal sjúklinga með einkenni sem samræmast brisbólgu til að staðfesta greiningu.

Hætta skal meðferð með Enrylaze hjá sjúklingum sem fá brisbólgu með drepi eða blæðandi brisbólgu.

Ef hækkun verður á lípasa eða amýlasa sem nemur > 2 sinnum ULN eða ef fram kemur brisbólga með einkennum skal stöðva notkun Enrylaze þar til hækkun ULN og einkenni hafa gengið til baka. Eftir að brisbólga hefur gengið til baka má hefja aftur meðferð með Enrylaze.

Glúkósaóþol

Tilkynnt hefur verið um glúkósaóþol hjá sjúklingum sem fengu Enrylaze í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með blóðsykri hjá sjúklingum í upphafi og með reglulegu millibili meðan á meðferð stendur. Gefa skal sjúklingum með blóðsykurshækkun insúlín eftir þörfum.

Blóðstorkukvillar

Tilkynnt hefur verið um blóðsega og blæðingar, þar með talið blóðsega í þykktarstokki (sagittal sinus) og lungnablóðrek við meðferð með L-asparagínasa. Ef um er að ræða blóðsega eða blæðingar skal gera hlé á meðferð með Enrylaze þar til einkenni hafa gengið til baka, eftir það má halda áfram meðferð með Enrylaze.

Eiturverkun á lifur

Meðferð sem felur í sér Enrylaze getur haft í för með sér eiturverkun á lifur, eins og kom fram í klínískum rannsóknum (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um eiturverkun á lifur. Fylgjast skal með gallrauða og transamínösum áður en meðferð hefst og svo eins og klínísk nauðsyn krefur meðan meðferð með Enrylaze stendur yfir. Ef upp kemur alvarlegt tilvik eiturverkur á lifur skal hætta meðferð með Enrylaze og veita stuðningsmeðferð.

Eiturverkanir á taugar

Eiturhrif á miðtaugakerfi, þ.m.t. heilakvilli, krampar og bæling á miðtaugakerfi, sem og heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla geta komið fram við sérhverja meðferð með asparagínasa.

Heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla getur í mjög sjaldgæfum tilvikum komið fram við sérhverja meðferð með asparagínasa. Þetta heilkenni greinist með segulómsskoðun og einkennist af vefjaskemmd/bjúgi sem gengur til baka (á allt frá nokkrum dögum til nokkurra mánaða), aðallega í aftari hluta heilans. Einkenni heilkennis afturkræfs aftari heilakvilla eru m.a. hár blóðþrýstingur, krampar, höfuðverkur, breytingar á andlegu ástandi og bráð skerðing á sjónskerpu (aðallega barkarblinda (cortical blindness) eða samhliða helftarblinda (homonymous hemianopsia)).

Ekki er ljóst hvort heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla orsakast af asparagínasa, samhliða meðferð eða undirliggjandi sjúkdómum. Meðferð við heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla er einkennameðferð, þ.m.t. meðferð við krömpum. Nauðsynlegt getur verið að stöðva meðferð með eða minnka skammta af ónæmisbælandi lyfjum sem gefin hafa verið samhliða. Leita skal sérfræðiálits.

Getnaðarvarnir

Nota skal getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í 3 mánuði eftir síðasta skammt af Enrylaze. Konur skulu einnig fara í þungunarpróf áður en meðferð með Enrylaze hefst. Þar sem ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli getnaðarvarna til inntöku og Enrylaze skulu sjúklingar á barneignaraldri nota öruggar getnaðarvarnir án hormóna meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.6).

Natríuminnihald

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverjum skammti, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum.

Almennt

Við gjöf asparagínasa skal hafa í huga mögulegar milliverkanir við lyf þar sem lyfjahvörf eða lyfhrif geta orðið fyrir áhrifum af völdum þeirra breytinga sem asparagínasi hefur á lifrarstarfsemi eða próteingildi í blóðvökva. Asparagínasi gæti aukið eiturverkanir annarra lyfja vegna áhrifa hans á lifrarstarfsemi.

Vincristín

Gjöf asparagínasa samhliða eða strax á undan gjöf vincristíns gæti tengst aukinni eiturvirkni vincristíns. Asparagínasi hamlar úthreinsun vincristíns gegnum lifur.

Metótrexat, cýtarabín

Forklínísk gögn benda til þess að ef L-asparagínasi er gefinn á undan eða á sama tíma og metótrexat/cýtarabín dragi úr áhrifum síðarnefndu lyfjanna. Gjöf L-asparagínasa á eftir metótrexati eða cýtarabíni hefur í för með sér samlegðaráhrif. Klínísk áhrif gjafar L-asparagínasa í sérstakri röð (sequence-dependent) á verkun metótrexats og cýtarabíns eru hins vegar óþekkt.

Sykursterar

Gjöf asparagínasa með eða strax á undan barksterum (t.d. prednisóni) getur breytt storkugildum, t.d. geta gildi fibrínógens og andþrombíns III lækkað.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Karlar og konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á krabbameinslyfjameðferð sem inniheldur Enrylaze stendur. Þar sem ekki er vitað hvenær óhætt er að verða barnshafandi eða feðra barn eftir meðferð með asparagínasa skulu karlar og konur nota örugga getnaðarvörn í a.m.k. 3 mánuði eftir að meðferð er hætt. Þar sem ekki er hægt að útiloka óbeina milliverkun milli getnaðarvarnartafla og Enrylaze skulu sjúklingar á barneignaraldri nota örugga getnaðarvörn án hormóna meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun raðbrigða krísantaspasa hjá þunguðum konum. Samkvæmt rannsóknum á L-asparagínasa úr *Erwinia chrysanthemi* hjá dýrum með fangi getur raðbrigða krísantaspasi valdið skaða á fósturvísi og fóstri þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 5.3).

