

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enrylaze 10 mg/0,5 ml solução injetável ou para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis contém 0,5 ml de solução de 10 mg de crisantaspase recombinante*

A sequência de aminoácidos é idêntica à L-asparaginase nativa de *Erwinia chrysanthemi* (também conhecida por crisantaspase).

Um ensaio da atividade *in vitro* demonstrou que 1 mg de crisantaspase recombinante é aproximadamente equivalente a 1000 U de crisantaspase nativa, o que é consistente com as comparações *in vivo* nos ensaios clínicos. As exposições da atividade da asparaginase sérica (AAS) (C_{max} , concentração às 48 h e 72 h e AUC) demonstraram-se comparáveis entre 25 mg/m² de crisantaspase recombinante e 25 000 U/m² de crisantaspase nativa, quando administradas por via intravenosa ou intramuscular em indivíduos saudáveis.

*L-asparaginase de *Erwinia chrysanthemi* recombinante produzida em *Pseudomonas fluorescens* através de tecnologia de DNA recombinante.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável ou para perfusão.

Solução transparente a opalescente, incolor a ligeira amarela, com pH de $7,0 \pm 0,5$ e osmolalidade de: 290 – 350 mOsmol/Kg.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Enrylaze é indicado como um componente num regime quimioterapêutico multiagente para o tratamento da leucemia linfoblástica aguda (LLA) e do linfoma linfoblástico (LLB) em doentes adultos e pediátricos (a partir de 1 mês de idade) que desenvolveram hipersensibilidade à ou inativação silenciosa da asparaginase derivada de *E. coli*.

4.2 Posologia e modo de administração

Enrylaze deve ser prescrito e administrado por médicos e profissionais de saúde com experiência na utilização de produtos antineoplásicos. Durante a administração de Enrylaze deve estar disponível equipamento de reanimação adequado, assim como outros agentes necessários para tratar a anafilaxia.

Posologia

A dose recomendada de Enrylaze é:

- De 48 em 48 horas
 - 25 mg/m² por via intramuscular ou intravenosa

Ou

- Segunda-feira/quarta-feira/sexta-feira
 - 25 mg/m² por via intramuscular à segunda-feira e quarta-feira e 50 mg/m² por via intramuscular à sexta-feira, ou
 - 25 mg/m² por via intravenosa à segunda-feira e quarta-feira e 50 mg/m² por via intramuscular à sexta-feira, ou
 - 25 mg/m² por via intravenosa à segunda-feira e quarta-feira e 50 mg/m² por via intravenosa à sexta-feira

Pré-medicação recomendada

Deve considerar-se a pré-medicação dos doentes com paracetamol, um bloqueador dos recetores H1 e um bloqueador dos recetores H2 30 – 60 minutos antes da administração quando Enrylaze é administrado por via intravenosa, para diminuir o risco e a gravidade de reação associada a infusão intravenosa/reação de hipersensibilidade.

Monitorização recomendada

A atividade da asparaginase pode variar entre diferentes indivíduos, pelo que a AAS no vale deve ser monitorizada. No regime posológico de 48 em 48 horas, deve ser realizada uma medição da atividade da asparaginase no vale 48 horas após a dose. No regime posológico à segunda-feira/quarta-feira/sexta-feira, a AAS no vale deve ser medida 72 horas após a dose da sexta-feira e antes da administração da dose seguinte à segunda-feira. O regime posológico ou a via de administração poderão seguidamente ser adaptados individualmente (ver secção 4.4).

A terapêutica pode ser ajustada adicionalmente de acordo com os protocolos de tratamento locais.

A dose de Enrylaze é administrada em mg/m² e não é administrada em unidades/m² como acontece com outras preparações de asparaginase. Enrylaze não é permutável com outros produtos de crisantaspase para concluir um ciclo de tratamento.

Populações especiais

Compromisso hepático

Não é necessário ajustar a dose em doentes que desenvolvam bilirrubina total ≤ 3 vezes o Limite Superior do Normal (LSN) durante o tratamento.

A administração de Enrylaze deve ser suspensa se a bilirrubina total for > 3 vezes a ≤ 10 vezes o LSN durante o tratamento. O tratamento pode ser retomado após a resolução deste nível. Em caso de uma ocorrência grave (bilirrubina total > 10 vezes o LSN), o tratamento deve ser interrompido e a administração não deve ser retomada nos doentes (ver secção 4.4).

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado preexistente (bilirrubina total > 1 a 3 vezes o LSN ou AST maior que o LSN). Existem dados insuficientes sobre doentes com compromisso hepático grave preexistente para sustentar uma recomendação sobre a dose.

Compromisso renal

Existem dados insuficientes sobre doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave para sustentar uma recomendação sobre a dose.

População pediátrica

Não é necessário ajustar a dose para doentes pediátricos.

A segurança e eficácia em crianças com menos de 1 mês de idade não foram ainda estabelecidas.

Idosos

Não é necessário ajustar a dose para doentes idosos.

Modo de administração

Enrylaze destina-se a ser utilizado por via intramuscular e/ou via intravenosa.

Para a utilização por via intramuscular, o volume de Enrylaze num único local de injeção deve ser limitado a 2 ml para doentes com uma área superficial do corpo (ASC) $> 0,5 \text{ m}^2$ e a 1 ml para doentes com ASC $< 0,5 \text{ m}^2$. Se o volume a administrar for superior aos limites mencionados, utilize vários locais de injeção.

Para a perfusão intravenosa, recomenda-se administrar a dose ao longo de 2 horas.

