

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enrylaze 10 mg/0,5 mL, soluzione iniettabile o per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino contiene 0,5 mL di soluzione da 10 mg di crisantaspase ricombinante*

La sequenza amminoacidica è identica alla L-asparaginasi nativa della *Erwinia chrysanthemi* (nota anche come crisantaspase).

Un test di attività *in vitro* ha dimostrato che 1 mg di crisantaspase ricombinante si avvicina a 1 000 U di crisantaspase nativa, in linea con i confronti *in vivo* degli studi clinici. Le esposizioni all'attività dell'asparaginasi sierica (SAA) (C_{max} , concentrazione a 48 ore e 72 ore e AUC) si sono dimostrate comparabili per 25 mg/m² di crisantaspase ricombinante e 25 000 U/m² di crisantaspase nativa, quando somministrati per via endovenosa o intramuscolare nei soggetti sani.

*L-asparaginasi di *Erwinia chrysanthemi* ricombinante prodotta nello *Pseudomonas fluorescens* mediante tecnologia del DNA ricombinante.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile o per infusione.

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla con un pH di $7,0 \pm 0,5$ e un'osmolalità di 290-350 mOsmol/Kg.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Enrylaze è indicato come componente di un regime polichemioterapico per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) e del linfoma linfoblastico (LL) in pazienti adulti e pediatrici (da 1 mese di età in poi) che hanno sviluppato ipersensibilità o inattivazione silente ad asparaginasi derivata da *E. coli*.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Enrylaze deve essere prescritto e somministrato da medici e personale sanitario esperti nell'uso di prodotti antineoplastici. Durante la somministrazione di Enrylaze devono essere disponibili adeguate attrezzature per la rianimazione e altri mezzi necessari per il trattamento dell'anafilassi.

Posologia

La dose raccomandata di Enrylaze è:

- Ogni 48 ore
 - 25 mg/m² per via intramuscolare o endovenosa

Oppure

- Lunedì/mercoledì/venerdì
 - 25 mg/m² per via intramuscolare il lunedì e il mercoledì e 50 mg/m² per via intramuscolare il venerdì; oppure
 - 25 mg/m² per via endovenosa il lunedì e il mercoledì e 50 mg/m² per via intramuscolare il venerdì; oppure
 - 25 mg/m² per via endovenosa il lunedì e il mercoledì e 50 mg/m² per via endovenosa il venerdì

Premedicazione raccomandata

Si deve prendere in considerazione di premedicare i pazienti con paracetamolo, un bloccante del recettore H1 e un bloccante del recettore H2 30-60 minuti prima della somministrazione quando Enrylaze viene somministrato per via endovenosa per ridurre il rischio e la gravità della reazione correlata a infusione/reazione da ipersensibilità.

Monitoraggio raccomandato

L'attività dell'asparaginasi può variare da individuo a individuo, pertanto l'Attività Sierica dell'Asparaginasi (SAA) minima deve essere monitorata. Quando somministrata ogni 48 ore, deve essere eseguita una misurazione dell'attività minima dell'asparaginasi 48 ore dopo la somministrazione. In caso di somministrazione secondo uno schema lunedì/mercoledì/venerdì, la SAA minima deve essere misurata 72 ore dopo la dose del venerdì e prima della somministrazione della successiva dose del lunedì. Lo schema posologico o la via di somministrazione devono quindi essere adattati individualmente (vedere paragrafo 4.4).

La terapia può essere ulteriormente regolata in base ai protocolli di trattamento locali.

La dose di Enrylaze viene somministrata in mg/m² e non in unità/m², come usata per altri preparati di asparaginasi. Enrylaze non è intercambiabile con altri prodotti a base di crisantaspase per completare un ciclo di trattamento.

Popolazioni speciali

Compromissione epatica

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti che sviluppano bilirubina totale ≤ 3 volte il limite superiore della norma (ULN) durante il trattamento.

Enrylaze deve essere sospeso se bilirubina totale è da > 3 volte a ≤ 10 volte l'ULN durante il trattamento, il quale può continuare una volta ristabiliti i valori. In caso di un evento grave (bilirubina totale > 10 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto e i pazienti non devono essere nuovamente trattati (vedere paragrafo 4.4).

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata preesistente (bilirubina totale da > 1 a 3 volte l'ULN o AST maggiore dell'ULN). Non ci sono dati sufficienti in pazienti con compromissione epatica grave preesistente per supportare una raccomandazione posologica.

Compromissione renale

Non ci sono dati sufficienti in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave per supportare una raccomandazione posologica.

Popolazione pediatrica

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti pediatrici.

La sicurezza e l'efficacia di Enrylaze nei bambini di età inferiore a 1 mese non sono state ancora stabilite.

Anziani

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti anziani.

Modo di somministrazione

Enrylaze è per uso intramuscolare e/o endovenoso.

Per l'uso intramuscolare, limitare il volume di Enrylaze in un singola sede di iniezione a 2 mL per i pazienti con un'area della superficie corporea (BSA) > 0,5 m², per i pazienti con una BSA < 0,5 m² limitare il volume a 1 mL. Se il volume da somministrare è superiore ai limiti menzionati, utilizzare più sedi di iniezione.

Per l'infusione endovenosa, si raccomanda di somministrare la dose nel corso di 2 ore.

