

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave. Voir la rubrique «Effets indésirables» pour les modalités de déclaration des effets secondaires.

ENRYLAZE®

Composition

Principes actifs

Crisantaspase*

La séquence d'acides aminés est identique à celle de la L-asparaginase native issue d'*Erwinia chrysanthemi* (également appelée crisantaspase).

*L-asparaginase issue d'*Erwinia chrysanthemi* recombinante produite dans *Pseudomonas fluorescens* par la technologie de l'ADN recombinant.

Excipients

Tréhalose dihydraté

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Hydrogénophosphate de sodium (dibasique)

Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté (monobasique)

Polysorbate 80

Eau pour préparations injectables

Contient environ 1 mg de sodium par flacon

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Solution injectable.

Solution claire à opalescente, incolore à légèrement jaune.

Un flacon contient 0,5 ml de solution de 10 mg de crisantaspase recombinante.

Enrylaze est destiné à être injecté par voie intramusculaire.

Indications/Possibilités d'emploi

Enrylaze est indiqué dans le cadre d'un traitement chimiothérapeutique combiné de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et du lymphome lymphoblastique (LBL) chez les patients adultes et pédiatriques ayant développé une hypersensibilité à l'asparaginase issue d'*E. coli*.

Enrylaze est indiqué chez les patients âgés de plus d'un an.

Posologie/Mode d'emploi

Posologie usuelle

Il est recommandé qu'Enrylaze soit prescrit et administré uniquement par des médecins et autres professionnels de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques. Il ne doit être administré que dans un hôpital disposant d'un équipement approprié pour les mesures de réanimation. Les patients doivent être étroitement surveillés pendant toute la durée de l'utilisation et les effets indésirables doivent être soigneusement observés (voir "Mises en garde et précautions").

Enrylaze est généralement administré dans le cadre de thérapies combinées de chimiothérapie avec d'autres médicaments antinéoplasiques (voir «Interactions»).

La dose recommandée d'Enrylaze est de:

Toutes les 48 heures:

- 25 mg/m² administrés par voie intramusculaire toutes les 48 heures.

Lundi/mercredi/vendredi:

- 25 mg/m² par voie intramusculaire le lundi et le mercredi matin, et 50 mg/m² par voie intramusculaire le vendredi après-midi (52 à 56 heures après la dernière dose du mercredi matin (par ex. 08:00 le lundi et le mercredi, et de 12:00 à 16:00 le vendredi)).

Prémédication recommandée

Il convient d'envisager de traiter les patients 30 à 60 minutes avant l'administration d'Enrylaze par du paracétamol, un inhibiteur des récepteurs H-1 (par ex. diphénhydramine) et un inhibiteur des récepteurs H-2 (par ex. famotidine) afin de réduire le risque et la sévérité des réactions d'hypersensibilité (voir "Mises en garde et précautions").

La dose d'Enrylaze est administrée en mg/m² et non en unités/m², comme c'est le cas pour d'autres préparations d'asparaginase.

Afin d'assurer la traçabilité des médicaments biotechnologiques, il convient de documenter pour chaque traitement le nom commercial et le numéro de lot .

Si un effet indésirable se produit, modifiez le traitement selon le tableau suivant (tableau 1).

Table 1: Modifications de dosages

Effets indésirables	Degré de sévérité *	Action
---------------------	---------------------	--------