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração intravenosa, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Antecedentes de reações de hipersensibilidade graves à substância ativa
- Hipersensibilidade a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1
- Pancreatite grave
- Antecedentes de pancreatite grave durante terapêutica prévia com asparaginase
- Trombose grave durante terapêutica prévia com asparaginase
- Acontecimentos hemorrágicos graves durante terapêutica prévia com asparaginase

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Monitorização clínica

Atividade da asparaginase

A AAS varia substancialmente de doente para doente quando o tratamento é administrado por via intravenosa. O nível ideal de AAS é $\geq 0,1 \text{ U/ml}$; se isto não for observado, o regime posológico deverá ser adaptado individualmente. Quando Enrylaze é administrado por via intravenosa de acordo com o regime à segunda-feira/quarta-feira/sexta-feira, os níveis de AAS no vale devem ser medidos 72 horas após a dose de sexta-feira e antes da administração seguinte na segunda-feira. Se não forem observados níveis de AAS $\geq 0,1 \text{ U/ml}$, deve considerar-se administrar Enrylaze por via intramuscular ou mudar para o intervalo posológico de 48 horas (por via intravenosa ou intramuscular). Se os níveis de AAS forem monitorizados nos intervalos de 48 horas da administração de Enrylaze por via intravenosa e não forem observados níveis de AAS $\geq 0,1 \text{ U/ml}$, deve considerar-se administrar Enrylaze por via intramuscular (ver secção 4.2).

Reações de hipersensibilidade

Ocorreram reações de hipersensibilidade de grau 3 e 4 após a utilização de Enrylaze em doentes durante os ensaios clínicos (ver secções 4.3 e 4.8). As reações de hipersensibilidade podem ocorrer mais frequentemente quando o tratamento é administrado por via intravenosa, comparativamente à administração por via intramuscular.

Devido ao risco de reações alérgicas graves, Enrylaze deve ser administrado num local em que esteja disponível equipamento de reanimação adequado, assim como outros agentes necessários para tratar a

anafilaxia. A administração de Enrylaze deve ser descontinuada em doentes com reações de hipersensibilidade graves (ver secção 4.3).

Pancreatite

Foram notificados casos de pancreatite em doentes tratados com Enrylaze nos ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Os doentes com sintomas compatíveis com pancreatite devem ser avaliados para estabelecer um diagnóstico.

A administração de Enrylaze deve ser descontinuada em doentes que desenvolverem pancreatite necrosante ou hemorrágica.

Em caso de elevação da lipase ou amilase para níveis > 2 vezes o LSN ou pancreatite sintomática, Enrylaze deve ser suspenso até ocorrer a resolução do LSN e dos sintomas. Após a resolução da pancreatite, o tratamento com Enrylaze pode ser retomado.

Intolerância à glucose

Foram notificados casos de intolerância à glucose em doentes que receberam Enrylaze nos ensaios clínicos (ver secção 4.8). A glucose dos doentes deve ser monitorizada antes de iniciar o tratamento e periodicamente durante o tratamento. O tratamento com insulina deve ser administrado conforme necessário nos doentes com hiperglicemia.

Perturbações da coagulação

Foram notificados acontecimentos trombóticos e hemorrágicos, incluindo trombose do seio sagital e embolia pulmonar, durante a terapêutica com L-asparaginase. O tratamento com Enrylaze deve ser suspenso em caso de acontecimentos trombóticos ou hemorrágicos até ocorrer resolução dos sintomas. Após a resolução, o tratamento com Enrylaze pode ser retomado.

Hepatotoxicidade

Uma terapêutica que inclua Enrylaze pode causar hepatotoxicidade, de acordo com o observado nos ensaios clínicos (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de hepatotoxicidade. A bilirrubina e as transaminases devem ser monitorizadas antes do tratamento e conforme clinicamente necessário durante o tratamento com Enrylaze. Em caso de toxicidade hepática grave, o tratamento com Enrylaze deve ser descontinuado e devem ser prestados cuidados de apoio.

Neurotoxicidade

Pode ocorrer toxicidade do sistema nervoso central (SNC), incluindo encefalopatia, convulsões e depressão do SNC, assim como síndrome de encefalopatia posterior reversível (SEPR), durante o tratamento com qualquer terapêutica com asparaginase.

A SEPR pode ocorrer raramente durante o tratamento com qualquer asparaginase. Esta síndrome é caracterizada pela apresentação de lesões/edema reversíveis (de alguns dias a meses) na imagiologia por ressonância magnética (IRMN), principalmente na região posterior do cérebro. Os sintomas da SEPR incluem essencialmente tensão arterial elevada, convulsões, cefaleias, alterações do estado mental e insuficiência visual aguda (principalmente cegueira cortical ou hemianopsia homónima).

Não é claro se a SEPR é causada pela asparaginase, pelo tratamento concomitante ou pelas doenças subjacentes. A SEPR é tratada sintomaticamente, incluindo medidas para tratar eventuais convulsões. Pode ser necessário descontinuar ou reduzir a dose de medicamentos imunossuppressores administrados concomitantemente. Deve ser consultado um especialista.

Contraceção

A contraceção deve ser utilizada durante o tratamento e durante 3 meses após a receção da dose final

de Enrylaze. As mulheres devem também realizar testes da gravidez antes de iniciar a terapêutica com Enrylaze. Uma vez que não é possível excluir uma interação indireta entre os contraceptivos orais e Enrylaze, as doentes com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais eficazes enquanto estiverem a receber o tratamento (ver secção 4.6).

Teor de sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação.

Geral

Durante a administração de asparaginase, deve ser considerada a possibilidade de interações com medicamentos cuja farmacocinética ou farmacodinâmica seja afetada pelas alterações na função hepática ou nos níveis de proteínas plasmáticas que são induzidas pela asparaginase. A asparaginase pode aumentar a toxicidade de outros medicamentos através do seu efeito na função hepática.