Per le istruzioni sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Anamnesi di gravi reazioni da ipersensibilità al principio attivo
- Ipersensibilità ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Pancreatite grave
- Anamnesi di pancreatite grave durante precedente terapia con asparaginasi
- Trombosi grave durante precedente terapia con asparaginasi
- Eventi emorragici gravi durante precedente terapia con asparaginasi

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Monitoraggio clinico

Attività dell'asparaginasi

La SAA varia notevolmente tra i pazienti, quando il trattamento viene somministrato per via endovenosa. Il livello ottimale di SAA è $\geq 0,1$ U/mL; se questo non viene osservato, lo schema posologico deve essere adattato individualmente. Quando si somministra Enrylaze per via endovenosa secondo uno schema lunedì/mercoledì/venerdì, i livelli minimi di SAA devono essere misurati 72 ore dopo la dose del venerdì e prima della successiva somministrazione del lunedì. Se non si osservano livelli di SAA $\geq 0,1$ U/mL, deve essere considerata la somministrazione di Enrylaze per via intramuscolare o il passaggio a un intervallo di somministrazione ogni 48 ore (per via endovenosa o intramuscolare). Se i livelli di SAA vengono monitorati a intervalli di 48 ore dalla somministrazione endovenosa di Enrylaze e non si osservano livelli di SAA $\geq 0,1$ U/mL, deve essere considerata la somministrazione per via intramuscolare (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni da ipersensibilità

Durante gli studi clinici si sono verificate reazioni da ipersensibilità di grado 3 e 4 nei pazienti in pazienti trattati con Enrylaze (vedere paragrafi 4.3 e 4.8). Le reazioni da ipersensibilità possono verificarsi più frequentemente quando il trattamento viene somministrato per via endovenosa rispetto a quando viene somministrato per via intramuscolare.

A causa del rischio di reazioni allergiche gravi, Enrylaze deve essere somministrato in un ambiente con attrezzature per la rianimazione e altri mezzi necessari per trattare l'anafilassi. Enrylaze deve essere interrotto nei pazienti con reazioni da ipersensibilità gravi (vedere paragrafo 4.3).

Pancreatite

Negli studi clinici è stata segnalata pancreatite in pazienti trattati con Enrylaze (vedere paragrafo 4.8). I pazienti con sintomi compatibili con pancreatite devono essere valutati per formulare una diagnosi.

Enrylaze deve essere interrotto nei pazienti che sviluppano pancreatite necrotizzante o emorragica.

In caso di aumenti della lipasi o dell'amilasi > 2 volte l'ULN o di pancreatite sintomatica, Enrylaze

deve essere sospeso fino al rientro dell'ULN e dei sintomi. Dopo la risoluzione della pancreatite, il trattamento con Enrylaze può essere ripreso.

Intolleranza al glucosio

Negli studi clinici sono stati segnalati casi di intolleranza al glucosio in pazienti trattati con Enrylaze (vedere paragrafo 4.8). I livelli di glucosio dei pazienti devono essere monitorati al basale e periodicamente durante il trattamento. La terapia insulinica deve essere somministrata secondo necessità nei pazienti con iperglicemia.

Disturbi della coagulazione

Durante la terapia con L-asparaginasi sono stati segnalati eventi trombotici e sanguinamenti, tra cui trombosi del seno sagittale ed embolia polmonare. In caso di evento trombotico o emorragico, il trattamento con Enrylaze deve essere sospeso fino alla risoluzione dei sintomi; dopo la risoluzione, il trattamento con Enrylaze può essere ripreso.

Epatotossicità

La terapia che include Enrylaze può causare epatotossicità, come emerso dagli studi clinici (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatotossicità. La bilirubina e le transaminasi devono essere monitorate prima del trattamento e come clinicamente richiesto durante il trattamento con Enrylaze. In caso di tossicità epatica grave, il trattamento con Enrylaze deve essere interrotto e devono essere fornite cure di supporto.

Neurotossicità

Durante il trattamento con qualsiasi asparaginasi possono verificarsi tossicità a livello del sistema nervoso centrale (SNC), incluse encefalopatia, crisi convulsive e depressione del SNC così come sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES).

La PRES può verificarsi raramente durante il trattamento con qualsiasi asparaginasi. Nell'imaging a risonanza magnetica (RM), questa sindrome è caratterizzata da lesioni/edema reversibili (da pochi giorni a mesi), principalmente nella regione posteriore del cervello. I sintomi della PRES includono essenzialmente pressione arteriosa elevata, crisi convulsive, cefalee, alterazioni dello stato mentale e compromissione della visione acuta (principalmente cecità corticale o emianopsia omonima).

Non è chiaro se la PRES sia causata dall'asparaginasi, dal trattamento concomitante o dalle malattie sottostanti. La PRES viene trattata in modo sintomatico e include le misure per il trattamento di eventuali crisi convulsive. Può essere necessaria l'interruzione o la riduzione della dose di farmaci immunosoppressori somministrati in concomitanza. Si consiglia di richiedere il parere di un esperto.

Contracezione

Durante il trattamento e per 3 mesi dopo aver ricevuto l'ultima dose di Enrylaze devono essere utilizzate misure contraccettive. Le donne devono inoltre sottoporsi a test di gravidanza prima di iniziare la terapia con Enrylaze. Poiché non può essere esclusa un'interazione indiretta tra contraccettivi orali ed Enrylaze, le pazienti in età fertile devono utilizzare misure contraccettive non ormonali efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.6).

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione.

Informazioni generali

Durante la somministrazione di asparaginasi, deve essere presa in considerazione la possibilità di

interazioni con medicinali la cui farmacocinetica o farmacodinamica sono influenzate da alterazioni della funzionalità epatica o dei livelli di proteine plasmatiche indotte da asparaginasi. L'asparaginasi può aumentare la tossicità di altri medicinali attraverso il suo effetto sulla funzionalità epatica.

Vincristina

La somministrazione di asparaginasi in concomitanza o immediatamente prima della vincristina può essere associata ad un aumento della tossicità della vincristina. L'asparaginasi inibisce la clearance epatica della vincristina.

Metotrexato, citarabina

I dati preclinici indicano che la somministrazione precedente o concomitante di L-asparaginasi attenua l'effetto del metotrexato e della citarabina. La somministrazione di L-asparaginasi dopo metotrexato o citarabina determina un effetto sinergico. Tuttavia, l'effetto clinico della somministrazione di L-asparaginasi sequenza-dipendente sull'efficacia del metotrexato e della citarabina non è noto.