Konur sem geta orðið þungaðar skulu fara í þungunarpróf áður en meðferð með Enrylaze hefst. Ekki má nota Enrylaze á meðgöngu nema meðferð sé nauðsynleg vegna sjúkdómsástands konunnar og réttlæti mögulega áhættu fyrir fóstrið. Ef lyfið er notað á meðgöngu eða ef sjúklingur verður barnshafandi meðan meðferð með Enrylaze stendur yfir skal greina sjúklingi frá mögulegri hættu fyrir fóstrið.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort raðbrigða krísantaspasi skilst út í brjóstamjólk. Vegna möguleika á alvarlegum aukaverkunum hjá ungbörnum/börnum sem eru á brjósti skal ráðleggja mæðrum að gefa ekki brjóst meðan á meðferð með Enrylaze stendur og þar til tvær vikur eru liðnar frá því að síðasti skammtur var gefinn.

Frjósemi

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif raðbrigða krísantaspasa á frjósemi. Rannsókn með krísantaspasa úr *Erwinia chrysanthemi* á frjósemi og fósturvísisþroska snemma á fósturskeiði hjá rottum leiddi ekki í ljós nein áhrif á frjósemi kven- eða karldýra (váhrifamörk hjá mönnum < 1) (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enrylaze hefur lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Þessi áhrif byggja á þeim aukaverkunum sem geta komið fram meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 59% sjúklinga sem fengu Enrylaze í klínískri rannsókn. Algengustu alvarlegu aukaverkanirnar voru daufkyrningafæð með hita (29%), sótthiti (10%), uppköst (8%), sýklasótt (7%), lyfjaofnæmi (6%), ógleði (6%) og brisbólga (5%).

Algengustu aukaverkanirnar voru blóðleysi (52%), uppköst (49%), blóðflagnafæð (42%), daufkyrningafæð (41%), ógleði (38%), daufkyrningafæð með hita (32%), þreyta (32%), sótthiti (32%), minnkuð matarlyst (29%), hækkun transamínasa (29%), kviðverkur (27%), fækkun hvítra blóðkorna (27%), höfuðverkur (25%), niðurgangur (22%) og fækkun eítílfrumna (20%).

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem greint var frá í klínískum rannsóknum eru taldar upp í töflu 1 eftir líffæraakerfum og tíðni. Tíðni sem greint er frá varðar sjúklinga (n=228) sem fengu 6 skammta af Enrylaze ásamt fjöllyfja krabbameinsmeðferð. Vitað er að tilteknar aukaverkanir sem taldar eru upp hér á eftir, eins og viðbrögð vegna beinmergsbælingar og sýkingar, tengjast fjöllyfja krabbameinsmeðferðum og ekki er ljóst hvaða hlutverki Enrylaze gegnir þar. Önnur lyf sem notuð eru við meðferðina kunna að hafa áhrif á einstök tilvik aukaverkanna.

Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$); algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 1: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Enrylaze í fjöllyfja krabbameinsmeðferð (rannsókn JZP458-201)

Líffæraflokkur	Tíðni	Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Algengar	Sýklasótt
Blóð og eitlar	Mjög algengar	Blóðleysi, blóðflagnafæð, daufkyrningafæð, daufkyrningafæð með hita
Ónæmiskerfi	Mjög algengar	Lyfjaofnæmi
	Algengar	Bráðaofnæmisviðbrögð, ofnæmi
Efnaskipti og næring	Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðsykurshækkun, albúmínbrestur
	Algengar	Hækkun þríglyseríð í blóði, blóðsykurslækkun, blóðammóníakshækkun
Geðræn vandamál	Mjög algengar	Kvíði
	Algengar	Skapstyggð
Taugakerfi	Mjög algengar	Höfuðverkur
	Algengar	Sundl
	Sjaldgæfar	Segamyndun í efri þykktarstokki
Æðar	Algengar	Lágþrýstingur
	Sjaldgæfar	Segamyndun í hóstarbláæð, segamyndun í djúpum bláæðum
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	Algengar	Lungnablóðrek
Meltingarferi	Mjög algengar	Uppköst, ógleði, kviðverkur, niðurgangur
	Algengar	Brisbólga
Húð og undirhúð	Algengar	Dröfnuörðuútbrot, kláði, útbrot, ofsakláði, roðaútbrot

Stoðkerfi og bandvefur	Mjög algengar	Verkur í útlím
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Mjög algengar	Þreyta, sótthiti
	Algengar	Verkur á stungustað, viðbrögð á stungustað
Rannsóknaniðurstöður	Mjög algengar	Aukning transamínasa, fækkun hvítra blóðkorna, fækkun eitilfrumna, þyngdartap, aukinn gallrauði í blóði
	Algengar	Aukin blóðgildi kreatíníns, lenging á virkjuðum þromboplastíntíma (aPTT), lækkuð blóðgildi fibrínógens, lækkuð gildi andþrombíns III
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Mjög algengar	Mar
	Algengar	Innrennslistengd viðbrögð

Lýsing á völdum aukaverkunum

Ofnæmi

Ofnæmisviðbrögð voru meðal aukaverkana sem greint var frá í klínísku rannsókninni á Enrylaze. Tíðni ofnæmis við lyfinu var 11% og það var alvarlegt hjá 8% sjúklinga. Tíðni bráðaofnæmis var 2%, og það var alvarlegt hjá öllum sjúklingum. Í heild varð oftart var við ofnæmisviðbrögð hjá sjúklingum sem fengu Enrylaze í bláæð. Tíðni ofnæmisviðbragða sem urðu til þess að meðferð var hætt var 10% (sjá kafla 4.4).

Brisbólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik brisbólgu, þar með talin lífshættuleg tilvik, í klínískri rannsókn á Enrylaze. Tíðni brisbólgu var 7%; tíðni alvarlegrar brisbólgu var 5%; tíðni lífshættulegrar brisbólgu var 1%. Hjá einum sjúklingi myndaðist sýndarblaðra í brisi eftir bráða brisbólgu, sem lagaðist án afleiðinga. Tíðni brisbólgu í rannsókn JZP458-201 sem varð til þess að meðferð var hætt var 5% (sjá kafla 4.4).

Fullorðnir og aðrir sérstakir hópar

Þó að öryggissnið fullorðinna eldri en 25 ára hafi ekki verið rannsakað hefur verið oftart verið greint frá aukaverkunum eins og eiturvekun á lifur, segamyndun og brisbólgu hjá fullorðnum með brátt eitilfrumukrabbamein sem fengu aðra asparagínasa heldur en hjá börnum.

Ónæmingargeta

Greint hefur verið frá því að engar eða litlar víxlverkanir séu milli krísantasþasa og annarra asparagínasa unnum úr *E. coli*.

Eins og við á um öll próteinlyf er möguleiki á ónæmissvörun. Prófanir fyrir ónæmissvörun eru afar háðar næmi og sértæki prófsins og ýmsir þættir geta haft áhrif á þau, eins og aðferðir við prófun, meðferð sýna, tímasetning sýnatöku, meðferð sem gefin er samhliða og undirliggjandi sjúkdómar. Af þeim sökum getur samanburður á tíðni mótefnamyndunar gegn Enrylaze og tíðni mótefnamyndunar gegn öðrum lyfjum verið villandi.

Greiningar hjá sjúklingum sem fengu Enrylaze annaðhvort með inndælingu í vöðva (n=167) eða innrennsli í bláæð (n=61) sýndu að 116 af 228 sjúklingum (51%) voru með staðfest lyfjamótefni (e. anti-drug antibodies, ADA) gagnvart Enrylaze, 8 (7%) þeirra voru ADA-jákvæðir fyrir fyrsta skammt.

Alls fengu 23 sjúklingar (20%) með ADA ofnæmisviðbrögð og þar af voru 6 (5%) með hlutleysandi mótefni. Af ADA-neikvæðum sjúklingum fengu 7/112 (6%) ofnæmisviðbrögð.

Meðan meðferðin stóð yfir urðu 73 sjúklingar (63%) ADA-neikvæðir að minnsta kosti einu sinni.

Innrennsli í bláæð

- Samtals 34 sjúklingar (56%) reyndust ADA-jákvæðir.
- Einn sjúklingur var ADA-jákvæður fyrir fyrsta skammt.

- 33 sjúklingar mynduðu ADA gagnvart Enrylaze eftir gjöf Enrylaze. 18 þessara sjúklinga urðu síðar ADA-neikvæðir að minnsta kosti einu sinni meðan rannsóknin stóð yfir.
- 12 (35%) fengu ofnæmisviðbrögð meðan rannsóknin stóð yfir, af þeim sjúklingum voru tveir með hlutleysandi mótefni. Af ADA-neikvæðum sjúklingum fengu 4/27 (15%) ofnæmisviðbrögð.

Inndæling í vöðva

- Samtals 82 sjúklingar (49%) reyndust ADA-jákvæðir.
- 7 sjúklingar voru ADA-jákvæðir fyrir fyrsta skammt.
- 75 sjúklingar mynduðu ADA gagnvart Enrylaze eftir gjöf Enrylaze. 55 þessara sjúklinga urðu síðar ADA-neikvæðir að minnsta kosti einu sinni meðan rannsóknin stóð yfir.
- 11 sjúklingar (13%) fengu ofnæmisviðbrögð og af þeim sjúklingum voru fjórir með hlutleysandi mótefni. Af ADA-neikvæðum sjúklingum fengu 7/85 (8%) ofnæmisviðbrögð.

Ekki virðist vera fylgni milli ADA og tíðni ofnæmisviðbragða. Engra áhrifa gætti á virknigildi asparagínasa (SAA) í blóðvökva hjá ADA-jákvæðum sjúklingum þar sem þeir viðhéldu virknigildum asparagínasa í blóðvökva við $\geq 0,1$ ein./ml við alla mælda 48 og 72 klukkustunda tímamarkta í meðferðarlotu 1. Engra áhrifa á lyfjahvörf Enrylaze varð vart og ADA-staða reyndist ekki marktækur þáttur í greiningu á lyfjahvörfum þýðis.

