

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enrylaze 10 mg/0,5 ml, soluție injectabilă/perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon conține 0,5 ml soluție de 10 mg de crisantaspază recombinantă*

Secvența de aminoacizi este identică cu a L-asparaginazei native din *Erwinia chrysanthemi* (cunoscută și sub numele de crisantaspază).

O analiză a activității *in vitro* a demonstrat că 1 mg de crisantaspază recombinantă aproximează 1 000 U de crisantaspază nativă, rezultat consecvent cu comparațiile *in vivo* din studiile clinice. S-a demonstrat că expunerile la activitatea asparaginazei serice (AAS) (C_{max} , concentrație la 48 ore și 72 ore și ASC) sunt comparabile pentru 25 mg/m² de crisantaspază recombinantă și 25 000 U/m² de crisantaspază nativă atunci când se administrează intravenos sau intramuscular la subiecții sănătoși.

*L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* recombinantă produsă în *Pseudomonas fluorescens* prin tehnologia ADN-ului recombinant.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă/perfuzabilă.

Soluție limpede până la opalescentă, incoloră până la ușor gălbuie, cu un pH de: $7,0 \pm 0,5$ și o osmolaritate de: 290 – 350 mOsmol/Kg.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Enrylaze este indicat ca o componentă a unui regim chimioterapic multi-agent pentru tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) și al limfomului limfoblastic (LL) la pacienții adulți și pacienții copii și adolescenți (cu vârsta de cel puțin 1 lună) care au dezvoltat hipersensibilitate sau inactivare silențioasă la asparaginaza derivată din *E. coli*.

4.2 Doze și mod de administrare

Enrylaze trebuie să fie prescris și administrat de medici și personal din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. Atunci când se administrează Enrylaze, trebuie să fie disponibile echipamente de resuscitare adecvate și alte medicamente necesare pentru tratarea reacțiilor anafilactice.

Doze

Doza recomandată de Enrylaze este:

- La fiecare 48 de ore
 - 25 mg/m² administrate intramuscular sau intravenos
- sau
- luni/miercuri/vineri
 - 25 mg/m² administrate intramuscular, luni și miercuri, și 50 mg/m² intramuscular, vineri; sau
 - 25 mg/m² administrate intravenos luni și miercuri, și 50 mg/m² intramuscular, vineri; sau
 - 25 mg/m² administrate intramuscular, luni și miercuri, și 50 mg/m² intravenos, vineri.

Premedicație recomandată

Trebuie luată în considerare administrarea de paracetamol, un blocant al receptorilor H₁, și a unui blocant al receptorilor H₂ cu 30 – 60 de minute înainte de administrare atunci când Enrylaze se administrează intravenos, pentru a reduce riscul și severitatea reacțiilor legate de perfuzie/reacției de hipersensibilitate.

Monitorizare recomandată

Activitatea asparaginazei poate fi diferită de la o persoană la alta și, din acest motiv, trebuie să se realizeze monitorizarea AAS minime. În cazul administrării la fiecare 48 ore, trebuie să se realizeze o monitorizare a activității minime a asparaginazei la 48 ore după administrarea dozei. În cazul administrării conform programului luni/miercuri/vineri, AAS minimă trebuie măsurată la 72 ore după doza de vineri și înainte de administrarea următoarei doze de luni. Programul de dozare sau calea de administrare trebuie, apoi, adaptat(ă) individual (vezi pct. 4.4).

Tratamentul poate fi ajustat în continuare la protocoalele de tratament locale.

Doza de Enrylaze se administrează în mg/m² și nu se administrează în unități/m², așa cum se utilizează în cazul altor preparate pe bază de asparaginază. Enrylaze nu poate fi înlocuit cu alte produse pe bază de crisantasază pentru a finaliza un ciclu de tratament.

Populații speciale

Insuficiență hepatică

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții care dezvoltă o bilirubină totală ≤ de 3 ori limita superioară a normalului (LSN) în timpul tratamentului.

Administrarea Enrylaze trebuie întreruptă dacă bilirubina totală este > de 3 ori până la ≤ de 10 ori față de LSN în timpul tratamentului, tratamentul putând continua după rezolvarea acestui aspect. În cazul apariției unor situații grave (bilirubina totală > 10 ori față de LSN), tratamentul trebuie oprit și tratamentul nu trebuie reluat pentru pacienții respectivi (vezi pct. 4.4).

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu o insuficiență hepatică ușoară până la moderată preexistentă (bilirubina totală de > de 1 până la 3 ori față de LSN sau cu AST mai mare decât LSN). Datele cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică gravă preexistentă sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza.

Insuficiență renală

Datele cu privire la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau gravă sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza.

Copii și adolescenți

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții copii și adolescenți.

Siguranța și eficacitatea la copii cu vârsta mai mică de 1 lună nu au fost încă stabilite.

Vârșnici

Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții vârstnici.

Mod de administrare

Enrylaze se utilizează prin administrare intramusculară și/sau intravenoasă.

Pentru administrarea intramusculară, limitați volumul de Enrylaze pentru un singur loc de injectare la 2 ml pentru pacienții cu o arie a suprafeței corporale (ASC) > 0,5 m²; pentru pacienții cu o ASC < 0,5 m² limitați volumul la 1 ml. Dacă volumul care urmează să fie administrat este mai mare decât limitele menționate, folosiți mai multe locuri de injectare.

Pentru perfuziile intravenoase, se recomandă administrarea dozei pe durata a 2 ore.