Glucocorticoidi

La somministrazione di asparaginasi con o immediatamente prima dei glucocorticoidi (ad es. prednisone) può modificare i parametri della coagulazione, portando ad esempio ad una diminuzione dei livelli di fibrinogeno e di antitrombina III.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione negli uomini e nelle donne

Uomini e donne devono usare misure contraccettive durante il trattamento con Enrylaze contenente chemioterapia. Poiché non è noto il periodo di tempo successivo al trattamento con asparaginasi in cui è sicuro iniziare una gravidanza o procreare, negli uomini e nelle donne devono essere utilizzate misure contraccettive efficaci per almeno 3 mesi dopo l'interruzione. Poiché non può essere esclusa un'interazione indiretta tra contraccettivi orali ed Enrylaze, le pazienti in età fertile devono utilizzare misure contraccettive non ormonali efficaci durante il trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Gravidanza

I dati relativi all'uso di crisantaspase ricombinante in donne in gravidanza non esistono. Sulla base di studi con L-asparaginasi di *Erwinia chrysanthemi* su animali gravidi, la crisantaspase ricombinante può causare danno embrionale e fetale se somministrata a una donna in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

Le donne in età fertile devono sottoporsi a test di gravidanza prima di iniziare la terapia con Enrylaze. Enrylaze non deve essere usato durante la gravidanza, a meno che le condizioni cliniche della donna rendano necessario il trattamento e giustifichino il rischio potenziale per il feto. Se il medicinale viene usato durante la gravidanza, o se la paziente inizia una gravidanza durante il trattamento con Enrylaze, deve essere informata del rischio potenziale per il feto.

Allattamento

Non è noto se la crisantaspase ricombinante sia escreta nel latte materno. A causa della possibilità di reazioni avverse gravi nei neonati/bambini allattati al seno, le madri devono essere informate nella necessità di non allattare durante la terapia con Enrylaze e per un periodo di due settimane dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto della crisantaspase ricombinante sulla fertilità negli esseri umani. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce in ratti esposti a crisantaspase di *Erwinia chrysanthemi*, non si sono verificati effetti sulla fertilità femminile o maschile (margini di esposizione umana < 1) (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enrylaze altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tale alterazione si basa sulle reazioni avverse che possono verificarsi durante il trattamento (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riepilogo del profilo di sicurezza

Reazioni avverse gravi si sono verificate nel 59% dei pazienti che hanno ricevuto Enrylaze in uno studio clinico. Le reazioni avverse gravi più frequenti sono state neutropenia febbrile (29%), piressia (10%), vomito (8%), sepsi (7%), ipersensibilità al medicinale (6%), nausea (6%) e pancreatite (5%).

Le reazioni avverse più comuni sono state anemia (52%), vomito (49%), trombocitopenia (42%), neutropenia (41%), nausea (38%), neutropenia febbrile (32%), stanchezza (32%), piressia (32%), appetito ridotto (29%), transaminasi aumentata (29%), dolore addominale (27%), conta dei leucociti diminuita (27%), cefalea (25%), diarrea (22%) e conta linfocitaria diminuita (20%).

Elenco tabulato delle reazioni avverse

Le reazioni avverse riportate nello studio clinico sono elencate nella Tabella 1 per classificazione per sistemi e organi e per frequenza. Le frequenze identificate provengono da pazienti (n=228) che hanno ricevuto 6 dosi di Enrylaze, insieme a un regime polichemioterapico. È noto che alcune reazioni avverse elencate di seguito, come le reazioni derivanti dalla soppressione del midollo osseo e le infezioni, sono associate a regimi polichemioterapici e il ruolo contributivo di Enrylaze non è chiaro. In singoli casi di reazioni avverse, possono aver contribuito altri medicinali del regime.

Le frequenze sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascun gruppo di frequenza, le reazioni avverse sono presentate in ordine di gravità decrescente.

Tabella 1. Reazioni avverse in pazienti trattati con Enrylaze e polichemioterapia (studio JZP458-201)

| Classificazione per sistemi e organi | Frequenza | Reazione avversa |
|--|------------------|--|
| Infezioni ed infestazioni | Comune | Sepsi |
| Patologie del sistema emolinfopoietico | Molto comune | Anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febbrile |
| Disturbi del sistema immunitario | Molto comune | Ipersensibilità a farmaci |
| | Comune | Reazione anafilattica, ipersensibilità |
| Disturbi del metabolismo e della nutrizione | Molto comune | Appetito ridotto, iperglicemia, albumina nel sangue bassa |
| | Comune | Ipertrigliceridemia, ipoglicemia, iperammoniemia |
| Disturbi psichiatrici | Molto comune | Ansia |
| | Comune | Irritabilità |
| Patologie del sistema nervoso | Molto comune | Cefalea |
| | Comune | Capogiro |
| | Non comune | Trombosi del seno sagittale superiore |
| Patologie vascolari | Comune | Ipotensione |
| | Non comune | Trombosi della vena giugulare, trombosi venosa profonda |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | Comune | Embolia polmonare |

| | | |
|---|--------------|---|
| Patologie gastrointestinali | Molto comune | Vomito, nausea, dolore addominale, diarrea |
| | Comune | Pancreatite |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | Comune | Eruzione cutanea maculo-papulare, prurito, eruzione cutanea, orticaria, esantema eritematoso |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | Molto comune | Dolore a un arto |
| Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione | Molto comune | Stanchezza, piressia |
| | Comune | Dolore in sede di iniezione, reazione in sede di iniezione |
| Esami diagnostici | Molto comune | Transaminasi aumentate, conta dei leucociti diminuita, conta linfocitaria diminuita, peso diminuito, bilirubina ematica aumentata |
| | Comune | Creatinina ematica aumentata, tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, fibrinogeno ematico diminuito, antitrombina III diminuita |
| Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura | Molto comune | Contusione |
| | Comune | Reazione correlata a infusione |

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipersensibilità

Nello studio clinico su Enrylaze le reazioni da ipersensibilità sono state segnalate come reazioni avverse. L'incidenza dell'ipersensibilità al medicinale è stata dell'11% ed è stata grave nell'8% dei pazienti. L'incidenza della reazione anafilattica è stata del 2% ed è stata grave in tutti i pazienti. Reazioni generali di ipersensibilità sono state osservate più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto Enrylaze per via endovenosa. La frequenza delle reazioni da ipersensibilità che hanno portato all'interruzione del farmaco è stata del 10% (vedere paragrafo 4.4).