Börn

Meirihluti sjúklinga í rannsókn JZP458-201 voru börn < 18 ára, eða 197/228 (86%) og því hentar ekki að gera samanburð á tíðni og alvarleika aukaverkana með tilliti til annarra aldurshópa.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekki hefur verið greint frá neinu tilfelli ofskömmunar Enrylaze og ekkert sértækt móteitur er til. Meðferð samanstendur af stuðnings- og einkennameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur æxlishefjandi lyf, ATC-flokkur: L01XX02.

Verkunarháttur

Asparagínasi er ensím sem hvetur ummyndun amínósýrunnar L-asparagín í L-asparssýru og ammoníak. Lyfjafræðileg áhrif Enrylaze byggjast á því að hvítblæðisfrumur deyja vegna asparagínþurrðar í blóðvökva. Hvítblæðisfrumur með litla tjáningu asparagín tengiensíms (synthetase) hafa minnkaða getu til að mynda asparagín, og eru því háðar utanaðkomandi asparagíni til lifunar.

Verkun og öryggi

Verkun og öryggi Enrylaze var ákvarðað í klínísku rannsóknunum; opinni fjölsetra rannsókn í tveimur hlutum, með mörgum hópum og fjölyfja krabbameinsmeðferð, þar sem 228 sjúklingar, fullorðnir og börn, með brátt eitilfrumuhvítblæði eða eitilfrumukrabbamein sem mynduðu ofnæmi fyrir langverkandi asparagínösom unnum úr *E. coli* fengu meðferð. Miðgildi aldurs sjúklinga var 10 ár (á bilinu 1 til 25 ár).

Fyrri meðferð með langverkandi asparagínösom unnum úr *E. coli* fól í sér pegaspargasa sem gefinn var öllum sjúklingum nema einum, sem fékk aðra tegund asparagínasa unnum úr *E. coli*. Í rannsókn

JZP458-201 fengu 190 sjúklingar (83%) ofnæmi (af stigi ≥ 3) fyrir langverkandi asparagínösum unnum úr *E. coli*, 15 sjúklingar (7%) fengu dulda óvirkjun (silent inactivation) og 23 sjúklingar (10%) fengu ofnæmisviðbrögð ásamt óvirkjun. Fjöldi meðferðarlota með Enrylaze var á bilinu 1 til 15.

Sjúklingar fengu 6 skammta af Enrylaze, annaðhvort 25 mg/m² eða 37,5 mg/m² í vöðva þrisvar í viku (mánudaga/miðvikudaga/föstudaga) eða 25 mg/m² á mánudögum og miðvikudögum og svo 50 mg/m² á föstudögum sem innrennsli í bláæð eða inndælingu í vöðva í staðinn fyrir hvern þann skammt af asparagínasa unnum úr *E. coli* sem eftir var í meðferðaráætlun sjúklings.

Ákvörðun á verkun var byggð á því að sýnt var fram á að lægstu gildum asparagínasa í blóðvökva (NSAA) sem námu $\geq 0,1$ ein./ml var náð og viðhaldið. Sýnt hefur verið fram á að fylgni er milli lággildis asparagínasavirkni í blóðvökva sem nemur $\geq 0,1$ ein./ml og asparagínþurrðar, sem segir fyrir um klíniska verkun (sjá kafla 5.2).

Lægstu gildi asparagínasa í blóðvökva sem náðust í klínískum rannsóknum við skammtaáætlun samkvæmt ábendingum er að finna í töflu 2.

Tafla 2: NSAA $\geq 0,1$ ein./ml í klínískum rannsóknum

Tímamunktur	Í vöðva 25 (MM)/ 50 (F) mg/m ²	Í bláæð 25 (MM)/ 50 (F) mg/m ²
Á síðustu 48 klst.	95,9% [90,4%; 100,0%]	89,8% [82,1%; 97,5%]
Á síðustu 72 klst.	89,8% [81,3%; 98,3%]	40,0% [26,4%; 53,6%]

MM = mánudagur, miðvikudagur

F = föstudagur

Aðrar ráðlagðar skammtaáætlanir eru byggðar á innreikningi (interpolation) út frá lyfjahvörfum og svörunartíðni sem kom fram við meðferðaráætlanir sem rannsakaðar voru með mjög svipuðum hætti.

Börn

Ekki er búist við klínískt marktækum mun á líkum á því að ná meðferðargildum NSAA $\geq 0,1$ ein./ml með hliðsjón af aldri (1 mánaðar til 39 ára) með þeirri skömmtun á grundvelli líkamsyfirborðs (BSA) sem lögð er til.

5.2 Lyfjahvörf

Lyfjahvörf Enrylaze voru ákvörðuð á grundvelli asparagínasavirkni í blóðvökva. Sjúklingar fengu 6 skammta af Enrylaze í ólíkum skammtastærðum í vöðva á mánudögum, miðvikudögum og föstudögum eða 25 mg/m² í vöðva eða bláæð á mánudögum og miðvikudögum og 50 mg/m² á föstudögum í staðinn fyrir hvern þann skammt af langverkandi asparagínasa unnum úr *E. coli* sem eftir var í upprunalegu meðferðaráætluninni. Hámarksvirknigildi asparagínasa í blóðvökva fyrir raðbrigða krísantaspa (C_{max}) og flatarmál undir tímaferli fyrir virknigildi asparagínasa í blóðvökva eykst um það bil hlutfallslega yfir skammtabil frá 12,5 til 50 mg/m². Lággildi asparagínasavirkni í sermi 48 klukkustundum ($C_{trough,48}$) eða 72 klukkustundum ($C_{trough,72}$) eftir síðasta skammt raðbrigða krísantaspa eru tekin saman í töflu 3.