Pentru instrucțiuni privind diluarea medicamentului înainte de administrarea intravenoasă, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Antecedente de reacții grave de hipersensibilitate la substanța activă.
- Hipersensibilitate la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pancreatită severă.
- Antecedente de pancreatită severă în timpul tratamentului anterior cu asparaginază.
- Tromboză severă în timpul tratamentului anterior cu asparaginază.
- Evenimente hemoragice grave în timpul tratamentului anterior cu asparaginază.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Monitorizarea clinică

Activitatea asparaginazei

AAS variază de la un pacient la altul la administrarea intravenoasă a tratamentului. Nivelul optim al AAS este $\geq 0,1$ UI/ml; dacă nu se constată acest nivel, programul de dozare trebuie adaptat individual. La administrarea intravenoasă a Enrylaze conform unui program luni/miercuri/vineri, valorile minime ale AAS trebuie măsurate la 72 ore după doza de vineri și înainte de administrarea următoarei doze de luni. Dacă nu se constată un nivel al AAS de $\geq 0,1$ U/ml, trebuie să se ia în considerare administrarea intramusculară a Enrylaze sau trecerea la un interval de dozare de 48 ore (administrare intravenoasă sau intramusculară). Dacă nivelurile AAS sunt monitorizate la administrarea intravenoasă a Enrylaze la intervale de 48 ore și nu se constată un nivel al AAS $\geq 0,1$ U/ml, trebuie să se ia în considerare administrarea intramusculară (vezi pct. 4.2).

Reacții de hipersensibilitate

Au apărut reacții de hipersensibilitate de gradele 3 și 4 după utilizarea Enrylaze la pacienți pe parcursul studiilor clinice (vezi pct. 4.3 și 4.8). Reacțiile de hipersensibilitate pot apărea mai frecvent la administrarea intravenoasă a tratamentului față de administrarea intramusculară a tratamentului.

Din cauza riscului de reacții alergice grave, administrarea Enrylaze trebuie să se facă într-un spațiu în care să existe echipamente de resuscitare și alți agenți necesari pentru tratarea reacțiilor anafilactice. Tratamentul cu Enrylaze trebuie oprit la pacienții cu reacții grave de hipersensibilitate (vezi pct. 4.3).

Pancreatită

Pancreatita a fost raportată la pacienți tratați cu Enrylaze în studiile clinice (vezi pct. 4.8).

Pacienții cu simptome compatibile cu pancreatita trebuie evaluați pentru a se stabili un diagnostic.

Administrarea Enrylaze trebuie oprită la pacienții care dezvoltă pancreatită necrozantă sau hemoragică.

În cazul creșterii valorilor lipazei sau amilazei cu > 2 ori LSN sau al pancreatitei simptomatice, administrarea Enrylaze trebuie întreruptă până la revenirea la LSN și dispariția simptomelor. După vindecarea pancreatitei, tratamentul cu Enrylaze poate fi reluat.

Intoleranța la glucoză

În cadrul studiilor clinice, au fost raportate cazuri de intoleranță la glucoză la pacienții cărora li s-a administrat Enrylaze (vezi pct. 4.8). Trebuie să se realizeze monitorizarea nivelurilor glucozei la pacienți înainte de începerea tratamentului și, periodic, pe parcursul tratamentului. Tratamentul cu insulină trebuie administrat după nevoi la pacienții cu hiperglicemie.

Tulburări de coagulare

Evenimente trombotice și de hemoragice, inclusiv tromboza sinusului sagital și embolia pulmonară, au fost raportate în cazul tratamentului cu L-asparaginază. În cazul unui eveniment trombotic sau hemoragic, tratamentul cu Enrylaze trebuie întrerupt până la dispariția simptomelor; după dispariția acestora, tratamentul cu Enrylaze poate fi reluat.

Hepatotoxicitatea

Tratamentele care includ Enrylaze pot cauza hepatotoxicitate, după cum s-a observat în timpul studiilor clinice (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru a se observa eventualele semne și simptome de hepatotoxicitate. Trebuie să se realizeze monitorizarea bilirubinei și transaminazelor înainte de tratament și după cum este necesar din punct de vedere clinic pe parcursul tratamentului cu Enrylaze. În cazul unei toxicități hepatice grave, tratamentul cu Enrylaze trebuie oprit și trebuie furnizat tratament de susținere.

Neurotoxicitatea

În timpul tratamentului cu asparaginază pot apărea toxicitatea sistemului nervos central (SNC), inclusiv encefalopatia, convulsiile și depresia SNC, precum și sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome).

PRES poate apărea rareori în timpul tratamentului cu orice asparaginază. Acest sindrom este caracterizat, în imagistica prin rezonanță magnetică (IRM), de leziuni/edeme reversibile (de la câteva zile la câteva luni), mai ales în regiunea posterioară a creierului. Printre simptomele PRES se numără, în principal, tensiunea arterială crescută, convulsiile, durerile de cap, modificări ale stării mintale și tulburări acute ale vederii (în special orbirea corticală sau hemianopsia omonimă).

Nu se cunoaște dacă PRES este cauzat de asparaginază, tratamentul concomitent sau boli subiacente. Tratamentul PRES este simptomatic și include măsuri de tratare a convulsiilor. Poate fi necesară oprirea tratamentului sau reducerea dozelor medicamentelor imunosupresoare administrate concomitent. Trebuie solicitată asistență de specialitate.

Contracepția

Pe durata tratamentului și timp de 3 luni după doza finală de Enrylaze, trebuie să se utilizeze măsuri contraceptive. De asemenea, femeilor trebuie să li se efectueze teste de sarcină înainte de începerea tratamentului cu Enrylaze. Întrucât nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și Enrylaze, pacienții aflați la vârsta fertilă trebuie să folosească metode contraceptive nehormonale pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.6).

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile.

Aspecte generale

La administrarea asparaginazei, trebuie să se ia în considerare posibilitatea apariției de interacțiuni cu medicamente cu o farmacocinetică și farmacodinamică afectată de modificări ale funcției hepatice sau ale nivelurilor proteinelor plasmatiche induse de asparaginază. Asparaginaza poate crește toxicitatea altor medicamente prin efectul său asupra funcției hepatice.

Vincristina

Administrarea asparaginazei concomitent cu vincristina sau imediat înainte de vincristină poate fi asociată cu o toxicitate crescută a vincristinei. Asparaginaza inhibă clearance-ul hepatic al vincristinei.