Pancreatite

Nello studio clinico su Enrylaze sono stati segnalati casi di pancreatite, inclusi casi potenzialmente letali. L'incidenza della pancreatite è stata del 7%; l'incidenza di eventi gravi di pancreatite è stata del 5%; l'incidenza di pancreatite potenzialmente letale è stata dell'1%. Un paziente ha sviluppato una pseudocisti pancreatica dopo una pancreatite acuta, che si è risolta senza sequele. La frequenza della pancreatite che ha portato all'interruzione del farmaco nello studio JZP458-201 è stata del 5% (vedere paragrafo 4.4).

Adulti e altre popolazioni speciali

Sebbene il profilo di sicurezza degli adulti di età superiore a 25 anni non sia stato studiato, alcune reazioni avverse, come epatotossicità, trombosi e pancreatite, sono state segnalate più frequentemente negli adulti con leucemia linfoblastica acuta trattati con altre asparaginasi rispetto ai pazienti pediatrici.

Immunogenicità

È stato riportato che non vi è alcuna reattività crociata tra crisantaspase e altre asparaginasi derivate da *E. coli*.

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità. I test di immunogenicità dipendono fortemente dalla sensibilità e dalla specificità del test e possono essere influenzati da diversi fattori come la metodologia del test, la manipolazione del campione, i tempi di raccolta del campione, il trattamento concomitante e la malattia sottostante. Per questi motivi, il confronto dell'incidenza degli anticorpi contro Enrylaze con l'incidenza degli anticorpi contro altri prodotti può essere fuorviante.

L'analisi dei pazienti che hanno ricevuto Enrylaze mediante iniezione intramuscolare (n=167) o infusione endovenosa (n=61) ha mostrato che 116 pazienti su 228 (51%) avevano sviluppato anticorpi anti-farmaco (ADA) positivi confermati verso Enrylaze, 8 (7%) di questi erano ADA-positivi prima della dose 1.

In totale 23 (20%) pazienti che presentavano ADA hanno manifestato reazioni da ipersensibilità, 6 (5%) dei quali presentavano anticorpi neutralizzanti. Dei pazienti ADA-negativi, 7/112 (6%) hanno manifestato una reazione da ipersensibilità.

Durante il corso del trattamento 73 (63%) pazienti sono diventati ADA-negativi almeno una volta.

Infusione endovenosa

- Un totale di 34 (56%) pazienti è risultato ADA-positivo.
- 1 paziente era ADA-positivo prima della dose 1.
- 33 pazienti hanno sviluppato ADA verso Enrylaze dopo la somministrazione di Enrylaze. 18 di questi pazienti sono successivamente diventati ADA-negativi almeno una volta durante lo studio.
- 12 (35%) hanno manifestato reazioni da ipersensibilità durante lo studio e di questi pazienti 2 presentavano anticorpi neutralizzanti. Dei pazienti ADA-negativi, 4/27 (15%) hanno manifestato una reazione da ipersensibilità.

Iniezione intramuscolare

- Un totale di 82 (49%) pazienti è risultato ADA-positivo.
- 7 pazienti erano ADA-positivi prima della dose 1.
- 75 pazienti hanno sviluppato ADA verso Enrylaze dopo la somministrazione di Enrylaze. 55 di questi pazienti sono successivamente diventati ADA-negativi almeno una volta durante lo studio.
- 11 (13%) pazienti hanno manifestato reazioni da ipersensibilità e di questi pazienti 4 presentavano anticorpi neutralizzanti. Dei pazienti ADA-negativi, 7/85 (8%) hanno manifestato una reazione da ipersensibilità.

La presenza di ADA non sembra essere correlata con il verificarsi di reazioni da ipersensibilità. Nei pazienti ADA-positivi analizzabili, non c'è stata un'influenza sui livelli di SAA, in quanto sono stati mantenuti livelli di SAA $\geq 0,1$ U/mL in tutti i campionamenti disponibili a 48 e 72 ore durante il Ciclo 1. Non è stato osservato alcun impatto sulla farmacocinetica di Enrylaze e lo stato di ADA non è risultato essere un fattore significativo nell'analisi farmacocinetica della popolazione.

Popolazione pediatrica

La maggior parte dei pazienti nello studio JZP458-201 era costituita da bambini <18 anni [197/228 (86%)] e pertanto un confronto della frequenza e della gravità delle reazioni avverse rispetto ad altre fasce di età non è adatto.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non è stato riportato alcun caso di sovradosaggio di Enrylaze con sintomi clinici e non esiste un antidoto specifico. Il trattamento è sintomatico e di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: altri agenti antineoplastici, codice ATC: L01XX02.

Meccanismo d'azione

L'asparaginasi è un enzima che catalizza la conversione dell'amminoacido L-asparagina in acido L-aspartico e ammoniaca. L'effetto farmacologico di Enrylaze si basa sull'uccisione delle cellule leucemiche a causa della deplezione dell'asparagina plasmatica. Le cellule leucemiche con bassa espressione di asparagina sintetasi hanno una ridotta capacità di sintetizzare l'asparagina e quindi dipendono da una fonte esogena di asparagina per la sopravvivenza.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di Enrylaze sono state determinate negli studi clinici, in uno studio chemioterapico in aperto, in due parti, multi-coorte, multicentrico e multi-agente in cui sono stati trattati 228 pazienti adulti e pediatrici affetti da LLA o LL, che hanno sviluppato ipersensibilità a una asparaginasi derivata da *E. coli* a lunga durata d'azione. L'età mediana dei pazienti era di 10 anni (intervallo da 1 a 25 anni).