Vincristina

A administração de asparaginase em conjunto com ou imediatamente antes de vincristina pode estar associada ao aumento da toxicidade da vincristina. A asparaginase inibe a clearance hepática da vincristina.

Metotrexato, citarabina

Os dados não clínicos indicam que a administração concomitante ou prévia de L-asparaginase atenua o efeito do metotrexato e da citarabina. A administração de L-asparaginase após o metotrexato ou a citarabina resulta num efeito sinérgico. No entanto, não se conhece o efeito clínico da administração de L-asparaginase, dependente da sequência, sobre a eficácia do metotrexato e da citarabina.

Glicocorticoides

A administração de asparaginase em conjunto com ou imediatamente antes de glicocorticoides (p. ex., prednisona) pode alterar os parâmetros de coagulação, tais como uma diminuição dos níveis de fibrinogénio e da antitrombina III.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/contraceção em doentes do sexo masculino e feminino

Os homens e mulheres devem utilizar métodos contraceptivos durante o tratamento com quimioterapia que inclua Enrylaze. Uma vez que não é conhecido o período de tempo, após tratamento com asparaginase, após o qual é seguro engravidar ou conceber, os homens e mulheres devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante, pelo menos, 3 meses após a descontinuação. Uma vez que não é possível excluir uma interação indireta entre os contraceptivos orais e Enrylaze, as doentes com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos não hormonais eficazes enquanto estiverem a receber o tratamento (ver secção 4.4).

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de crisantaspase recombinante em mulheres grávidas é inexistente. Com base nos estudos realizados com a L-asparaginase de *Erwinia chrysanthemi* durante a gravidez em animais, a crisantaspase recombinante pode ser nociva para o embrião e feto quando administrada a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

As mulheres com potencial para engravidar devem realizar testes da gravidez antes de iniciar a terapêutica com Enrylaze. Enrylaze não deve ser utilizado durante a gravidez a menos que o estado clínico da mulher exija tratamento e justifique o possível risco para o feto. Se o medicamento for

utilizado durante a gravidez, ou se a doente engravidar enquanto estiver a receber Enrylaze, a mulher deve ser informada sobre o possível perigo para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se a crisantaspase recombinante é excretada no leite humano. Devido à possibilidade de reações adversas graves nos bebés/crianças a amamentar, as mães devem ser aconselhadas a não amamentar durante a terapêutica com Enrylaze e durante um período de duas semanas após a última dose.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados para o ser humano sobre o efeito da crisantaspase recombinante na fertilidade. Num estudo da fertilidade e do desenvolvimento embrionário inicial em ratos com crisantaspase de *Erwinia chrysanthemi*, não foram observados efeitos sobre a fertilidade feminina ou masculina (margens de exposição humana < 1) (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enrylaze sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Esta influência baseia-se nas reações adversas que podem ocorrer durante o tratamento (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Ocorreram reações adversas graves em 59% dos doentes que receberam Enrylaze num ensaio clínico. As reações adversas graves mais frequentes foram neutropenia febril (29%), pirexia (10%), vômito (8%), sepsia (7%), hipersensibilidade ao medicamento (6%), náuseas (6%) e pancreatite (5%).

As reações adversas mais frequentes foram anemia (52%), vômito (49%), trombocitopenia (42%), neutropenia (41%), náuseas (38%), neutropenia febril (32%), fadiga (32%), pirexia (32%), apetite diminuído (29%), transaminases aumentadas (29%), dor abdominal (27%), número de leucócitos diminuído (27%), cefaleia (25%), diarreia (22%) e número de linfócitos diminuído (20%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas notificadas no ensaio clínico estão apresentadas na Tabela 1 por classe de sistemas de órgãos e por frequência. As frequências identificadas referem-se a doentes (n = 228) que receberam 6 doses de Enrylaze, em conjunto com um regime quimioterapêutico multiagente. Algumas reações adversas indicadas abaixo (tais como reações resultantes de supressão da medula óssea, assim como infeções) estão conhecidamente associadas a regimes quimioterapêuticos multiagente e a contribuição de Enrylaze não é clara. Em casos individuais de reações adversas, outros medicamentos incluídos no regime podem ter contribuído.

As frequências estão definidas da seguinte forma: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\,000$ a $< 1/1000$); desconhecida (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas estão apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 1: Reações adversas em doentes que receberam Enrylaze com quimioterapia multiagente (Estudo JZP458-201)

Classe de sistemas de órgãos	Frequência	Reações adversas
Infeções e infestações	Frequentes	Sepsia

Doenças do sangue e do sistema linfático	Muito frequentes	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário	Muito frequentes	Hipersensibilidade a fármacos
	Frequentes	Reação anafilática, hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Apetite diminuído, hiperglicemia, hipoalbuminemia
	Frequentes	Hipertrigliceridemia, hipoglicemia, hiperamonemia
Perturbações do foro psiquiátrico	Muito frequentes	Ansiedade
	Frequentes	Irritabilidade
Doenças do sistema nervoso	Muito frequentes	Cefaleia
	Frequentes	Tonturas
	Pouco frequentes	Trombose do seio sagital superior
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
	Pouco frequentes	Trombose da veia jugular, trombose de veia profunda
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Frequentes	Embolia pulmonar
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Vômito, náuseas, dor abdominal, diarreia
	Frequentes	Pancreatite
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	Frequentes	Erupção maculopapular, prurido, erupção cutânea, urticária, erupção eritematosa
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Dor na extremidade
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Muito frequentes	Fadiga, pirexia
	Frequentes	Dor no local de injeção, reação no local de injeção
Exames complementares de diagnóstico	Muito frequentes	Transaminases aumentadas, número de leucócitos diminuído, número de linfócitos diminuído, peso diminuído, bilirrubinemia aumentada
	Frequentes	Creatininemia aumentada, tempo parcial de tromboplastina ativado prolongado, fibrinogenemia diminuída, antitrombina III diminuída
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Muito frequentes	Contusão
	Frequentes	Reação relacionada com a perfusão