Metotrexat, citarabină

Datele non-clinice indică faptul că administrarea anterioară sau concomitentă de L-asparaginază antenează efectul metotrexatului și al citarabinei. Administrarea de L-asparaginază după metotrexat sau citarabină are ca rezultat un efect sinergic. Cu toate acestea, efectul clinic al administrării bazate pe succesiune a L-asparaginazei asupra eficacității metotrexatului și a citarabinei nu este cunoscut.

Glucocorticoide

Administrarea asparaginazei împreună cu sau imediat înainte de glucocorticoide (de exemplu, prednison) poate determina modificarea parametrilor de coagulare, cum ar fi o scădere a nivelurilor de fibrinogen și antitrombină III.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Atât bărbații, cât și femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive în timpul tratamentului cu Enrylaze care conține chimioterapie. Întrucât nu se cunoaște perioada de timp de după tratamentul cu asparaginază după care sarcina sau conceperea unui copil devine sigură, atât bărbații, cât și femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente timp de cel puțin 3 luni după întreruperea acestuia. Întrucât nu poate fi exclusă o interacțiune indirectă între contraceptivele orale și Enrylaze, pacienții aflați la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive nehormonale pe parcursul tratamentului (vezi pct. 4.4).

Sarcina

Datele asupra utilizării crisantaspazei recombinante la femeile gravide sunt inexistente. Pe baza studiilor cu L-asparaginază *Erwinia chrysanthemi* la animale gravide, crisantaspaza recombinantă poate cauza vătămarea embrionică și fetală atunci când se administrează unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se efectueze teste de sarcină înainte de a începe tratamentul cu Enrylaze. Enrylaze nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care starea clinică a femeii impune tratament și justifică riscul potențial asupra fătului. Dacă medicamentul este utilizat în timpul sarcinii sau dacă pacienta devine gravidă în timpul tratamentului cu Enrylaze, femeia trebuie să fie informată în legătură cu pericolul potențial la care este expus fătul.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă crisantaspaza recombinantă se excretă în laptele uman. Din cauza potențialului de reacții adverse grave la copiii alăptați la sân, mamele trebuie să fie sfătuite să nu alăpteze în timpul tratamentului cu Enrylaze și o perioadă de două săptămâni după ultima doză.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date asupra efectelor crisantaspazei recombinante asupra fertilității. Într-un studiu asupra fertilității și dezvoltării embrionare timpurii la șobolani cu crisantaspază *Erwinia chrysanthemi*,

nu au fost observate efecte asupra fertilității la masculi sau femele (limitele de expunere la oameni < 1) (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enrylaze are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Această influență se bazează pe reacțiile adverse care pot apărea în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse grave s-au manifestat la 59% dintre pacienții cărora li s-a administrat Enrylaze în cadrul unui studiu clinic. Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost neutropenia febrilă (29%), pirexia (10%), voma (8%), sepsisul (7%), hipersensibilitatea la medicament (6%), greața (6%) și pancreatita (5%).

Cele mai frecvente reacții adverse grave au fost anemia (52%), voma (49%), trombocitopenia (42%), neutropenia (41%), greața (38%), neutropenia febrilă (32%), oboseala (32%), pirexia (32%), scăderea poftei de mâncare (29%), creșterea nivelului transaminazelor (29%), durerea abdominală (27%), scăderea numărului de celule albe în sânge (27%), durerea de cap (25%), diareea (22%) și scăderea numărului de limfocite (20%).

Lista reacțiilor adverse în format tabelar

Reacțiile adverse raportate în cadrul studiilor clinice sunt enumerate în Tabelul 1 pe aparate, sisteme și organe și după frecvență. Frecvențele identificate provin de la pacienți (n=228) care au primit 6 doze de Enrylaze împreună cu un regim chimioterapic multi-agent. Unele dintre reacțiile adverse enumerate mai jos, cum ar fi reacțiile rezultate din supresia măduvei osoase și infecții, sunt cunoscute ac fiind asociate cu regimurile chimioterapice multi-agent, iar rolul contributiv al Enrylaze nu este clar. În cazuri individuale de reacții adverse, este posibil să fi contribuit alte medicamente din cadrul regimului.

Frecvențele sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1\ 000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1\ 000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupări în funcție de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 1: Reacții adverse la pacienții cărora li se administrează Enrylaze împreună cu chimioterapie multi-agent (Studiul JZP458-201)

Aparate, sisteme și organe	Frecvență	Reacția adversă
Infecții și infestări	Frecvente	Sepsis
Tulburări hematologice și limfatice	Foarte frecvente	Anemie, trombocitopenie, neutropenie, neutropenie febrilă
Tulburări ale sistemului imunitar	Foarte frecvente	Hipersensibilitate la medicament
	Frecvente	Reacție anafilactică, hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea poftei de mâncare, hiperglicemie, hipoalbuminemie
	Frecvente	Hipertrigliceridemie, hipoglicemie, hiperamonemie
Tulburări psihice	Foarte frecvente	Anxietate
	Frecvente	Iritabilitate
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeală
	Mai puțin frecvente	Tromboza sinusului sagital superior

Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune
	Mai puțin frecvente	Tromboza venei jugulare, tromboză venoasă profundă
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	Frecvente	Embolie pulmonară
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Vomă, greață, durere abdominală, diaree
	Frecvente	Pancreatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Frecvente	Erupecție cutanată maculopapulară tranzitorie, prurit, erupție cutanată tranzitorie, urticarie, erupție cutanată eritematoasă tranzitorie
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Durere la nivelul extremităților
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Foarte frecvente	Fatigabilitate, pirexie
	Frecvente	Durere la locul injectării, reacție la locul injectării
Investigații diagnostice	Foarte frecvente	Valori crescute ale transaminazelor, număr scăzut de celule albe în sânge, număr scăzut de limfocite, scădere în greutate, valori crescute ale bilirubinei
	Frecvente	Concentrație crescută a creatininei în sânge, timp de tromboplastină parțial activată prelungit, nivel scăzut de fibrinogen în sânge, antitrombină III scăzută
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Foarte frecvente	Contuzie
	Frecvente	Reacție legată de perfuzie

Descrierea anumitor reacții adverse

Hipersensibilitate

Reacțiile de hipersensibilitate s-au numărat printre reacțiile adverse din studiul clinic pentru Enrylaze. Incidența hipersensibilității la medicament a fost de 11% și a fost gravă la 8% dintre pacienți. Incidența reacției anafilactice a fost de 2% și a fost gravă la toți pacienții. În general, reacțiile de hipersensibilitate au fost observate mai frecvent la pacienții cărora li s-a administrat Enrylaze intravenos. Frecvența reacțiilor de hipersensibilitate care au dus la oprirea tratamentului a fost de 10% (vezi pct. 4.4).