Tafla 3: Lyfjahvarfabreytur Enrylaze á grundvelli virknigilda asparagínasa í blóðvökva

Lyfjahvarfabreyta ^a	Meðalgildi (95% CI) eftir síðasta skammt			
	25/25/50 mg/m ² mánudagur, miðvikudagur, föstudagur		25/25/50 mg/m ² mánudagur, miðvikudagur, föstudagur	
	Í vöðva		Í bláæð	
C _{trough,48} (ein./ml)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
C _{trough,72} (ein./ml)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

^a: C_{trough,48}: Lágildi asparagínasavirkni í sermi 48 klukkustundum eftir síðasta skammt 25 mg/m² í lotu 1; C_{trough,72}: Lágildi asparagínasavirkni í sermi 72 klukkustundum eftir síðasta skammt 50 mg/m² í lotu 1.

Frásog

Miðgildi T_{max} raðbrigða krísantaspasa er 16 klukkustundir eftir gjöf í vöðva. Nýting (absolute bioavailability) við gjöf í vöðva er að meðaltali 38%.

Dreifing

Eftir gjöf í bláæð er margfeldismeðaltal (% frávikshlutfall (CV)) dreifingarrúmmáls raðbrigða krísantaspasa 1,75 l/m² (14%).

Umbrot

Búist er við að raðbrigða krísantaspasi umbroti í lítil peptíð meðfnasundrunarferlum.

Brotthvarf

Eftir gjöf í bláæð er margfeldismeðaltal (% CV) úthreinsunar raðbrigða krísantaspasa 0,14 l/klukkustund/m² (20%).

Margfeldismeðaltal (% CV) helmingunartíma er 8,6 klukkustundir (13%) eftir gjöf í bláæð og 18,8 klukkustundir (11%) eftir gjöf í vöðva.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Ekki var gerð rannsókn til að kanna sérstaklega notkun Enrylaze við skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.

Meðan á meðferð stendur er ekki þörf á skammtaaðlögun fyrir sjúklinga með heildargallrauða ≤ 3 sinnum eðlileg efri viðmiðunarmörk (ULN); takmörkuð gögn eru til um Enrylaze hjá sjúklingum með heildargallrauða > 3 sinnum til ≤ 10 sinnum ULN.

Ekki er þörf á skammtaaðlögun hjá sjúklingum með fyrirliggjandi vægt eða meðalskerta lifrarstarfsemi (heildargallrauði > 1 til 3 sinnum ULN eða ASAT > en ULN). Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um sjúklinga með verulega skerta lifrarstarfsemi til að unnt sé að setja fram ráðleggingar um skammta. Ekki liggja fyrir fullnægjandi upplýsingar um sjúklinga með vægt, meðalskerta eða verulega skerta nýrnastarfsemi til að unnt sé að setja fram ráðleggingar um skammta.

Aldur, þyngd, líkamsyfirborð og kyn

Ekki var klínískt marktækur munur á lyfjahvörfum Enrylaze á grundvelli þyngdar (9 til 131 kg) eða kyns (n=138 karlkyns; n=88 kvenkyns) eftir að skammturinn hafði verið aðlagður að líkamsyfirborði.

Dreifingarrúmmál og úthreinsun raðbrigða krísantaspasa hækkar eftir því sem líkamsyfirborð er meira (0,44 til 2,53 m²).

Aldur hefur áhrif á frásogshraðastuðul þar sem gildi frásogshraðastuðuls eru hærri hjá yngri þátttakendum, sem hefur í för með sér að T_{max} næst fyrr.

Kynþáttur

Hjá svörtum eða afrískættuðum bandarískum sjúklingum (n=24) var úthreinsun 25% minni, sem getur haft í för með sér aukna útsetningu virknigilda asparagínasa í blóðvökva miðað við meðalgildi þýðis (n=226). Ekki þarf að aðlaga skammta fyrir afrískættaða Bandaríkjamenn. Enginn klínískt marktækur munur kom fram hvað varðar úthreinsun hjá spænskættuðum sjúklingum (n=73) og sjúklingum af öðrum uppruna (n=139).

Hlutleysandi mótefni

Sértæk hlutleysandi mótefni voru greind við endurtekna skammta, rétt eins og þegar um er að ræða önnur asparagínasalyf.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Í rannsókn var raðbrigða krísantaspasi gefinn í bláæð hjá rottuhópum í allt að 14 daga í röð. Aukaverkanir hjá dýrum sem ekki höfðu fengið lyfið áður, sem voru dæmigerðar fyrir asparagínasa, komu fram við útsetningu sem var meira en 3,6-föld hámarks útsetning hjá mönnum.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum, stökkbreytandi áhrifum og eiturverkunum á æxlun hafa ekki verið gerðar með Enrylaze.

Í rannsóknum á þroska fósturvísa og fóstura hjá rottum og kaninum hafði L-asparagínasi úr *Erwinia chrysanthemi* í för með sér eiturhrif á móður, aukna fósturvísun, fanglát eftir hreiðrun, eiturhrif á fósturvísi og fóstur og/eða meiri háttar vansköpun við útsetningu sem var lægri en sjá má klínískt (váhrifamörk < 1).