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipersensibilidade

As reações de hipersensibilidade foram reações adversas notificadas no ensaio clínico com Enrylaze. A incidência de hipersensibilidade ao medicamento foi de 11% e foi grave em 8% dos doentes. A incidência de reação anafilática foi de 2% e foi grave em todos os doentes. No geral, as reações de hipersensibilidade foram observadas mais frequentemente nos doentes que receberam Enrylaze por via intravenosa. A frequência de reações de hipersensibilidade que resultaram em descontinuação foi de 10% (ver secção 4.4).

Pancreatite

Foram notificados casos de pancreatite, incluindo casos potencialmente fatais, no ensaio clínico com Enrylaze. A incidência de pancreatite foi de 7%; a incidência de acontecimentos graves de pancreatite foi de 5%; a incidência de pancreatite potencialmente fatal foi de 1%. Um doente desenvolveu pseudoquisto pancreático após pancreatite aguda, o qual teve resolução sem sequelas. A frequência de pancreatite no Estudo JZP458-201 que resultou em descontinuação foi de 5% (ver secção 4.4).

Adultos e outras populações especiais

Embora o perfil de segurança de adultos com mais de 25 anos de idade não tenha sido estudado, algumas reações adversas, tais como hepatotoxicidade, trombose e pancreatite, foram notificadas mais frequentemente em adultos com leucemia linfoblástica aguda a receber outras asparaginases, em comparação com os doentes pediátricos.

Imunogenicidade

Foi notificado que existe pouca ou nenhuma reatividade cruzada entre a crisantaspase e outras asparaginases derivadas de *E. coli*.

Como é o caso com todas as proteínas terapêuticas, existe a possibilidade de imunogenicidade. Os ensaios de imunogenicidade são altamente dependentes da sensibilidade e especificidade do ensaio e podem ser influenciados por vários fatores, tais como a metodologia do ensaio, o tratamento das amostras, o momento de colheita das amostras, o tratamento concomitante e as doenças subjacentes. Por estes motivos, uma comparação da incidência de anticorpos contra Enrylaze com a incidência de anticorpos contra outros produtos poderá ser enganadora.

A análise dos doentes que receberam Enrylaze por injeção intramuscular (n = 167) ou perfusão intravenosa (n = 61) mostrou que 116 de 228 (51%) doentes estavam confirmadamente positivos para anticorpos antifármaco (AAF) contra Enrylaze, 8 (7%) destes doentes estavam positivos para AAF antes da dose 1.

No total, 23 (20%) doentes com AAF apresentaram reações de hipersensibilidade e 6 (5%) destes doentes tinham anticorpos neutralizantes. Entre os doentes negativos para AAF, 7/112 (6%) apresentaram uma reação de hipersensibilidade.

No decurso do tratamento, 73 (63%) dos doentes ficaram negativos para AAF pelo menos uma vez.

Perfusão intravenosa

- No total, 34 (56%) doentes mostraram-se positivos para AAF.
- 1 doente estava positivo para AAF antes da dose 1.
- 33 doentes desenvolveram AAF contra Enrylaze após a administração de Enrylaze. Subsequentemente, 18 destes doentes ficaram negativos para AAF pelo menos uma vez durante o estudo.
- 12 (35%) doentes apresentaram reações de hipersensibilidade durante o estudo e 2 destes doentes tinham anticorpos neutralizantes. Entre os doentes negativos para AAF, 4/27 (15%) apresentaram uma reação de hipersensibilidade.

Injeção intramuscular

- No total, 82 (49%) doentes mostraram-se positivos para AAF.
- 7 doentes estavam positivos para AAF antes da dose 1.
- 75 doentes desenvolveram AAF contra Enrylaze após a administração de Enrylaze. Subsequentemente, 55 destes doentes ficaram negativos para AAF pelo menos uma vez durante o estudo.
- 11 (13%) doentes apresentaram reações de hipersensibilidade e 4 destes doentes tinham anticorpos neutralizantes. Entre os doentes negativos para AAF, 7/85 (8%) apresentaram uma reação de hipersensibilidade.

A presença de AAF não parece estar correlacionada com a ocorrência de reações de hipersensibilidade. Os níveis de AAS não foram afetados no caso dos doentes positivos para AAF, uma vez que estes mantiveram níveis de AAS $\geq 0,1$ U/ml em todos os períodos às 48 e 72 horas durante o Curso 1. Não foi observado qualquer impacto na farmacocinética de Enrylaze e o estado de AAF não mostrou ser um fator significativo na análise da farmacocinética da população.

População pediátrica

A maioria dos doentes no Estudo JZP458-201 foram crianças < 18 anos de idade (197/228, 86%), pelo que não é adequado comparar a frequência e a gravidade das reações adversas com outros grupos etários.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V.

4.9 Sobredosagem

Não foi notificado nenhum caso de sobredosagem com Enrylaze com sintomas clínicos e não existe nenhum antídoto específico. O tratamento é sintomático e de apoio.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Outros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX02.

Mecanismo de ação

A asparaginase é uma enzima que catalisa a conversão do aminoácido L-asparagina para L-ácido aspártico e amónia. O efeito farmacológico de Enrylaze baseia-se na eliminação das células leucémicas devido à depleção da asparagina no plasma. As células leucémicas com baixa expressão da asparagina sintetase têm uma capacidade reduzida de sintetizar asparagina e, por este motivo, a sua sobrevivência depende de uma fonte exógena de asparagina.