Pancreatită

Cazuri de pancreatită, inclusiv cazuri în care viața a fost pusă în pericol, au fost raportate în studiul clinic pentru Enrylaze. Incidența pancreatitei a fost de 7%; incidența evenimentelor grave de pancreatită a fost de 5%; incidența pancreatitei care a pus viața în pericol a fost de 1%. Un pacient a dezvoltat un pseudochist pancreatic după pancreatita acută, care s-a vindecat fără sechele. În cadrul Studiului JZP458-201, frecvența pancreatitei care a dus la oprirea tratamentului a fost de 5% (vezi pct. 4.4).

Adulți și alte populații speciale

Deși profilul de siguranță al adulților cu vârsta peste 25 de ani nu a fost studiat, unele reacții adverse, precum hepatotoxicitatea, tromboza și pancreatita au fost raportate mai frecvent la adulți cu leucemie limfoblastică acută care au primit alte asparaginaze decât la pacienții copii și adolescenți.

Imunogenicitate

S-a raportat că nu există sau există o reactivitate încrucișată mică între crisantaspoză și asparaginaza derivată din *E. coli*.

Ca în cazul tuturor proteinelor terapeutice, potențialul de imunogenicitate există. Testele de imunogenicitate depind în mare măsură de sensibilitatea și specificitatea testului și pot fi influențate de

mai mulți factori, printre care metodologia de testare, manipularea probelor, momentul recoltării probelor, tratamentul concomitent și boala subiacentă. Din aceste motive, comparația incidenței anticorpilor la Enrylaze cu incidența anticorpilor la alte produse poate induce în eroare.

Analiza pacienților cărora li s-a administrat Enrylaze fie prin injecție intramusculară (n=167), fie prin perfuzie intravenoasă (n=61) a arătat că la 116 din 228 (51%) pacienți s-a confirmat prezența de anticorpi antimedicament (anti-drug antibodies – ADA) pozitivi la Enrylaze, 8 (7%) dintre aceștia fiind având rezultate ADA pozitive la doza preliminară 1.

În total, 23 de pacienți (20%) cu ADA au prezentat reacții de hipersensibilitate, dintre care 6 (5%) au avut anticorpi neutralizanți. Dintre pacienții cu rezultate ADA negative, 7 din 112 (6%) au prezentat o reacție de hipersensibilitate.

Pe parcursul tratamentului, 73 de pacienți (63%) au obținut rezultate ADA negative cel puțin o dată.

Perfuzie intravenoasă

- În total, 34 de pacienți (56%) au avut rezultate ADA pozitive.
- 1 pacient a avut rezultat ADA pozitiv la doza preliminară 1.
- 33 de pacienți au dezvoltat ADA la Enrylaze după administrarea Enrylaze. 18 dintre acești pacienți au obținut ulterior rezultate ADA negative cel puțin o dată pe parcursul studiului.
- 12 (35%) au prezentat reacții de hipersensibilitate pe parcursul studiului, iar 2 dintre aceștia au avut anticorpi neutralizanți. Dintre pacienții cu rezultate ADA negative, 4 din 27 (15%) au prezentat o reacție de hipersensibilitate.

Injecție intramusculară

- În total, 82 de pacienți (49%) au avut rezultate ADA pozitive.
- 7 pacienți au avut rezultate ADA pozitiv la doza preliminară 1.
- 75 de pacienți au dezvoltat ADA la Enrylaze după administrarea Enrylaze. 55 dintre acești pacienți au obținut ulterior rezultate ADA negative cel puțin o dată pe parcursul studiului.
- 11 pacienți (13%) au prezentat reacții de hipersensibilitate, iar 4 dintre aceștia au avut anticorpi neutralizanți. Dintre pacienții cu rezultate ADA negative, 7 din 85 (8%) au prezentat o reacție de hipersensibilitate.

Prezența ADA nu pare să fie corelată cu apariția reacțiilor de hipersensibilitate. Nivelurile AAS nu au fost afectate pentru pacienții cu rezultate AD pozitive corespunzător, aceștia menținând niveluri ale $AAS \geq 0,1$ U/ml la toate momentele în timp de la 48 și 72 de ore disponibile de pe parcursul Cursului 1. Nu a fost observat niciun efect asupra farmacocineticii Enrylaze și s-a constatat că situația ADA nu a reprezentat un factor semnificativ în cadrul analizei farmacocinetice asupra populației.

Copii și adolescenți

Majoritatea pacienților din Studiul JZP458-201 au fost copii cu vârsta < 18 ani, 197/228 (86%), și, din acest motiv, o comparație a frecvenței și severității reacțiilor adverse cu cele ale altor grupe de vârstă nu este adecvată.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj cu Enrylaze cu simptome clinice și nu există niciun antidot specific. Tratamentul este simptomatic și de susținere.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Alți agenți antineoplastici, codul ATC: L01XX02.

Mecanism de acțiune

Asparaginaza este o enzimă care catalizează conversia aminoacidului L-asparagină în L-acid aspartic și amoniac. Efectul farmacologic al Enrylaze se bazează pe distrugerea celulelor leucemice ca urmare a epuizării asparaginei plasmatică. Celulele leucemice cu o expresie redusă a asparagin-sintetazei au o capacitate redusă de a sintetiza asparagina și, drept urmare, sunt dependente de o sursă exogenă de asparagină pentru a supraviețui.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța Enrylaze au fost determinate în cadrul unui studiu deschis, de tip multi-cohortă, multi-agent, desfășurat în mai multe centre, care a tratat 228 de pacienți adulți și pacienți copii și adolescenți cu LLA și LL, care au dezvoltat hipersensibilitate la o asparaginază derivată din *E. coli*, cu acțiune pe termen lung. Vârsta mediană a pacienților a fost de 10 ani (interval: 1 până la 25 de ani).