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Réactions d'hypersensibilité [voir «Mises en garde et précautions»].	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"> • Traiter les symptômes.
	Grade 3 à 4	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement Enrylaze.
Pancréatite [voir «Mises en garde et précautions»].	Grade 2 à 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre Enrylaze en cas d'augmentation de la lipase ou de l'amylase > 2 fois la LSN** ou en cas de pancréatite symptomatique. • Reprendre le traitement lorsque la lipase et l'amylase sont < 1,5 fois la LSN et que les symptômes ont disparu. • Arrêter définitivement Enrylaze si une pancréatite clinique nécrosante ou hémorragique est confirmée.
Thrombose [voir «Mises en garde et précautions»]	Thrombose non compliquée	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre la prise d'Enrylaze. • Traiter avec un traitement antithrombotique approprié. • Après la disparition des symptômes, envisager la reprise du traitement par Enrylaze, tout en poursuivant le traitement antithrombotique.
	Thrombose grave ou mettant la vie en danger	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter définitivement Enrylaze. • Traiter avec un traitement antithrombotique approprié.
Hémorragie [voir «Mises en garde et précautions»]	Grade 3 à 4	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'Enrylaze. • Vérifier l'absence de coagulopathie et envisager une substitution des facteurs de coagulation si nécessaire. • Reprendre Enrylaze avec la prochaine dose prévue lorsque le saignement est contrôlé.
Hépatotoxicité [voir «Mises en garde et précautions»]	Bilirubine totale > 3 fois à ≤ 10 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Suspendre l'Enrylaze jusqu'à ce que le taux de bilirubine totale soit tombé à 1,5 fois la LSN.
	Bilirubine totale > 10 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Arrêter Enrylaze et ne pas rattraper les doses manquées.

* Critères de terminologie commune pour les événements indésirables (CTCAE) version 5.0.

** Limite supérieure de la normale

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Si la bilirubine totale est supérieure à 3 fois et au plus à 10 fois la limite supérieure de la normale (LSN), Enrylaze est suspendu; le traitement peut être repris dès que la valeur est normalisée. Dans les cas graves (taux de bilirubine totale supérieur à 10 fois la LSN), le traitement doit être arrêté et ne doit pas être repris (voir «Mises en garde et précautions»).

Patients présentant des troubles de la fonction rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant des troubles de la fonction rénale. Les médicaments concomitants, y compris la chimiothérapie, peuvent aggraver les troubles de la fonction rénale.

Patients âgés

Aucun patient âgé (> 65 ans) n'a participé à l'étude clinique, c'est pourquoi aucune recommandation posologique ne peut être donnée pour ce groupe de patients.

Enfants et adolescents

Aucun ajustement posologique n'est requise chez les enfants et les adolescents.

Les données disponibles sont présentées dans les sections «Propriétés/Effets» et «Enfants et adolescents».

Le plus jeune patient de l'étude clinique était âgé d'un an.

Mode d'administration

Enrylaze s'administre par voie intramusculaire (i.m.).

Limiter le volume d'Enrylaze à 2 ml par site d'injection. Si le volume à administrer est supérieur à 2 ml, il convient d'utiliser plusieurs sites d'injection.

Contre-indications

- Réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés dans la section "Composition".
- Pancréatite sévère
- Antécédents de pancréatite sévère lors d'un traitement antérieur à l'asparaginase
- Thrombose sévère lors d'un traitement antérieur par asparaginase
- Événements hémorragiques graves survenus lors d'un traitement antérieur à l'asparaginase.

Mises en garde et précautions

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de grades 3 et 4 sont survenues chez des patients lors d'études

cliniques (voir «Contre-indications» et «Effets indésirables») après l'utilisation d'Enrylaze.

En raison du risque de réactions allergiques sévères, Enrylaze doit être administré dans un environnement disposant d'un équipement de réanimation et d'autres substances nécessaires au traitement de l'anaphylaxie. Enrylaze doit être arrêté chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité sévères (voir «Contre-indications»).

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par Enrylaze lors d'études cliniques (voir «Effets indésirables»).

Les patients présentant des symptômes évoquant une pancréatite doivent être examinés afin d'établir un diagnostic.

Enrylaze doit être arrêté chez les patients présentant une pancréatite sévère ou hémorragique. En cas d'élévations de la lipase ou de l'amylase à plus de 2 fois la LSN ou en cas de pancréatite symptomatique, il convient de renoncer à Enrylaze jusqu'à la disparition de la LSN et des symptômes. Après la disparition d'une pancréatite asymptomatique, le traitement par Enrylaze peut être repris.

Hyperglycémie

Des cas d'hyperglycémie ont été rapportés chez des patients ayant reçu Enrylaze dans le cadre d'études cliniques (voir «Effets indésirables»). Les taux de glycémie des patients doivent être contrôlés au début et à intervalles réguliers pendant le traitement. Le cas échéant, une insulinothérapie doit être administrée aux patients souffrant d'hyperglycémie.