Eficácia e segurança clínicas

A segurança e eficácia de Enrylaze foi determinada nos ensaios clínicos, um ensaio quimioterapêutico multiagente, multicentro, multicoorte, de duas partes e em regime aberto que tratou 228 doentes adultos e pediátricos com LLA ou LLB que desenvolveram hipersensibilidade a asparaginases de longa ação derivadas de *E. coli*. A idade mediana dos doentes foi de 10 anos (intervalo de 1 a 25 anos).

Os tratamentos prévios com asparaginase de longa ação derivada de *E. coli* incluíram a pegaspargase para todos os doentes, exceto um doente que recebeu outro tipo de asparaginase derivada de *E. coli*. No Estudo JZP458-201, 190 (83%) doentes apresentaram hipersensibilidade (grau ≥ 3) a uma asparaginase de longa ação derivada de *E. coli*, 15 (7%) doentes apresentaram inativação silenciosa e 23 (10%) doentes apresentaram uma reação alérgica com inativação. O número de cursos de Enrylaze recebidos esteve entre 1 e 15.

Os doentes receberam 6 doses de Enrylaze, por via intramuscular a 25 mg/m² ou 37,5 mg/m² três vezes por semana (segunda-feira/quarta-feira/sexta-feira), ou 25 mg/m² à segunda-feira e quarta-feira seguido de 50 mg/m² à sexta-feira por perfusão intravenosa ou injeção intramuscular, como uma substituição para cada dose de asparaginase derivada de *E. coli* restante no plano de tratamento dos doentes.

A determinação da eficácia baseou-se na demonstração da obtenção e manutenção de níveis de atividade da asparaginase sérica no nadir (AASN) $\geq 0,1$ U/ml. Uma atividade da asparaginase sérica no vale $\geq 0,1$ U/ml demonstrou estar correlacionada com a depleção da asparagina que prevê a eficácia clínica (ver secção 5.2).

Os níveis de AASN observados durante os ensaios clínicos para os regimes posológicos indicados estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2: Níveis de AASN $\geq 0,1$ U/ml observados durante os ensaios clínicos

Período	25 (MW) por via intramuscular/ 50 (F) mg/m ²	25 (MW) por via intravenosa/ 50 (F) mg/m ²
Últimas 48 horas	95,9% [90,4%; 100,0%]	89,8% [82,1%; 97,5%]
Últimas 72 horas	89,8% [81,3%; 98,3%]	40,0% [26,4%; 53,6%]

MW = Segunda-feira, quarta-feira;

MWF = Segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira

Os outros regimes posológicos recomendados são baseados na interpolação da farmacocinética (PK) e das taxas de resposta observadas com os regimes investigados muito semelhantes.

População pediátrica

Não é esperada qualquer diferença clinicamente significativa na probabilidade de alcançar uma AASN terapêutica $\geq 0,1$ U/ml com base na idade (1 mês a 39 anos) após os regimes posológicos propostos baseados na área superficial do corpo (ASC).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A PK de Enrylaze foi determinada com base na AAS. Os doentes receberam 6 doses de Enrylaze em várias doses por via intramuscular à segunda-feira, quarta-feira e sexta-feira ou 25 mg/m² administrados por via intramuscular ou intravenosa à segunda-feira e quarta-feira e 50 mg/m² à sexta-feira, como uma substituição para cada dose de uma asparaginase de longa ação derivada de *E. coli* restante no plano de tratamento original dos doentes. A AAS máxima para a crisantaspase recombinante ($C_{\max}$) e a área sob a curva de tempo da AAS (AUC) aumentam de forma aproximadamente proporcional ao longo de um intervalo de doses entre 12,5 e 50 mg/m². A AAS no vale a 48 horas ($C_{\text{trough}, 48}$) ou a 72 horas ($C_{\text{trough}, 72}$) após a última dose para crisantaspase recombinante está resumida na Tabela 3.

Tabela 3: Parâmetros farmacocinéticos de Enrylaze com base na AAS

Parâmetro PK ^a	Média (IC de 95%) após a última dose			
	25/25/50 mg/m ² Segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira		25/25/50 mg/m ² Segunda-feira, quarta-feira, sexta-feira	
	Intramuscular		Intravenosa	
C _{trough, 48} (U/ml)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
C _{trough, 72} (U/ml)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

^a: C_{trough, 48}: AAS no vale a 48 horas após a última dose de 25 mg/m² no ciclo 1; C_{trough, 72}: AAS no vale a 72 horas após a última dose de 50 mg/m² no ciclo 1.

Absorção

O T_{max} mediano da crisantaspase recombinante é de 16 horas após a administração intramuscular. A biodisponibilidade absoluta média para a administração intramuscular é de 38%.

Distribuição

Após a administração intravenosa, a média geométrica (%CV) do volume de distribuição da crisantaspase recombinante é de 1,75 l/m² (14%).

Biotransformação

Prevê-se que a crisantaspase recombinante seja metabolizada em péptidos pequenos através de vias catabólicas.

Eliminação

Após a administração intravenosa, a média geométrica (%CV) da clearance da crisantaspase recombinante é de 0,14 l/hora/m² (20%).

A média geométrica (%CV) da semivida é de 8,6 horas (13%) após a administração intravenosa e 18,8 horas (11%) após a administração intramuscular.

Populações especiais

Compromisso renal e hepático

Não foi realizado nenhum estudo específico sobre o compromisso renal ou hepático com Enrylaze

Não é necessário ajustar a dose durante o tratamento em doentes com bilirrubina total ≤3 vezes o Limite Superior do Normal; existem dados limitados sobre Enrylaze em doentes com bilirrubina total >3 vezes a ≤10 vezes o LSN.