Tratamentele anterioare cu asparaginază derivată din *E. coli*, cu acțiune pe termen lung, au inclus pegaspargaza pentru toți pacienții, cu excepția unuia, care a primit cu alt tip de asparaginază derivată din *E. coli*. În Studiul JZP458-201, 190 de pacienți (83%) au prezentat hipersensibilitate (de Grad ≥ 3) la asparaginazele cu acțiune pe termen lung derivate din *E. coli*, 15 pacienți (7%) au prezentat inactivarea silențioasă și 23 de pacienți (10%) au prezentat o reacție alergică împreună cu inactivarea. Numărul de cicluri de Enrylaze primite au variat între 1 și 15.

Pacienților li s-au administrat 6 doze de Enrylaze, fie intramuscular, cu 25 mg/m² sau 37,5 mg/m² de trei ori pe săptămână (luni/miercuri/vineri), fie cu 25 mg/m², luni și miercuri, apoi 50 mg/m², vineri, prin perfuzie intravenoasă sau o injecție intramusculară, ca înlocuitor pentru fiecare doză de asparaginază derivată din *E. coli* rămasă din planul de tratament al pacientului.

Determinarea eficacității s-a bazat pe demonstrarea obținerii și menținerea unor niveluri nadir ale activității asparaginazei serice (NAAS) de $\geq 0,1$ U/ml. S-a demonstrat că activitatea minimă a asparaginazei serice $\geq 0,1$ U/ml este corelată cu epuizarea asparaginei, ceea ce prezice eficacitatea clinică (vezi pct. 5.2).

Nivelurile observate ale NAAS în timpul studiilor clinice pentru programele de dozare indicate sunt prezentate în Tabelul 2.

Tabelul 2: Nivelurile observate ale NAAS $\geq 0,1$ UI/ml în timpul studiilor clinice

Momentul în timp (Time Point)	Intramuscular 25 (LM)/ 50 (V) mg/m ²	Intravenos 25 (LM)/ 50 (V) mg/m ²
Ultimele 48 ore	95,9% [90,4%, 100,0%]	89,8% [82,1%, 97,5%]
Ultimele 72 ore	89,8% [81,3%, 98,3%]	40,0% [26,4%, 53,6%]

LM = luni, miercuri;

LMV = luni, miercuri, vineri

Celelalte programe de dozare recomandate se bazează pe interpolarea de la răspunsul farmacocinetic (PK) și ratele de răspuns observate în regimurile foarte similare investigate.

Copii și adolescenți

Nu se anticipează nicio diferență semnificativă clinic în probabilitatea de a obține un nivel terapeutic NAAS $\geq 0,1$ U/ml în funcție de vârstă (1 lună până la 39 ani) la respectarea regimurilor propuse de dozare bazate pe aria suprafeței corporale (ASC).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

PK pentru Enrylaze a fost determinată pe baza AAS. Pacienții au primit 6 doze de Enrylaze intramuscular, în doze diferite, luni, miercuri și vineri, sau 25 mg/m² administrate intramuscular sau intravenos luni și miercuri și 50 mg/m² vineri, ca înlocuitor pentru fiecare doză de asparaginază cu acțiune pe termen lung derivată din *E. coli* rămasă din planul lor de tratament original. AAS maximă a crisantaspazei recombinante (C_{max}) și suprafața de sub curba AAS-timp (ASC) cresc aproape proporțional într-un interval de dozare între 12,5 și 50 mg/m². AAS minimă la 48 de ore (C_{minimă,48}) sau la 72 de ore (C_{minimă,72}) după ultima doză pentru crisantaspază recombinantă este rezumată în Tabelul 3.

Tabelul 3: Parametrii farmacocinetici ai Enrylaze în funcție de AAS

Parametru PK ^a	Media (Î 95%) după ultima doză			
	25/25/50 mg/m ² luni, miercuri, vineri		25/25/50 mg/m ² luni, miercuri, vineri	
	Intramuscular		Intravenos	
C _{minimă,48} (U/ml)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
C _{minimă,72} (U/ml)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

^a: C_{minimă,48}: AAS minimă la 48 de ore după ultima doză de 25 mg/m² din ciclul 1; C_{minimă,72}: AAS minimă la 72 de ore după ultima doză de 50 mg/m² din ciclul 1.

Absorbție

Mediana T_{max} a crisantaspazei recombinante este de 16 de ore după administrarea intramusculară. Disponibilitatea biologică absolută medie pentru administrare intramusculară este de 38%.

Distribuție

După administrarea intravenoasă, media geometrică (%CV) a volumului distribuției crisantaspazei recombinante este de 1,75 l/m² (14%).

Metabolizare

Crisantaspaza recombinantă se estimează că va fi metabolizată pe căi catabolice în peptide mici.

Eliminare

După administrarea intravenoasă, media geometrică (%CV) a clearance-ului crisantaspazei recombinante este de 0,14 l/oră/m² (20%).

Media geometrică (%CV) a timpului de înjumătățire este de 8,6 ore (13%) după administrarea intravenoasă și de 18,8 ore (11%) după administrarea intramusculară.

Populații speciale

Insuficiența renală sau hepatică

Nu a existat niciun studiu cu Enrylaze dedicat insuficienței renale sau hepatice.

În timpul tratamentului, ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu bilirubină totală \leq de 3 ori limita superioară a normalului; datele privind Enrylaze la pacienții cu bilirubina totală $>$ de 3 ori până la \leq de 10 ori LSN sunt limitate.