Í rannsóknum á frjósemi og þroska fyrir og eftir got hjá rottum með L-asparagínasa úr *Erwinia chrysanthemi* komu engar aukaverkanir fram varðandi frjósemi eða þroska, en útsetning var lægri en sjá má klínískt (váhrifamörk < 1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Trehalósatvíhýdrat
Natríumklóríð
Natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig)
Tvínatríumfosfat
Natríumtvívetnisfosfat einhýdrat
Pólýsorbit 80
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar. Þetta á einnig við um innrennsli annarra lyfja með sömu innrennisslöngu og notuð er fyrir Enrylaze.

6.3 Geymsluþol

Óopnað hettuglas

3 ár.

Geymsluþol við notkun

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax, nema ef aðferðir við opnun/þynningu útiloka hættu á örverumengun. Ef lyfið er ekki notað strax er geymslutími við notkun og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda.

Lyf til gjafar í vöðva

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun fyrir lyf í pólýprópýlenssprautu til gjafar í vöðva í allt að 8 klukkustundir við stofuhita (15 °C–25 °C) eða 24 klukkustundir í kæli (2 °C–8 °C).

Lyf til gjafar í bláæð

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun fyrir lyf til gjafar í bláæð í allt að 12 klukkustundir við stofuhita (15 °C–25 °C) eða 24 klukkustundir í kæli (2 °C–8 °C).

Geymslutími hefst þegar viðeigandi magn er dregið upp úr óopnuðu hettuglasi. Geymslutími í pólýetýlenfóðruðum innrennslispoka fyrir lyf til gjafar í bláæð tekur einnig til tveggja klukkustunda innrennslitíma (sjá kafla 6.6).

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C–8 °C) í uppréttri stöðu.

Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Má ekki frjósa.

Geymsluskiyrdi eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

2 ml hettuglas úr glæru bórsílikatgleri af gerð 1, lokað með halóbútýl-gúmmítappa, álinnsigli og fjólublárru plasthettu.

Pakkningastærð: 3 hettuglös.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Varúðarreglur

Sýnt hefur verið fram á samrýmanleika við eftirfarandi efni. Önnur efni hafa ekki verið rannsökuð.

- Sprautur úr pólýprópýleni
- Innrennslissett úr pólývínýlklóríði, fjölólefini, pólýamíði og etýlenvínýlasetati

Leiðbeiningar um undirbúning

- Ákvarða skal skammta og fjölda hettuglása af Enrylaze á grundvelli líkamsyfirborðs sjúklings eins og lýst er í kafla 4.2. Til að ná fullum skammti gæti þurft fleiri en eitt hettuglas
- Takið viðeigandi fjölda hettuglása af Enrylaze úr kæli
 - Hristið ekki hettuglösina
 - Leita skal eftir ögnum í hverju hettuglasi. Ef agnir sjást og/eða ef vökvinn í hettuglasinu er ekki tær má ekki nota hettuglasið
- Dragið viðeigandi rúmmál af Enrylaze upp í sprautu

Næstu þrep gilda um undirbúning lyfs til innrennslis í æð

- Tilbúinn skammtur Enrylaze sem er í sprautunni er þynntur í innrennslispoka með 100 ml af 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð stungulyfi, lausn
- Skammtur sem tilbúinn er til innrennslis í bláæð á að vera tær vökvi laus við sýnilegar agnir
 - Ef agnir finnast í innrennslislausninni eftir blöndun má ekki nota lausnina
 - Upphaf tilgreinds geymslutíma hefst þegar viðeigandi magn er dregið upp úr hettuglasinu (sjá kafla 6.3)

- Ráðlagður 2 klukkustunda innrennslistími er innifalinn í 12 eða 24 klukkustunda geymslutímanum

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1747/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 15. september 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

09/2023

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

AGC Biologics, Inc. (lögformlegt heiti CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Danmörk

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Enrylaze 10 mg/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf, lausn
recombinant crisantaspase

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 0,5 ml af lausn með 10 mg af raðbrigða krísantaspasa.

3. HJÁLPAREFNI

Trehalósatvíhýdrat, natríumklóríð, natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig), tvínatríumfosfat, natríumtvívetnisfosfat einhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stungulyf/innrennslislyf, lausn
3 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til notkunar í bláæð eða vöðva.
Má ekki hrista.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.
Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.
Geymið í uppréttri stöðu.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/23/1747/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA ENINGA

HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enrylaze 10 mg/0,5 ml stungulyf/innrennslislyf
recombinant crisantaspase
Í bláæð eða í vöðva i.v./i.m.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI ENINGA

6. ANNAD

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Enrylaze 10 mg/0,5 ml stungulyf/innrennsliðslyf, lausn raðbrigða krísantaspassi (recombinant crisantaspase)

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Enrylaze og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að gefa Enrylaze
3. Hvernig Enrylaze er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enrylaze
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Enrylaze og við hverju það er notað

Enrylaze inniheldur virka efnið raðbrigða krísantaspassa. Efnið er notað samhliða öðrum lyfjum til að meðhöndla brátt eitilfrumuhvítblæði og eitilfrumukrabbamein. Enrylaze má gefa sjúklingum 1 mánaðar og eldri.

Enrylaze inniheldur prótein sem framleitt er á rannsóknarstofu með raðbrigðaerfðatækni. Þetta prótein dregur úr magni annars próteins sem kallast asparagín en það er nauðsynlegt til að krabbameinsfrumur lifi af hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði og eitilfrumukrabbamein.