Não é necessário ajustar a dose em doentes com compromisso hepático ligeiro ou moderado preexistente (bilirrubina total > 1 a 3 vezes o LSN ou AST maior que o LSN). Existem dados insuficientes sobre doentes com compromisso hepático grave preexistente para sustentar uma recomendação sobre a dose. Existem dados insuficientes sobre doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave para sustentar uma recomendação sobre a dose.

Idade, peso, área superficial do corpo e sexo

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na farmacocinética de Enrylaze com base no peso (9 a 131 kg) ou sexo (n = 138 sexo masculino; n = 88 sexo feminino) depois de ajustar a dose em função da área superficial do corpo (ASC).

O volume de distribuição e a clearance da crisantaspase recombinante aumentam com maiores ASC (0,44 a 2,53 m²).

A idade tem efeito na constante da taxa de absorção: os indivíduos mais jovens apresentam um valor maior da constante da taxa de absorção, resultando num $T_{\max}$ precoce.

Raça

Os doentes negros ou afro-americanos (n = 24) apresentaram uma clearance 25% menor, o que poderá aumentar a exposição da AAS em comparação com a média da população (n = 226). Não é necessário ajustar a dose para a população afro-americana. Não foram observadas diferenças clinicamente significativas entre os doentes hispânicos (n = 73) e não hispânicos (n = 139).

Anticorpos neutralizantes

Como é o caso com outras preparações de asparaginase, o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes específicos foi identificado após doses repetidas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Num estudo, a crisantaspase recombinante foi administrada por via intravenosa a grupos de ratos durante até 14 dias consecutivos. Os efeitos adversos em animais sem tratamento anterior, típicos para asparaginases, observaram-se a partir de níveis de exposição superiores a 3,6 vezes em relação ao nível máximo de exposição humana.

Não foram realizados estudos sobre a carcinogenicidade, a mutagenicidade e a toxicidade reprodutiva com Enrylaze.

Nos estudos do desenvolvimento embriofetal em ratos e coelhos, a L-asparaginase de *Erwinia chrysanthemi* produziu toxicidade materna, aumentou as reabsorções, a perda pós-implantação, a toxicidade embriofetal e/ou as anomalias grosseiras a níveis de exposição inferiores aos observados clinicamente (margens de exposição < 1).

Nos estudos da fertilidade e do desenvolvimento pré e pós-natal em ratos com L-asparaginase de *Erwinia chrysanthemi*, não foram observados efeitos adversos sobre a fertilidade ou desenvolvimento, mas as exposições foram inferiores às observadas clinicamente (margens de exposição < 1).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Trealose di-hidratada
Cloreto de sódio
Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)
Fosfato dissódico
Di-hidrogenofosfato de sódio monohidratado
Polissorbato 80
Água para preparações injetáveis

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os que são mencionados na secção 6.6. Isto inclui a perfusão de outros medicamentos através da mesma linha de perfusão utilizada para Enrylaze.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir
4 anos.

Dados da estabilidade durante a utilização

De um ponto de vista microbiológico, a não ser que o método de abertura/diluição elimine o risco de contaminação microbiana, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for utilizado imediatamente, os períodos e condições de conservação durante a utilização são responsabilidade do utilizador.

Preparação intramuscular

A estabilidade química e física durante a utilização para preparações intramusculares, numa seringa de polipropileno, foi demonstrada até 8 horas à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) ou 24 horas com refrigeração (2 °C – 8 °C).

Preparação intravenosa

A estabilidade química e física durante a utilização para preparações intravenosas foi demonstrada até 12 horas à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) ou 24 horas com refrigeração (2 °C – 8 °C). Os períodos de conservação têm início com a recolha do volume necessário dos frascos para injetáveis por abrir. O período de conservação no saco intravenoso com revestimento interno de polietileno inclui o período de administração de 2 horas (ver secção 6.6).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C) na posição vertical.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro borossilicato transparente de tipo 1 de 2 ml, selado com rolha de borracha halobutílica, selo de alumínio e cápsula de fecho de plástico violeta.

Dimensão da embalagem: 3 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções

A compatibilidade foi demonstrada nos seguintes materiais. Nenhum outro material foi estudado.

- Seringas de polipropileno
- Conjuntos de perfusão intravenosa de PVC, poliolefina, poliamida e acetato-vinilo de etileno

Instruções de preparação

- Determine a posologia e o número de frascos para injetáveis de Enrylaze com base na ASC do doente específico, conforme descrito na secção 4.2. É possível utilizar mais do que um frasco para injetáveis para uma dose completa
- Retire o número adequado de frascos para injetáveis de Enrylaze do frigorífico.
 - Não agite os frascos para injetáveis
 - Examine cada frasco para injetáveis quanto à presença de partículas. Se observar partículas e/ou se o líquido no frasco para injetáveis não for transparente, o frasco para injetáveis não pode ser utilizado
- Recolha o volume necessário de Enrylaze para uma seringa

Passos subsequentes para a preparação da perfusão intravenosa

- A dose preparada de Enrylaze na seringa deve ser diluída adicionalmente num saco de perfusão com 100 ml de solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/mL (0,9%)
- A dose preparada para a perfusão intravenosa deve ser um líquido transparente, isento de partículas visíveis
 - Se observar partículas na dose preparada para a perfusão intravenosa, a solução não pode ser utilizada
 - O período de conservação tem início com a recolha do volume necessário do frasco para injetáveis (ver secção 6.3)
 - O período de conservação de 12 ou 24 horas inclui o período de perfusão de 2 horas

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1747/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 15 de setembro de 2023

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E
FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

AGC Biologics, Inc. (legal name CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Dinamarca