Ajustarea dozei nu este necesară pentru pacienții cu insuficiență hepatică ușoară sau moderată preexistentă (bilirubină totală > de 1 ori până la 3 ori LSN sau AST > decât LSN). Datele cu privire la pacienții cu insuficiență hepatică gravă sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza. Datele cu privire la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau gravă sunt insuficiente pentru a susține o recomandare privind doza.

Vârsta, greutatea, aria suprafeței corporale și sexul

Nu au existat diferențe semnificative clinic în farmacocinetica Enrylaze în funcție de greutate (9 până la 131 kg) sau sex (n=138 bărbați; n=88 femei) după ajustarea dozei în funcție de aria suprafeței corporale (ASC).

Volumul distribuției și clearance-ului crisantaspazei recombinante crește odată cu creșterea ASC (între 0,44 și 2,53 m²).

Vârsta influențează constanta ratei de absorbție, subiecții mai tineri având o valoare a constantei ratei de absorbție mai mare, ceea ce conduce la atingerea mai devreme a T_{max}.

Rasa

Pacienții de culoare sau afro-americani (n=24) au prezentat un clearance cu 25% mai redus, ceea ce poate crește expunerea la AAS comparativ cu media populației (n=226). Nu este necesară ajustarea dozelor la populația afro-americană. Nu au existat diferențe semnificative clinic între pacienții hispanici (n=73) și non-hispanici (n=139).

Anticorpi neutralizanți

Ca și în cazul altor preparate pe bază de asparaginază, dezvoltarea de anticorpi neutralizanți a fost identificată la doze repetate.

5.3 Date preclinice de siguranță

În cadrul unui studiu, crisantaspaza recombinantă a fost administrată intravenos unor grupuri de șobolani timp de până la 14 zile consecutive. Au fost observate efecte adverse tipice pentru asparaginază la animale netratate anterior, la expuneri mai mari de 3,6 ori față de expunerea maximă la om.

Nu s-au efectuat studii cu Enrylaze privind carcinogenitatea, mutagenicitatea sau toxicitatea asupra funcției de reproducere.

În cadrul unor studii privind dezvoltarea embriofetală la șobolani și iepuri, L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi* a produs toxicitate maternă, resorbții ridicate, pierderi post-implantare, toxicitate embriofetală și/sau anomalii grave la expuneri mai mici decât cele analizate clinic (limite de expunere < 1).

În cadrul unor studii la șobolani privind fertilitatea și dezvoltarea pre- și post-natală cu L-asparaginaza *Erwinia chrysanthemi*, nu au existat efecte adverse asupra fertilității sau dezvoltării, însă expunerile au fost mai mici decât cele analizate clinic (limite de expunere < 1).

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Trehaloză dihidrat

Clorură de sodiu

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

Fosfat disodic
Dihidrogen fosfat de sodiu monohidrat
Polisorbat 80
Apă pentru injecții

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente cu excepția celor menționate la pct. 6.6. Aici sunt incluse perfuziile cu alte medicamente care folosesc aceeași linie de perfuzie ca Enrylaze.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedesfăcut

3 ani.

Date privind stabilitatea în timpul utilizării

Din punct de vedere microbiologic, cu excepția cazului în care metoda de deschidere/diluare exclude riscul de contaminare microbiană, medicamentul trebuie utilizat imediat. În cazul în care nu se utilizează imediat, timpul și condițiile de păstrare în cursul utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului.

Preparatul intramuscular

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru preparatele intramusculare în seringă de polipropilenă a fost demonstrată pentru până la 8 ore la temperatura camerei (15 °C–25 °C) sau 24 ore dacă sunt refrigerate (2 °C–8 °C).

Preparatul intravenos

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării pentru preparatele intravenoase a fost demonstrată pentru până la 12 ore la temperatura camerei (15 °C–25 °C) sau 24 ore dacă sunt refrigerate (2 °C–8 °C). Timpul de păstrare începe de la extragerea volumului necesar din flacoanele nedesfăcute. Timpul de păstrare în puna pentru perfuzii intravenoase captușită la interior cu polietilenă include timpul de administrare de 2 ore (vezi pct. 6.6).

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C–8 °C) în poziție verticală.

A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon transparent de tip 1 din sticlă borosilică, de 2 ml, etanșat cu un dop din cauciuc tip halobutil și sigiliu din aluminiu și capac fără filet din plastic de culoare violet.

Mărimea ambalajului: 3 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții

Compatibilitatea a fost demonstrată pentru materialele de mai jos. Nu au fost studiate alte materiale.

- Seringi fabricate din polipropilenă
- Seturi de perfuzie intravenoasă fabricate din PVC, poliolefină, poliamidă și acetat de etilen-vinil

Instrucțiuni de preparare

- Determinați posologia și numărul de flacoane de Enrylaze în funcție de valoarea ASC a pacientului respectiv conform descrierii de la pct. 4.2. Este posibil să fie necesar mai mult de un flacon pentru o doză completă.
- Scoateți numărul corespunzător de flacoane de Enrylaze din frigider.
 - Nu agitați flaconul.
 - Fiecare flacon trebuie inspectat pentru a se observa eventualele particule. Dacă se observă prezența unor particule și/sau dacă lichidul din flacon nu este limpede, flaconul nu trebuie utilizat.
- Extrageți volumul necesar de Enrylaze într-o seringă.