Thromboses

Des thromboses telles qu'une thrombose du sinus sagittal et une embolie pulmonaire ont été rapportées lors d'un traitement par L-asparaginase. En cas de thrombose, le traitement par Enrylaze doit être interrompu jusqu'à la disparition des symptômes; après leur résolution, le traitement par Enrylaze peut être repris.

Hémorragies

Des événements hémorragiques ont été rapportés lors de traitements par L-asparaginase. En cas d'événement hémorragique, le traitement par Enrylaze doit être interrompu jusqu'à la disparition des symptômes. Après leur résolution, le traitement par Enrylaze peut être repris.

Hépatotoxicité

L'expérience acquise lors des études cliniques montre qu'un traitement comprenant Enrylaze peut entraîner une hépatotoxicité (voir «Effets indésirables»).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'hépatotoxicité. Les taux

de bilirubine et de transaminases doivent être surveillés avant le traitement et, selon les besoins cliniques, pendant le traitement par Enrylaze. En cas d'hépatotoxicité sévère, le traitement par Enrylaze doit être interrompu et un traitement de soutien doit être instauré.

Neurotoxicité

Une toxicité du système nerveux central (SNC), y compris l'encéphalopathie, les convulsions et une dépression du SNC ainsi que le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), peut survenir au cours d'un traitement avec n'importe quelle asparaginase.

Le SEPR peut rarement survenir au cours d'un traitement par l'asparaginase. Ce syndrome se caractérise par des lésions/œdèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois) à l'imagerie par résonance magnétique (IRM), essentiellement dans la région postérieure du cerveau. Les symptômes de la SEPR comprennent essentiellement une pression artérielle élevée, des convulsions, des céphalées, des modifications de l'état mental et des troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme).

Il n'est pas clair si le SEPR est causé par l'asparaginase, par un traitement concomitant ou par les maladies sous-jacentes. Le SEPR est traité de manière symptomatique, y compris par des mesures visant à traiter les éventuelles crises. L'arrêt ou la réduction de la dose des médicaments immunosuppresseurs administrés simultanément peut être nécessaire. Il convient de demander l'avis d'un expert.

Immunosuppression et infections

Des données expérimentales sur les animaux ont montré qu'un traitement par asparaginase peut entraîner une immunosuppression; il convient donc d'en tenir compte chez l'homme, car l'asparaginase est couramment utilisée en association avec d'autres immunosuppresseurs.

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, ce qui signifie qu'il est essentiellement "sans sodium".

Interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée; Enrylaze ne doit donc pas être mélangé à d'autres médicaments avant son administration.

Grossesse, Allaitement

Femmes en âge de procréer / Contraception chez les hommes et les femmes

Les hommes et les femmes doivent utiliser des mesures contraceptives pendant le traitement et pendant au moins 3 mois après l'arrêt du traitement. Une interaction indirecte entre les contraceptifs oraux et Enrylaze ne pouvant être exclue, les patients en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives non hormonales pendant le traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la crisantaspase recombinante chez les femmes enceintes. Les études expérimentales sur les animaux ont montré une toxicité sur la reproduction et le développement (voir "Données précliniques").

L'utilisation d'Enrylaze n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer qui n'utilisent pas de contraception.

Si une patiente est enceinte alors qu'elle reçoit Enrylaze, elle doit être informée du danger potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la crisantaspase recombinante passe dans le lait maternel. En raison du potentiel de réactions indésirables graves chez les nourrissons allaités, il est conseillé aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par Enrylaze et pendant une semaine après la dernière dose.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la crisantaspase recombinante sur la fertilité chez l'homme. Une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire initial chez le rat recevant l'asparaginase *Erwinia-chrysanthemi* n'a pas mis en évidence d'effet sur la fertilité, bien qu'une réduction du nombre de spermatozoïdes ait été observée chez les mâles à toutes les doses (voir «Données précliniques»).

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Sur la base des réactions indésirables, Enrylaze a une faible influence sur l'aptitude à conduire et à utiliser des machines (voir «Effets indésirables»).

Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des effets indésirables graves sont survenus chez 59% des patients ayant reçu Enrylaze. Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient la neutropénie fébrile, la fièvre, les vomissements, les nausées et l'hypersensibilité au médicament.