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

**B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E
UTILIZAÇÃO**

<Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).>

**C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO
MERCADO**

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

**D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ
DO MEDICAMENTO**

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml solução injetável ou para perfusão
crisantaspase recombinante

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 0,5 ml de solução de 10 mg de crisantaspase recombinante.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Trealose di-hidratada, cloreto de sódio, hidróxido de sódio (para ajuste do pH), fosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio monoidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável ou para perfusão
3 frascos para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Para utilização por via intravenosa ou intramuscular.
Não agitar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Conservar na posição vertical.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/23/1747/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enrylaze 10 mg/0,5 ml injeção ou perfusão
crisantaspase recombinante
IV ou IM

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Enrylaze 10 mg/0,5 ml solução injetável ou para perfusão crisantaspase recombinante

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a receber este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Enrylaze e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de receber Enrylaze
3. Como Enrylaze é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como Enrylaze é conservado
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Enrylaze e para que é utilizado

Enrylaze contém a substância ativa crisantaspase recombinante. É um medicamento utilizado, em conjunto com outros medicamentos, para tratar a leucemia linfoblástica aguda (LLA) e o linfoma linfoblástico (LLB). Enrylaze pode ser administrado a doentes a partir de 1 mês de idade.

Enrylaze contém uma proteína produzida em laboratório através de tecnologia de DNA recombinante. A ação desta proteína diminui a quantidade de uma proteína chamada asparagina, a qual é necessária à sobrevivência das células do cancro da LLA e do LLB.

2. O que precisa de saber antes de receber Enrylaze

Não deve receber Enrylaze

- se tem uma reação alérgica grave a Enrylaze.
- se tem uma reação alérgica a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tem atualmente pancreatite grave (inflamação do pâncreas).
- se já teve pancreatite grave depois de receber terapêuticas com asparaginase.
- se já teve coágulos sanguíneos graves depois de receber terapêuticas com asparaginase.
- se já teve acontecimentos hemorrágicos graves depois de receber terapêuticas com asparaginase.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de receber Enrylaze.

Os seguintes problemas podem ocorrer durante o tratamento com Enrylaze:

- reações alérgicas graves que podem pôr a vida em risco. O hospital irá assegurar que existem meios para lidar com qualquer reação alérgica que possa ocorrer durante o tratamento.
- inflamação do pâncreas. Uma sensação de mal-estar ou dor na região do estômago ou nas costas pode ser um sinal de pancreatite e deve ser comunicada ao seu médico imediatamente.
- alterações na capacidade do seu corpo de gerir os níveis de açúcar no sangue. O seu médico deve monitorizar a sua glucose durante o tratamento e fornecer-lhe insulina, se necessário.
- acontecimentos hemorrágicos fora do normal ou coágulos sanguíneos. Se algum destes acontecimentos ocorrer, o seu médico irá suspender o tratamento até que estes problemas estejam resolvidos.
- problemas com o seu fígado. O seu médico irá monitorizá-lo para identificar se tem algum problema no fígado e prestar-lhe o tratamento necessário.
- toxicidade do sistema nervoso central, como convulsões ou compromisso da função neurológica. Adicionalmente, as ocorrências de síndrome de encefalopatia posterior reversível (caracterizada por dores de cabeça, confusão mental, convulsões e perda da visão) podem requerer medicamentos para reduzir a tensão arterial e, no caso das convulsões, tratamento com medicamentos antiepiléticos.

Monitorização durante o tratamento com Enrylaze

Será monitorizado durante e após o tratamento com Enrylaze quanto a:

- reações alérgicas
- o funcionamento do seu pâncreas e fígado
- níveis de açúcar no sangue

Outros medicamentos e Enrylaze

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Particularmente, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a receber ou já tiver recebido:

- metotrexato ou citarabina, utilizados no tratamento do cancro. A utilização destes medicamentos imediatamente antes de Enrylaze pode aumentar o efeito dos mesmos.
- vincristina, utilizada no tratamento do cancro. A utilização de vincristina com Enrylaze pode aumentar a toxicidade da vincristina.
- glicocorticoides, utilizados como medicamentos anti-inflamatórios. A utilização destes medicamentos imediatamente antes de Enrylaze pode aumentar a formação de coágulos sanguíneos.

Gravidez

Enrylaze não deve ser utilizado durante a gravidez e as mulheres devem verificar se estão grávidas antes de iniciar a terapêutica. Se está grávida ou se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de receber este medicamento.

Amamentação

Não deve amamentar durante o tratamento e durante duas semanas após o tratamento com Enrylaze, uma vez que pode existir um risco para o lactente.

Planeamento familiar

Tanto os homens como as mulheres devem utilizar uma forma de contraceção e evitar conceber uma criança durante o tratamento com Enrylaze e durante 3 meses após a última dose de Enrylaze. A utilização de contraceptivos hormonais não é recomendada em mulheres a receber tratamento com Enrylaze.

As mulheres devem realizar testes da gravidez antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Enrylaze pode provocar náuseas e dores de cabeça. Isto poderá afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Enrylaze contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por unidade de dose ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como Enrylaze é administrado

O seu médico irá determinar a dose que irá receber e se esta será administrada através da perfusão numa veia ou injeção num músculo. Também poderá receber outros medicamentos antes de começar a receber Enrylaze, tais como paracetamol e bloqueadores H1 e H2.

A dose e o modo de administração podem variar dependendo da sua condição específica, área superficial do corpo e resposta à terapêutica.

Se receber Enrylaze através de uma veia, a administração é realizada ao longo de um período de 2 horas. Se receber Enrylaze por injeção num músculo, podem ser utilizados vários locais de injeção.