Pașii următori pentru prepararea perfuziei intravenoase

- Doza preparată de Enrylaze din seringă trebuie diluată în continuare într-o pungă pentru perfuzie care conține 100 ml de soluție injectabilă de clorură de sodiu în concentrație de 9 ml/mg (0,9%).
- Doza de perfuzie intravenoasă preparată trebuie să fie un lichid limpede, fără particule vizibile.
 - Dacă se observă prezența unor particule în doza de perfuzie intravenoasă preparată, flaconul nu trebuie utilizat.
 - Timpul de păstrare menționat începe de la extragerea volumului necesar din flacon (vezi pct. 6.3).
 - Timpul de păstrare de 12 sau 24 de ore include cele 2 ore reprezentând timpul recomandat pentru administrarea perfuziei.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1747/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări:

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

AGC Biologics, Inc. (denumirea juridică: CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Danemarca

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă
crisantaspază recombinantă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține 0,5 ml soluție de 10 mg de crisantaspază recombinantă.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Trehaloză dihidrat, clorură de sodiu, hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), fosfat disodic, dihidrogen fosfat de sodiu, monohidrat, polisorbit 80 și apă pentru injecții.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă/perfuzabilă
3 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă sau intramusculară.
A nu se agita.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A nu se congela.
A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.
A se păstra în poziție verticală.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/23/1747/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Enrylaze 10 mg/0,5 ml, injectabil/perfuzabil
crisantaspază recombinantă
i.v. sau i.m.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Enrylaze 10 mg/0,5 ml soluție injectabilă/perfuzabilă crisantaspază recombinantă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Enrylaze și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Enrylaze
3. Cum să luați Enrylaze
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enrylaze
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Enrylaze și pentru ce se utilizează

Enrylaze conține substanța activă crisantaspază recombinantă. Acesta este un medicament utilizat împreună cu alte medicamente în tratarea leucemiei limfoblastice acute (LLA) și al limfomului limfoblastic (LL). Enrylaze poate fi administrat pacienților cu vârsta de cel puțin 1 lună.

Enrylaze conține o proteină produsă în laborator prin tehnologia ADN-ului recombinant. Această proteină funcționează prin reducerea cantității unei proteine numite asparagină. De această proteină au nevoie celulele canceroase de LLA și LL pentru a supraviețui.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Enrylaze

Nu luați Enrylaze dacă

- dacă aveți reacții alergice grave la Enrylaze;
- dacă aveți reacții alergice la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- dacă în prezent vă confrunțați cu pancreatită severă (inflamarea pancreasului);
- dacă v-ați confruntat cu pancreatita severă după ce vi s-au administrat tratamente cu asparaginază;
- dacă v-ați confruntat cu cheaguri de sânge severe după ce vi s-au administrat tratamente cu asparaginază;
- dacă v-ați confruntat cu evenimente de sângerare grave după ce vi s-au administrat tratamente cu asparaginază.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Enrylaze, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Următoarele probleme pot apărea în timpul tratamentului cu Enrylaze:

- reacții alergice grave, care pot pune viața în pericol. Spitalul se va asigura că este pregătit pentru tratarea oricăror reacții alergice care ar putea apărea în timpul tratamentului.
- inflamarea pancreasului. Disconfortul sau durerea în zona stomacului sau spatelui poate fi un semn al pancreatitei și trebuie raportat(ă) imediat medicului dvs.
- modificări în capacitatea organismului dumneavoastră de a gestiona nivelurile de zahăr în sânge. Medicul dumneavoastră trebuie să vă monitorizeze valori ale glucozei în timpul tratamentului și să vă furnizeze insulină, dacă este necesar.
- evenimente de sângerare neobișnuită sau cheaguri de sânge. Dacă apare oricare dintre aceste evenimente, tratamentul ca fi întrerupt de medicul dumneavoastră până la soluționare.
- probleme la nivelul ficatului. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru a-și da seama dacă vă confrunțați cu orice probleme la nivelul ficatului și a vă trata după cum este necesar.
- toxicitate la nivelul sistemului nervos central, de exemplu, convulsii și funcție neurologică afectată. De asemenea, cazurile de sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (caracterizat de durere de cap, confuzie, convulsii și pierderea vederii) pot necesita medicamente pentru scăderea tensiunii arteriale și, în cazul unui episod de convulsii, tratament cu medicamente anti-epileptice.

Monitorizarea în timpul tratamentului cu Enrylaze

În timpul și după tratamentul cu Enrylaze, veți fi monitorizat(ă) pentru a se observa:

- reacții alergice,
- funcționarea pancreasului și ficatului dumneavoastră,
- valori ale zahărului în sânge.

Enrylaze împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Informați medicul sau farmacistul mai ales dacă aveți sau dacă luați:

- metotrexat sau citarabină, folosite în tratarea cancerului. Utilizarea acestor medicamente imediat înainte de Enrylaze poate crește efectul acestora.
- vincristină, care se utilizează în tratarea cancerului. Utilizarea vincristinei cu Enrylaze poate crește toxicitatea vincristinei.
- glucocorticoizi, utilizate ca medicamente antiinflamatoare. Utilizarea acestor medicamente imediat înainte de Enrylaze poate spori formarea de cheaguri de sânge.

Sarcina

Enrylaze nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, iar femeile trebuie să se asigure că nu sunt gravide înainte de a începe tratamentul. Dacă sunteți gravidă sau credeți că ați putea fi gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Alăptarea

Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de două săptămâni după tratamentul cu Enrylaze, deoarece poate exista un risc pentru copilul alăptat.

Planificare familială

Atât bărbații, cât și femeile trebuie să se utilizeze o formă de măsură contraceptivă și să evite conceperea unui copil pe durata tratamentului cu Enrylaze și timp de 3 luni după ce primiți ultima oară Enrylaze. Nu se recomandă utilizarea contraceptivelor hormonale la femei în timp ce sunt tratate cu Enrylaze.

Femeilor trebuie să li se efectueze teste de sarcină înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Enrylaze vă poate face să vă simțiți rău și să vă doară capul. Acest lucru poate afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a opera utilaje.

Enrylaze conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per doză, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să luați Enrylaze

Medicul dumneavoastră va determina ce doză să vă fie administrată și dacă aceasta vă va fi administrată sub formă de perfuzie în venă sau de injecție în mușchi. Înainte să începeți să vi se administreze Enrylaze, vi se pot administra și alte medicamente, de exemplu, paracetamol, un blocant al receptorilor H₁ și un blocant al receptorilor H₂.

Doza și modul de administrare pot varia în funcție de starea dumneavoastră specifică, de aria suprafeței corporale și de cum răspundeți la tratament.