2. Áður en byrjað er að gefa Enrylaze

Þú mátt ekki fá Enrylaze

- ef þú færð alvarleg ofnæmisviðbrögð við Enrylaze.
- ef þú færð ofnæmisviðbrögð við einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú ert með alvarlega brisbólgu (bólgu í brisi).
- ef þú hefur fengið alvarlega brisbólgu eftir meðferðir með asparagínasa.
- ef þú hefur fengið alvarlega blóðtappa eftir meðferðir með asparagínasa.
- ef þú hefur fengið alvarlegar blæðingar eftir meðferðir með asparagínasa.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Enrylaze er notað.

Eftirfarandi vandamál geta komið fram meðan á meðferð með Enrylaze stendur:

- alvarleg ofnæmisviðbrögð sem geta verið lífshættuleg. Sjúkrahúsið mun tryggja að starfsfólk sé tilbúið til að takast á við öll ofnæmisviðbrögð sem geta komið fram meðan á meðferðinni stendur.
- bólga í brisi. Óþægindi eða verkir á magasvæði eða í baki geta verið merki um brisbólgu og þú

skalt láta lækinn tafarlaust vita ef þú finnur fyrir slíku.

- breytingar á getu líkamans til að hafa stjórn á blóðsykursgildum. Læknirinn á að fylgjast með blóðsykursgildum þínum meðan á meðferð stendur og gefa insúlín ef þörf krefur.
- óvenjulegar blæðingar eða blóðtappar. Ef annaðhvort af þessu kemur fram mun læknirinn gera hlé á meðferðinni þar til einkennin eru horfin.
- lifrarvandamál. Læknirinn mun fylgjast með þér til að athuga hvort lifrarvandamál komi upp og veita meðferð eftir þörfum.
- eiturverkanir á miðtaugakerfi, svo sem krampar og skert taugastarfsemi. Einnig gætu tilvik um heilkenni afturkræfs aftari heilakvilla (sem einkennist af höfuðverk, ringlun, krömpum og sjóntapi) komið upp sem hugsanlega þarf að meðhöndla með blóðþrýstingslækkandi lyfjum og, ef um krampa er að ræða, meðferð með krampastillandi lyfjum.

Eftirlit meðan á meðferð með Enrylaze stendur

Fylgst verður með þér meðan á Enrylaze-meðferð stendur og eftir að henni er lokið til að meta:

- ofnæmisviðbrögð
- starfsemi í brisi og lifur
- blóðsykursgildi

Notkun annarra lyfja samhliða Enrylaze

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Sérstaklega skal láta lækinn eða lyfjafræðing vita ef einhver eftirfarandi lyfja eru eða hafa verið notuð:

- metótrexat eða cýtarabín, notuð í krabbameinsmeðferð. Ef þessi lyf eru notuð rétt áður en Enrylaze er gefið geta áhrif þeirra aukist.
- vincristín, notað í krabbameinsmeðferð. Ef vincristín er notað með Enrylaze getur það aukið eituráhrif vincristíns.
- sykursterar, bólgueyðandi lyf. Ef slík lyf eru notuð rétt áður en Enrylaze er gefið getur það aukið myndun blóðtappa.

Meðganga

Ekki má nota Enrylaze á meðgöngu og konur ættu að taka þungunarpróf áður en meðferð hefst. Við meðgöngu eða grun um þungun skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

Brjóstgjöf

Þú mátt ekki gefa brjóst meðan á meðferð stendur og í tvær vikur eftir að meðferð með Enrylaze lýkur þar sem hætta er á skaða fyrir barn á brjósti.

Fjölskylduáætlanir

Bæði karlar og konur ættu að nota getnaðarvarnir og forðast að geta barn meðan á meðferð með Enrylaze stendur og í þrjú mánuði eftir síðustu gjöf Enrylaze. Konur sem fá meðferð með Enrylaze eiga ekki að nota hormónagetnaðarvarnir.

Konur skulu taka þungunarpróf áður en meðferð er hafin.

Akstur og notkun véla

Enrylaze getur valdið ógleði og höfuðverk. Þetta gæti haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla.

Enrylaze inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri skammtaeiningu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

3. Hvernig Enrylaze er gefið

Læknirinn ákveður skammtinn sem þú færð og hvort þú færð hann með innrennsli í bláæð eða með

inndælingu í vöðva. Einnig er hugsanlegt að þú fáið ákveðin önnur lyf, svo sem parasetamól, H1- og H2-blokka, áður en þú færð Enrylaze.

Skammturinn og hvernig hann er gefinn getur verið mismunandi og fer eftir sjúkdómi, líkamsyfirborði og svörun við meðferðinni.

Ef þú færð Enrylaze í bláæð er lyfið gefið á tveimur klukkustundum. Ef þú færð Enrylaze í vöðva verður lyfið hugsanlega gefið á nokkra stungustaði.

Ef þú telur að þú hafir fengið stærri skammt af Enrylaze en mælt er fyrir um

Ef þú hefur einhverjar áhyggjur skaltu strax hafa samband við lækinn eða heilbrigðisstarfsfólk.

Ef þú telur að það hafi gleymst að gefa þér Enrylaze

Ef þú hefur einhverjar áhyggjur skaltu strax hafa samband við lækinn eða heilbrigðisstarfsfólk.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Tilkynnt var um eftirfarandi aukaverkanir hjá sjúklingum í meðferð með Enrylaze.