Se pensa que recebeu mais Enrylaze do que deveria

Se tiver alguma preocupação, contacte o seu médico ou qualquer profissional de saúde imediatamente.

Se pensa que saltou uma dose de Enrylaze

Se tiver alguma preocupação, contacte o seu médico ou qualquer profissional de saúde imediatamente.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Os seguintes efeitos indesejáveis foram notificados em doentes que receberam tratamento com Enrylaze.

Efeitos indesejáveis graves

Informe o seu médico imediatamente se tiver:

Sintomas de uma reação alérgica grave, incluindo inchaço da cara, falta de ar, sintomas semelhantes a febre dos fenos, erupção na pele, arrepios, sibilos, afrontamento, vômito, tensão arterial alta ou baixa. Também pode ocorrer anafilaxia (uma reação alérgica grave e súbita, acompanhada de dificuldade em respirar, inchaço, tonturas, batimento rápido do coração, suores e perda de consciência) em casos graves.

Sintomas de coágulos sanguíneos, incluindo nos vasos sanguíneos dos pulmões, que podem manifestar-se como falta de ar súbita, dor no peito ou tossir sangue, e nos vasos sanguíneos do cérebro, que podem manifestar-se como sintomas tais como fraqueza/dormência, convulsões, dificuldade em falar ou dor de cabeça grave.

Sintomas de pancreatite, incluindo dor abdominal, náuseas, vômito, dor nas costas ou perda de apetite.

Outros efeitos indesejáveis

Fale com o seu médico se tiver algum dos seguintes:

Efeitos indesejáveis **muito frequentes** (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas):

- reação alérgica, incluindo erupção na pele, comichão e urticária
- infeções

- níveis baixos de glóbulos vermelhos (anemia)
- níveis baixos de plaquetas no sangue (trombocitopenia)
- níveis baixos de glóbulos brancos (número de leucócitos diminuído)
- níveis baixos de neutrófilos, um tipo de glóbulos brancos que combate infecções (neutropenia)
- níveis baixos de glóbulos brancos (neutrófilos) com febre devido a infecção (neutropenia febril)
- níveis baixos de linfócitos, um tipo de glóbulos brancos que combate infecções (número de linfócitos diminuído)
- dor no estômago (dor abdominal)
- diarreia
- sensação de enjoo (náuseas)
- vômito
- cansaço (fadiga)
- febre (pirexia)
- níveis altos de açúcar no sangue (hiperglicemia)
- dor nos membros (dor na extremidade)
- perda de peso (peso diminuído)
- dor de cabeça
- apetite diminuído
- prova da função hepática anormal (transaminases aumentadas, bilirrubinemia aumentada)
- nível de albumina (uma proteína do sangue) diminuído (hipoalbuminemia)
- ansiedade
- contusão

Efeitos indesejáveis **frequentes** (podem afetar até 1 em 10 pessoas):

- intoxicação do sangue (sepsia)
- reação alérgica grave e súbita, acompanhada de dificuldade em respirar, inchaço, tonturas, batimento rápido do coração, suores e perda de consciência (reação anafilática)
- erupção na pele, caracterizada por manchas planas e descoloradas (máculas) e por elevações avermelhadas (pápulas) (erupção maculopapular)
- erupção na pele, com vermelhidão e inflamação (erupção eritematosa)
- urticária
- comichão na pele (prurido)
- inflamação do pâncreas (pancreatite)
- dor no local de injeção
- reação no local de injeção
- reação associada a infusão intravenosa
- níveis anormais do fator de coagulação do sangue (tempo parcial de tromboplastina ativado prolongado, antitrombina III diminuída, fibrinogenemia diminuída)
- função anormal do fígado (creatininemia aumentada)
- níveis baixos de açúcar no sangue (hipoglicemia)
- tensão arterial baixa (hipotensão)
- coágulos sanguíneos, incluindo nos vasos sanguíneos dos pulmões e do cérebro
- irritabilidade
- tonturas

Efeitos indesejáveis **pouco frequentes** (podem afetar até 1 em 100 pessoas):

- coágulo sanguíneo numa veia importante do cérebro (trombose do seio sagital superior)
- coágulo sanguíneo na veia do pescoço (trombose da veia jugular)
- coágulo sanguíneo nas veias dos membros (trombose de veia profunda)

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como Enrylaze é conservado

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem e no frasco para injetáveis após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conserve os frascos para injetáveis por abrir no frigorífico (2 °C – 8 °C) na posição vertical. Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Depois de preparar uma dose numa seringa, Enrylaze pode ser conservado durante até 8 horas à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) ou 24 horas no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Após a diluição num saco intravenoso, Enrylaze pode ser conservado durante até 12 horas à temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) ou 24 horas no frigorífico (2 °C – 8 °C). O período de conservação tem início assim que a solução for recolhida dos frascos para injetáveis por abrir.

Não utilize este medicamento se verificar partículas na solução.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enrylaze

- A substância ativa é crisantaspase recombinante. Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de crisantaspase recombinante em 0,5 ml de solução.
- Os outros componentes são trealose di-hidratada, cloreto de sódio (ver secção 2, “Enrylaze contém sódio”), hidróxido de sódio (para ajuste do pH), fosfato dissódico, di-hidrogenofosfato de sódio monoidratado, polissorbato 80 e água para preparações injetáveis.

Qual o aspeto de Enrylaze e conteúdo da embalagem

Enrylaze é uma solução injetável ou para perfusão transparente a ligeiramente amarela, isenta de partículas.

Uma embalagem contém 3 frascos para injetáveis de vidro, cada um com 0,5 ml de solução injetável ou para perfusão.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

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

Tel.: +353 1 968 1631
E-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

Este folheto foi revisto pela última vez em:

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem links para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.