I precedenti trattamenti con asparaginasi derivata da *E. coli* includevano pegaspargasi per tutti i pazienti tranne uno che ha ricevuto un altro tipo di asparaginasi derivata da *E. coli*. Nello studio JZP458-201, 190 (83%) pazienti hanno manifestato ipersensibilità (grado ≥ 3) a una asparaginasi derivata da *E. coli* a lunga durata d'azione, 15 (7%) pazienti hanno manifestato inattivazione silente e 23 (10%) pazienti hanno manifestato una reazione allergica con inattivazione. Il numero di cicli di Enrylaze ricevuti variava da 1 a 15.

I pazienti hanno ricevuto 6 dosi di Enrylaze, per via intramuscolare a 25 mg/m² o 37,5 mg/m² tre volte alla settimana (lunedì/mercoledì/venerdì) oppure 25 mg/m² il lunedì e il mercoledì, quindi 50 mg/m² il venerdì mediante infusione endovenosa o iniezione intramuscolare in sostituzione di ciascuna dose di asparaginasi derivata da *E. coli* rimanente nel piano di trattamento del paziente.

La determinazione dell'efficacia si è basata sulla dimostrazione del raggiungimento e del mantenimento dei livelli di attività sierica dell'asparaginasi (NSAA) al nadir $\geq 0,1$ U/mL. È stato dimostrato che un'attività di valle dell'asparaginasi sierica $\geq 0,1$ U/mL è correlata alla deplezione di asparagina, che predice l'efficacia clinica (vedere paragrafo 5.2).

I livelli di NSAA osservati durante gli studi clinici per gli schemi posologici indicati sono presentati nella Tabella 2.

Tabella 2. Livelli di NSAA osservati $\geq 0,1$ U/mL durante gli studi clinici

| Punto temporale | Per via intramuscolare, 25 (LM)/ 50 (V) mg/m ² | Per via endovenosa, 25 (LM)/ 50 (V) mg/m ² |
|-----------------|--|--|
| Ultime 48 ore | 95,9% [90,4%, 100,0%] | 89,8% [82,1%, 97,5%] |
| Ultime 72 ore | 89,8% [81,3%, 98,3%] | 40,0% [26,4%, 53,6%] |

LM = lunedì, mercoledì

LMV = lunedì, mercoledì, venerdì

Gli altri schemi posologici raccomandati si basano sull'interpolazione della farmacocinetica (PK) e sui tassi di risposta osservati con regimi studiati molto simili.

Popolazione pediatrica

Non si prevede alcuna differenza clinicamente significativa nella probabilità di raggiungere un NSAA terapeutico $\geq 0,1$ U/mL in base all'età (da 1 mese a 39 anni) seguendo i regimi di dosaggio proposti, basati sull'area della superficie corporea (BSA).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La PK di Enrylaze è stata determinata sulla base della SAA. I pazienti hanno ricevuto 6 dosi di Enrylaze a vari dosaggi per via intramuscolare il lunedì, mercoledì e venerdì oppure 25 mg/m² somministrati per via intramuscolare o endovenosa il lunedì e il mercoledì e 50 mg/m² il venerdì in sostituzione di ciascuna dose di una asparaginasi derivata da *E. coli* a lunga durata d'azione rimanente nel loro piano di trattamento originale. La SAA massima (C_{max}) e l'area sotto la curva (AUC) temporale SAA della crisantaspase ricombinante aumentano in modo approssimativamente proporzionale in un intervallo di dose da 12,5 a 50 mg/m². La SAA minima 48 ore (C_{valle,48}) o 72 ore (C_{valle,72}) dopo l'ultima dose di crisantaspase ricombinante è riassunta nella Tabella 3.

Tabella 3. Parametri farmacocinetici di Enrylaze basati su SAA

| Parametro PK ^a | Media (IC 95%) dopo l'ultima dose | | | |
|------------------------------|--|---------------------|--|---------------------|
| | 25/25/50 mg/m ² Lunedì, mercoledì, venerdì | | 25/25/50 mg/m ² Lunedì, mercoledì, venerdì | |
| | Per via intramuscolare | | Per via endovenosa | |
| C _{valle,48} (U/mL) | N=49 | 0,66 (0,54–0,77) | N=59 | 0,25 (0,20–0,29) |
| C _{valle,72} (U/mL) | N=49 | 0,47 (0,35–0,59) | N=50 | 0,10 (0,07–0,13) |

^a: C_{valle,48}: SAA minima 48 ore dopo l'ultima dose da 25 mg/m² nel Ciclo 1; C_{valle,72}: SAA minima 72 ore dopo l'ultima dose da 50 mg/m² nel Ciclo 1.

Assorbimento

Il T_{max} mediano della crisantaspase ricombinante è di 16 ore dopo la somministrazione intramuscolare. La biodisponibilità media assoluta per la somministrazione intramuscolare è del 38%.

Distribuzione

Dopo la somministrazione endovenosa, il volume di distribuzione medio geometrico (% CV) della crisantaspase ricombinante è 1,75 L/m² (14%).

Biotrasformazione

Si prevede che la crisantaspase ricombinante venga metabolizzata in piccoli peptidi mediante vie cataboliche.

Eliminazione

Dopo la somministrazione endovenosa, la clearance media geometrica (% CV) della crisantaspase ricombinante è 0,14 L/ora/m² (20%).

L'emivita media geometrica (%CV) è 8,6 ore (13%) dopo la somministrazione endovenosa e 18,8 ore (11%) dopo la somministrazione intramuscolare.

Popolazioni speciali

Compromissione renale ed epatica

Non è stato condotto alcuno studio dedicato sulla compromissione renale o epatica con Enrylaze.

Durante il trattamento non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con bilirubina totale ≤ 3 volte il limite superiore della norma; sono disponibili dati limitati con Enrylaze in pazienti con bilirubina totale da > 3 volte a ≤ 10 volte l'ULN.