Dacă Enrylaze vi se administrează în venă, perioada de administrare va fi de 2 ore. Dacă Enrylaze vi se administrează în mușchi, este posibil să se folosească mai multe locuri de injecție.

Dacă luați mai mult Enrylaze decât trebuie

Pentru orice probleme, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau oricărui profesionist din domeniul sănătății.

Dacă uitați să luați o doză de Enrylaze

Pentru orice probleme, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră sau oricărui profesionist din domeniul sănătății.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Pentru pacienții tratați cu Enrylaze au fost raportate următoarele reacții adverse:

Reacții adverse grave

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă manifestați:

Simptome ale unei reacții alergice grave, inclusiv umflarea feței, respirație dificilă, simptome asemănătoare rinitei alergice, erupțietrecătoare pe piele, frisoane, respirație șuierătoare, înroșire, vărsături, tensiune arterială mare saumatică. În cazurile grave se poate produce, de asemenea, șocul anafilactic (o reacție adversă gravă, imediată, cu dificultăți de respirație, umflare, amețeală, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierderea conștienței).

Simptome ale cheagurilor de sânge, inclusiv în vasele de sânge din plămâni, care se pot manifesta ca respirație dificilă neașteptată, durere în piept sau tuse cu sânge, și în vasele de sânge ale creierului, care se pot manifesta cu simptome precum slăbiciune/amețeală, convulsii, dificultăți de vorbire sau durere de cap severă.

Simptome ale pancreatitei, inclusiv durere abdominală, greață, vărsături, durere de spate sau poftă de mâncare scăzută.

Alte reacții adverse

Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă manifestați oricare dintre următoarele:

Reacții adverse **foarte frecvente** (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10):

- reacție alergică, inclusiv erupție cutanată, mâncărime și urticarie
- infecții
- valori scăzute de celule roșii în sânge (anemie)
- valori scăzute de trombocite în sânge (trombocitopenie)
- valori scăzute de celule albe în sânge (număr scăzut de celule albe în sânge)

- valori scăzute de neutrofile, un tip de celule albe din sânge care luptă împotriva infecțiilor (neutropenie)
- valori scăzute de celule albe în sânge (neutrofile) însoțite de febră din cauza infecțiilor (neutropenie febrilă)
- valori scăzute de limfocite, un tip de celule albe din sânge care luptă împotriva infecțiilor (număr scăzut de celule albe în sânge)
- durere de stomac (durere abdominală)
- diaree
- senzație de rău (greață)
- vărsături
- oboseală (fatigabilitate)
- febră (pirexie)
- valori mari de zahăr în sânge (hiperglicemie)
- durere de mâini și picioare (durere la nivelul extremităților)
- scădere în greutate (pierdere în greutate)
- durere de cap
- poftă de mâncare scăzută
- rezultate anormale la test al funcției hepatice (valori crescute ale transaminazelor, valori crescute ale bilirubinei)
- valoare scăzut de albumină (o proteină din sânge) (hypoalbuminemie)
- anxietate
- învinețire (contuzie)

Reacții adverse **frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 10):

- intoxicație a sângelui (sepsis)
- reacție alergică gravă, imediată, cu dificultăți de respirație, umflare, amețelă, bătăi rapide ale inimii, transpirație și pierdere a conștienței (reacție anafilactică)
- erupție trecătoare pe piele caracterizată de pete plate, decolorate (macule) și mici umflături roșiatice (papule) (erupție maculopapulară trecătoare pe piele)
- erupție pe piele cu înroșire și inflamare (erupție eritematoasă trecătoare pe piele)
- urticarie
- mâncărime a pielii (prurit)
- inflamarea pancreasului (pancreatită)
- durere la locul injecției
- reacție la locul injecției
- reacții legate de perfuzie
- valori anormale ale factorului de coagulare a sângelui (timp de tromboplastină parțial activată prelungit, antitrombină III scăzută, nivel scăzut de fibrinogen în sânge)
- funcționare anormală a rinichilor (nivel crescut al creatininei în sânge)
- valori scăzute de zahăr în sânge (hipoglicemie)
- tensiune arterială scăzută (hipotensiune)
- cheaguri de sânge, inclusiv în vasele de sânge din plămâni și creier
- iritabilitate
- amețelă

Reacții adverse **mai puțin frecvente** (pot afecta până la 1 persoană din 100):

- cheag de sânge într-o venă majoră a creierului (tromboza sinusului sagital superior)
- cheag de sânge în vena gâtului (tromboza venei jugulare)
- cheag de sânge în venele de la nivelul extremităților (tromboză venoasă profundă)

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Enrylaze

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra flacoanele nedesfăcute la frigider (2 °C–8 °C) în poziție verticală. A nu se congela. A se ține flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

După prepararea unei doze în seringă, Enrylaze poate fi păstrat până la 8 ore la temperatura camerei (15 °C–25 °C) sau 24 de ore la frigider (2 °C–8 °C).

După diluarea într-o pungă pentru administrare intravenoasă, Enrylaze poate fi păstrat până la 12 ore la temperatura camerei (15 °C–25 °C) sau 24 de ore la frigider (2 °C–8 °C). Timpul de păstrare începe imediat după extragerea soluției din flacoanele nedesfăcute.

Nu utilizați acest medicament dacă observați orice particule în soluție.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Enrylaze

- Substanța activă este crisantaspaza recombinantă. Fiecare flacon conține 10 mg de crisantaspază recombinantă în 0,5 ml de soluție.
- Celelalte componente sunt trehaloză dihidrat, clorură de sodiu (vezi pct. 2, „Enrylaze conține sodiu”), hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului), fosfat disodic, dihidrogen fosfat de sodiu, monohidrat, polisorbat 80 și apă pentru injecții.

Cum arată Enrylaze și conținutul ambalajului

Enrylaze este o soluție injectabilă/perfuzabilă limpede până la ușor gălbuie, fără particule solide.

O cutie conține 3 flacoane din sticlă, fiecare cu câte 0,5 ml de soluție injectabilă/perfuzabilă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în:

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.