Alvarlegar aukaverkanir

Láttu lækinn strax vita ef þú færð:

Einkenni alvarlegra ofnæmisviðbragða, þ.m.t. bólga í andliti, mæði, einkenni sem líkjast frjókornaofnæmi, útbrot, hrollur, blísturshljóð við öndun, andlitsroði, uppköst, hár eða lágur blóðþrýstingur. Í alvarlegum tilvikum getur bráðaofnæmi (skyndileg alvarleg ofnæmisviðbrögð með öndunarerfiðleikum, bólgu, svima, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi) einnig komið fram.

Einkenni um blóðtappa, þ.m.t. í lungnaeðum sem gætu lýst sér sem skyndileg mæði, brjóstverkur eða blóðugur hósti, og í heilaeðum sem gætu meðal annars lýst sér sem máttleysi/dofi, krampar, talröðugleikar eða slæmur höfuðverkur.

Einkenni brisbólgu, þar á meðal kviðverkir, ógleði, uppköst, bakverkir eða lystarleysi.

Aðrar aukaverkanir

Láttu lækinn vita ef þú færð eitthvað af eftirfarandi:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- ofnæmisviðbrögð, þ.m.t. útbrot, kláði og ofsakláði
- sýkingar
- lág gildi rauðra blóðkorna (blóðleysi)
- lág gildi blóðflagna (blóðflagnafæð)
- lág gildi hvítra blóðkorna (fækkun hvítra blóðkorna)
- lág gildi daufkyrninga, ákveðin gerð hvítra blóðkorna sem berst gegn sýkingum (daufkyrningafæð)
- lág gildi hvítra blóðkorna (daufkyrningar) ásamt hita af völdum sýkingar (daufkyrningafæð með hita)
- lág gildi eitilfruma, ákveðin gerð hvítra blóðkorna sem berst gegn sýkingum (fækkun eitilfrumna)
- magaverkur (kviðverkur)
- niðurgangur
- ógleði
- uppköst
- þreyta
- hiti (sótthiti)

- há blóðsykursgildi (blóðsykurshækkun)
- verkir í útlimum
- þyngdartap
- höfuðverkur
- minnkuð matarlyst
- óeðlilegar niðurstöður úr prófunum á lifrarstarfsemi (aukning transamínasa, aukinn gallrauði í blóði)
- minnkað magn albúmíns (prótein í blóði) (albúmínbrestur)
- kvíði
- mar

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum):

- blóðeitrun (blóðsýking)
- skyndileg, alvarleg ofnæmisviðbrögð ásamt öndunarferfiðleikum, bólgu, svima, hröðum hjartslætti, svitamyndun og meðvitundarleysi (bráðaofnæmi)
- húðútbrot sem einkennast af flötum, mislitum blettum (dröfnuútbrot) og upphleyptum, rauðleitum hnúðum (örðuútbrot) (dröfnuörðuútbrot)
- húðútbrot með roða og bólgu (roðaútbrot)
- ofsakláði
- kláði í húð
- bólga í brisi
- verkur á stungustað
- viðbrögð á stungustað
- innrennslistengd viðbrögð
- óeðlileg gildi blóðstorkuþátta (lenging á virkjendum þromboplastíníma, lækkuð gildi andþrombíns III, lækkuð blóðgildi fíbrínógens)
- óeðlileg nýrnastarfsemi (aukin blóðgildi kreatíníns)
- lág blóðsykursgildi (blóðsykurslækkun)
- lágur blóðþrýstingur (lágþrýstingur)
- blóðtappar, þ.m.t. í lungna- og heilæðum
- skapstýggð
- sundl

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum):

- blóðtappi í mikilvægri heilæð (segamyndun í efri þykktarstokki)
- blóðtappi í bláæð í hálsi (segamyndun í hóstarbláæð)
- blóðtappi í bláæðum útlíma (segamyndun í djúpum bláæðum)

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi** sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enrylaze

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið óopnuð hettuglös í kæli (2 °C–8 °C) í uppréttri stöðu. Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í ytri umbúðum til varnar gegn ljósi.

Eftir undirbúning Enrylaze-skammts í sprautu má geyma skammtinn í allt að 8 klukkustundir við stofuhita (15 °C–25 °C) eða í 24 klukkustundir í kæli (2 °C–8 °C).

Eftir þynningu í innrennslisþoka má geyma Enrylaze í allt að 12 klukkustundir við stofuhita (15 °C–25 °C) eða í 24 klukkustundir í kæli (2 °C–8 °C). Geymslutími hefst þegar lausnin hefur verið dregin upp úr óopnuðu hettuglasi.

Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir í lausninni.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enrylaze inniheldur

- Virka innihaldsefnið er raðbrigða krísantasíasi. Hvert hettuglas inniheldur 10 mg af raðbrigða krísantasíasi í 0,5 ml lausn.
- Önnur innihaldsefni eru trehalósatvíhýdrat, natríumklóríð (sjá kafla 2, „Enrylaze inniheldur natríum“), natríumhýdroxíð (til að stilla sýrustig), tvínatríumfosfat, natríumtvívívetnisfosfat einhýdrat, pólýsorbat 80 og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Enrylaze og pakkningastærðir

Enrylaze er tært eða gulleitt stungulyf/innrennslislyf, lausn án agna.

Ein askja inniheldur 3 hettuglös úr gleri, hvert þeirra með 0,5 ml af stungulyfi/innrennslislyfi, lausn.

Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Írland
Sími: +353 1 968 1631
Netfang: medinfo-int@jazzpharma.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður: 09/2023

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.