Non è necessario un aggiustamento della dose per i pazienti con compromissione epatica lieve o moderata preesistente (bilirubina totale da > 1 a 3 volte l'ULN o AST $>$ dell'ULN). Non ci sono dati sufficienti in pazienti con compromissione epatica grave preesistente per supportare una raccomandazione posologica. Non ci sono dati sufficienti in pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave per supportare una raccomandazione posologica.

Età, peso, area della superficie corporea e sesso

Non sono state rilevate differenze clinicamente significative nella farmacocinetica di Enrylaze in base al peso (da 9 a 131 kg) o al sesso (n=138 soggetti di sesso maschile; n=88 soggetti di sesso femminile) dopo che la dose è stata aggiustata in base all'area della superficie corporea (BSA).

Il volume di distribuzione e la clearance della crisantaspase ricombinante aumentano con l'aumentare della BSA (da 0,44 a 2,53 m²).

L'età influisce sulla costante del tasso di assorbimento, mentre i soggetti più giovani hanno un valore costante del tasso di assorbimento più elevato, portando a un T_{max} precoce.

Etnia

I pazienti neri o afroamericani (n=24) avevano una clearance inferiore del 25%, il che potrebbe aumentare l'esposizione alla SAA rispetto alla media della popolazione (n=226). Non è necessario alcun aggiustamento della dose nella popolazione afroamericana. Non sono state riscontrate differenze clinicamente significative nella clearance tra pazienti ispanici (n=73) e non ispanici (n=139).

Anticorpi neutralizzanti

Come con altre preparazioni a base di asparaginasi, a dosi ripetute è stato identificato lo sviluppo di anticorpi neutralizzanti specifici.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In uno studio, la crisantaspase ricombinante è stata somministrata per via endovenosa a gruppi di ratti fino a 14 giorni consecutivi. Sono stati osservati effetti avversi in animali naïve al trattamento, tipici delle asparaginasi, a esposizioni maggiori di 3,6 volte l'esposizione nella specie umana.

Non sono stati condotti studi di carcinogenicità, mutagenicità e tossicità riproduttiva con Enrylaze.

Negli studi sullo sviluppo embrionofetale nei ratti e nei conigli, la L-asparaginase di *Erwinia chrysanthemi* ha prodotto tossicità materna, aumento dei riassorbimenti, perdita post-impianto, tossicità embrio-fetale e/o macroscopiche anomalie a esposizioni inferiori a quelle osservate clinicamente (margini di esposizione < 1).

In studi sulla fertilità dei ratti e sullo sviluppo pre- e post-natale con L-asparaginasi di *Erwinia chrysanthemi*, non ci sono stati effetti avversi sulla fertilità o sullo sviluppo, ma le esposizioni sono state inferiori a quelle osservate clinicamente (margini di esposizione < 1).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Trealosio diidrato

Cloruro di sodio

Idrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Fosfato disodico
Sodio diidrogeno fosfato monoidrato
Polisorbato 80
Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6. Ciò include l'infusione di altri medicinali utilizzando la stessa linea di infusione di Enrylaze.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino non aperto

3 anni.

Dati sulla stabilità in uso

Da un punto di vista microbiologico, a meno che il metodo di apertura/diluizione non escluda il rischio di contaminazione microbica, il prodotto deve essere utilizzato immediatamente. Se non utilizzato immediatamente, i tempi e le condizioni di conservazione in uso sono responsabilità dell'utente.

Preparazione intramuscolare

La stabilità chimica e fisica in uso per le preparazioni intramuscolari in una siringa in polipropilene è stata dimostrata fino a 8 ore a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) o 24 ore se refrigerato (2 °C – 8 °C).

Preparazione endovenosa

La stabilità chimica e fisica in uso per le preparazioni endovenose è stata dimostrata fino a 12 ore a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) o 24 ore se refrigerato (2 °C – 8 °C). I tempi di conservazione iniziano dal prelievo del volume richiesto dai flaconcini non aperti. Il tempo di conservazione nella sacca endovenosa rivestita internamente in polietilene comprende il tempo di somministrazione di 2 ore (vedere paragrafo 6.6).

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C) in posizione verticale.

Tenere il flaconcino ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro borosilicato trasparente di tipo 1 da 2 mL, sigillato con un tappo di gomma alobutilica, ghiera in alluminio e una capsula di chiusura in plastica viola.

Confezione: 3 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni

La compatibilità è stata dimostrata nei seguenti materiali. Non sono stati studiati altri materiali.

- Siringhe in polipropilene
- Set per infusione endovenosa in PVC, poliolefina, poliammide ed etilene vinil acetato

Istruzioni per la preparazione

- Determinare la posologia e il numero di flaconcini di Enrylaze in base alla BSA del singolo paziente come indicato nel paragrafo 4.2. Potrebbe essere necessario più di un flaconcino per una dose completa
- Estrarre dal frigorifero il numero appropriato di flaconcini di Enrylaze
 - Non agitare i flaconcini.
 - Ogni flaconcino deve essere ispezionato per rilevare eventuali particelle. Se si osservano particelle e/o il liquido nel flaconcino non è limpido, il flaconcino non deve essere utilizzato
- Prelevare il volume richiesto di Enrylaze in una siringa

Passaggi successivi per la preparazione dell'infusione endovenosa

- La dose preparata di Enrylaze nella siringa deve essere ulteriormente diluita in una sacca per infusione contenente 100 mL di soluzione iniettabile di cloruro di sodio 9 mg/mL (0,9%)
- La dose preparata per l'infusione endovenosa deve essere un liquido limpido privo di particelle visibili
 - Se si osservano particelle nella dose preparata per l'infusione endovenosa, la soluzione non deve essere utilizzata
 - Il periodo di conservazione menzionato inizia dal momento del prelievo del volume richiesto dal flaconcino (vedere paragrafo 6.3)
 - Il tempo di conservazione di 12 o 24 ore include il tempo di infusione raccomandato di 2 ore

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1747/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO
SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

AGC Biologics, Inc. (denominazione legale CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Danimarca

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enrylaze 10 mg/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione
crisantaspase ricombinante

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 0,5 mL di soluzione da 10 mg di crisantaspase ricombinante.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Trealosio diidrato, cloruro di sodio, idrossido di sodio (per la regolazione del pH), fosfato disodico, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione iniettabile o per infusione
3 flaconcini

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Per uso endovenoso o intramuscolare.
Non agitare.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.
Tenere il flaconcino ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.
Conservare in posizione verticale.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublino 4
D04 E5W7
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/23/1747/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Enrylaze 10 mg/0,5 mL, iniettabile o per infusione
crisantaspase ricombinante
e.v. o i.m.

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Enrylaze 10 mg/0,5 mL soluzione iniettabile o per infusione crisantaspase ricombinante

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Enrylaze e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di usare Enrylaze
3. Come usare Enrylaze
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enrylaze
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Enrylaze e a cosa serve

Enrylaze contiene il principio attivo crisantaspase ricombinante. È un medicinale usato insieme ad altri medicinali per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) e del linfoma linfoblastico (LL). Enrylaze può essere somministrato a pazienti di età pari o superiore a 1 mese.

Enrylaze contiene una proteina prodotta in laboratorio mediante la tecnologia del DNA ricombinante. Questa proteina agisce riducendo la quantità di una proteina chiamata asparagina. Questa proteina è necessaria alle cellule tumorali della LLA e del LL per sopravvivere.

2. Cosa deve sapere prima di usare Enrylaze

Non usi Enrylaze

- se manifesta una grave reazione allergica a Enrylaze.
- se manifesta una reazione allergica ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se attualmente soffre di pancreatite grave (infiammazione del pancreas).
- se ha sofferto di pancreatite grave dopo essere stato trattato con terapie a base di asparaginasi.
- se ha manifestato gravi coaguli di sangue dopo essere stato trattato con terapie a base di asparaginasi.
- se ha manifestato gravi eventi di sanguinamento dopo essere stato trattato con terapie a base di asparaginasi.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di usare Enrylaze.

Durante il trattamento con Enrylaze possono verificarsi i seguenti problemi:

- gravi reazioni allergiche che possono essere pericolose per la vita. L'ospedale si assicurerà di

essere pronto ad affrontare eventuali reazioni allergiche che possano verificarsi durante il trattamento.

- infiammazione del pancreas. Il fastidio o il dolore nella zona dello stomaco o della schiena possono essere un segno di pancreatite e devono essere segnalati immediatamente al medico.
- cambiamenti nella capacità del suo corpo di gestire i livelli di zucchero nel sangue. Il medico deve monitorare i livelli di glucosio durante il trattamento e fornire insulina se necessario.
- eventi di sanguinamento o coaguli di sangue insoliti. Se si verifica uno di questi eventi, il trattamento verrà sospeso dal medico fino alla loro risoluzione.
- problemi al fegato. Il medico la monitorerà per identificare se sta manifestando problemi al fegato e la tratterà secondo necessità.
- tossicità a livello del sistema nervoso centrale, come crisi convulsive e compromissione della funzionalità neurologica. Inoltre, i casi di sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (caratterizzata da mal di testa, confusione, crisi convulsive e perdita della vista) possono richiedere farmaci per abbassare la pressione del sangue e, in caso di crisi convulsive, un trattamento con medicinali antiepilettici.

Monitoraggio durante il trattamento con Enrylaze

Verrà monitorato durante e dopo il trattamento con Enrylaze per:

- reazioni allergiche
- funzionalità del pancreas e del fegato
- livelli di zucchero nel sangue

Altri medicinali e Enrylaze

Informi il medico o il farmacista se sta usando, ha recentemente usato o potrebbe usare qualsiasi altro medicinale. In particolare, informi il medico o il farmacista se ha usato o sta usando:

- metotrexato o citarabina, utilizzati nel trattamento dei tumori. L'uso di questi medicinali immediatamente prima di Enrylaze può aumentarne l'effetto.
- vincristina, utilizzata nel trattamento dei tumori. L'uso della vincristina con Enrylaze può aumentare la tossicità della vincristina.
- glucocorticoidi, utilizzati come medicinali antinfiammatori. L'uso di questi medicinali immediatamente prima di Enrylaze può aumentare la formazione di coaguli di sangue.

Gravidanza

Enrylaze non deve essere usato durante la gravidanza e le donne devono verificare di non essere in stato di gravidanza prima di iniziare la terapia. Se è in corso una gravidanza o se sospetta una gravidanza, chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di usare questo medicinale.

Allattamento

Non deve allattare al seno durante il trattamento e per due settimane dopo il trattamento con Enrylaze, in quanto potrebbe esserci un rischio per il bambino allattato al seno.

Pianificazione familiare

Sia gli uomini che le donne devono usare una misura contraccettiva ed evitare di concepire un bambino durante il trattamento con Enrylaze e per 3 mesi dopo l'ultima dose di Enrylaze. L'uso di contraccettivi ormonali non è raccomandato nelle donne durante il trattamento con Enrylaze.

Le donne devono sottoporsi a test di gravidanza prima di iniziare il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Enrylaze può causare nausea e mal di testa che possono influire sulla capacità di guidare e utilizzare macchinari.

Enrylaze contiene sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per unità di dose, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

3. Come usare Enrylaze

Il medico determinerà quale dose le verrà somministrata e se le verrà somministrata tramite infusione nelle vene o iniezione nel muscolo. Le potrebbe anche essere prescritti altri medicinali prima che lei inizi a usare Enrylaze, come il paracetamolo e i bloccanti dei recettori H1 e H2.

La dose e il modo in cui viene somministrata possono variare a seconda della sua condizione specifica, dell'area della superficie corporea e della risposta alla terapia.

Se Enrylaze le viene somministrato per via endovenosa, sarà somministrato nell'arco di 2 ore. Se Enrylaze le viene somministrato per via intramuscolare, possono essere utilizzate diverse sedi di iniezione.

Se usa più Enrylaze di quanto deve

In caso di dubbi, contatti immediatamente il medico o qualsiasi altro operatore sanitario.

Se dimentica di usare Enrylaze

In caso di dubbi, contatti immediatamente il medico o qualsiasi altro operatore sanitario.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Per i pazienti trattati con Enrylaze sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati.

Effetti indesiderati gravi

Informi il medico immediatamente se manifesta:

Sintomi di una grave reazione allergica, inclusi gonfiore del viso, respiro affannoso, sintomi simili a febbre da fieno, eruzione cutanea, brividi, respiro sibilante, rossore, vomito, pressione del sangue alta o bassa. Nei casi più gravi può verificarsi anche anafilassi (una reazione allergica improvvisa e grave con difficoltà respiratorie, gonfiore, leggera confusione mentale, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza).

Sintomi di coaguli di sangue, anche nei vasi sanguigni dei polmoni, che potrebbero presentarsi come improvviso respiro affannoso, dolore toracico o tosse con sangue, e nei vasi sanguigni del cervello, che potrebbero presentarsi con sintomi come debolezza/intorpidimento, crisi convulsive, disturbi del linguaggio o forte mal di testa.

Sintomi di pancreatite, inclusi dolore addominale, nausea, vomito, mal di schiena o perdita di appetito.

Altri effetti indesiderati

Parli con il medico se manifesta uno dei seguenti effetti:

Effetti indesiderati **molto comuni** (possono interessare più di 1 persona su 10):

- reazione allergica, inclusi eruzione cutanea, prurito e orticaria
- infezioni
- bassi livelli di globuli rossi (anemia)
- bassi livelli di piastrine nel sangue (trombocitopenia)
- bassi livelli di globuli bianchi (conta dei globuli bianchi diminuita)
- bassi livelli di neutrofili, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (neutropenia)
- bassi livelli di globuli bianchi (neutrofili) con febbre dovuta a infezione (neutropenia febbrile)
- bassi livelli di linfociti, un tipo di globuli bianchi che combattono le infezioni (conta dei linfociti diminuita)
- dolore allo stomaco (dolore addominale)
- diarrea
- malessere (nausea)

- vomito
- affaticamento (stanchezza)
- febbre (piressia)
- livelli elevati di zucchero nel sangue (iperglicemia)
- dolore agli arti (dolore alle estremità)
- perdita di peso (peso diminuito)
- mal di testa
- appetito ridotto
- prova di funzionalità epatica anormale (transaminasi aumentate, bilirubina ematica aumentata)
- riduzione dei livelli di albumina (una proteina del sangue) (ipoalbuminemia)
- ansia
- lividi (contusione)

Effetti indesiderati **comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 10):

- avvelenamento del sangue (sepsi)
- reazione allergica improvvisa e grave con difficoltà nella respirazione, gonfiore, leggera confusione mentale, battito cardiaco accelerato, sudorazione e perdita di coscienza (reazione anafilattica)
- eruzione cutanea caratterizzata da chiazze piatte e scolorite (macule) e rigonfiamenti arrossati (papule) (eruzione cutanea maculo-papulare)
- eruzione cutanea con arrossamento e infiammazione (esantema eritematoso)
- orticaria
- cute pruriginosa (prurito)
- infiammazione del pancreas (pancreatite)
- dolore in sede di iniezione
- reazione in sede di iniezione
- reazioni correlate a infusione
- livelli anormali dei fattori della coagulazione del sangue (tempo di tromboplastina parziale attivata prolungato, antitrombina III diminuita, fibrinogeno ematico diminuito)
- funzionalità renale anormale (creatinina ematica aumentata)
- bassi livelli di zucchero nel sangue (ipoglicemia)
- pressione del sangue bassa (ipotensione)
- coaguli di sangue, anche nei vasi sanguigni dei polmoni e del cervello
- irritabilità
- capogiro

Effetti indesiderati **non comuni** (possono interessare fino a 1 persona su 100)

- coagulo di sangue in una delle principali vene del cervello (trombosi del seno sagittale superiore)
- coagulo di sangue nella vena del collo (trombosi della vena giugulare)
- coagulo di sangue nelle vene degli arti (trombosi venosa profonda)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Enrylaze

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul flaconcino dopo Scad/EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare i flaconcini non aperti in frigorifero (2 °C – 8 °C) in posizione verticale. Non congelare. Tenere il flaconcino ben chiuso per proteggere il medicinale dalla luce.

Dopo aver preparato una dose in una siringa, Enrylaze può essere conservato fino a 8 ore a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) o 24 ore in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Dopo la diluizione in una sacca endovenosa, Enrylaze può essere conservato fino a 12 ore a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) o 24 ore in frigorifero (2 °C – 8 °C). Il tempo di conservazione inizia dal momento in cui la soluzione è stata prelevata dai flaconcini non aperti.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle nella soluzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Enrylaze

- Il principio attivo è crisantaspase ricombinante. Ogni flaconcino contiene 10 mg di crisantaspase ricombinante in 0,5 mL di soluzione.
- Gli altri componenti sono trealosio diidrato, cloruro di sodio (vedere paragrafo 2 “Enrylaze contiene sodio”), idrossido di sodio (per la regolazione del pH), fosfato disodico, sodio diidrogeno fosfato monoidrato, polisorbato 80 e acqua per preparazioni iniettabili.

Descrizione dell'aspetto di Enrylaze e contenuto della confezione

Enrylaze è una soluzione iniettabile o per infusione da limpida a leggermente gialla, priva di particolato.

Una confezione contiene 3 flaconcini di vetro, ciascuno con 0,5 mL di soluzione iniettabile o per infusione.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali: <http://www.ema.europa.eu>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.