Les effets indésirables les plus fréquents ont été l'anémie, les vomissements, la thrombocytopénie, la neutropénie, la nausée, la neutropénie fébrile, la fatigue, la fièvre, l'appétit diminué, l'élévation des transaminases, les douleurs abdominales, nombre de leucocytes diminué, les céphalées, la diarrhée et la diminution du nombre de lymphocytes.

Liste des effets indésirables

L'innocuité d'Enrylaze a été évaluée dans l'étude JZP458-201, une étude multicentrique en deux parties, non aveugle, portant sur plusieurs cohortes et un traitement chimiothérapeutique combiné, dans laquelle 228 patients atteints de LAL ou de LBL ont été traités et ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase à action prolongée dérivée d'*E. coli*. Dans l'étude, tous les degrés d'événements indésirables ont été enregistrés de manière prospective et systématique. Les patients ont reçu 6 doses d'Enrylaze, soit en perfusion intraveineuse, soit en injection intramusculaire, en remplacement de chaque dose d'asparaginase dérivée de *E. coli* restant dans le plan de traitement de chaque patient.

Certains effets indésirables mentionnés ci-dessous (tableau 2), tels que les effets liés à la suppression de la moelle osseuse et aux infections, sont connus pour être associés à des thérapies combinées chimiothérapeutiques, et le rôle joué par Enrylaze dans ces réactions n'est pas claire. Dans certains cas, d'autres médicaments du schéma thérapeutique pourraient avoir contribué à ces effets indésirables.

Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); occasionnel ($\geq 1/1'000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10'000$ à $< 1/1'000$); très rare ($< 1/10'000$); fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2: Effets indésirables chez les patients recevant Enrylaze dans le cadre d'un traitement chimiothérapeutique combiné (étude JZP458-201)

Classe d'organes du système	Fréquence	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent	Septicémie

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie* (52%), neutropénie fébrile (32%), neutropénie* (41%), thrombopénie* (42%)
Affections du système immunitaire	Très fréquent Fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse (11%) Réaction anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent Fréquent	Appétit diminué (29%), hyperglycémie (17%), hypoalbuminémie (11%) Hypertriglycéridémie, hypoglycémie, hyperammoniémie
Affections psychiatriques	Très fréquent Fréquent	Anxiété (10%) Irritabilité
Affections du système nerveux	Très fréquent Fréquent Occasionnel	Céphalée (25%) Sensation vertigineuse Thrombose du sinus sagittal supérieur
Affections vasculaires	Fréquent Occasionnel	Hypotension Thrombose de la veine jugulaire, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent Fréquent	Vomissements (49%), nausée (38%), douleurs abdominales* (27%), diarrhée (22%), Pancréatite*
Affections de la peau et tissu sous-cutané	Fréquent	Prurit
Affections musculosquelettiques, du tissu conjonctif et des os	Très fréquent	Douleurs aux extrémités (18%)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent Fréquent	Fatigue* (32%), fièvre (32%) Douleurs au site d'injection, réactions au site d'injection
Investigations	Très fréquent	Transaminases augmentées* (29%), nombre de lymphocytes diminué (27%), nombre de leucocytes diminué* (20%), perte de poids (13%), bilirubine sanguine augmentée* (10%).

Information professionnelle des médicaments à usage humain

	Fréquent	Temps de thromboplastine partielle activée prolongé, antithrombine III diminuée, fibrinogène sanguin diminué, créatinine sanguine augmentée
Affections des reins et des voies urinaires	Occasionnel	Lésion rénale aiguë
Lésion, intoxication et complications d'interventions	Très fréquent Fréquent	Contusion (10%) Réactions liées à la perfusion

* Termes résumés: Douleurs abdominales: Douleurs abdominales, douleurs dans la partie supérieure de l'abdomen; Anémie: Anémie, diminution de l'hématocrite, diminution de l'hémoglobine et diminution du nombre de globules rouges; Augmentation de la bilirubine dans le sang: Bilirubine sanguine augmentée, bilirubine conjuguée augmentée; Fatigue: Fatigue, asthénie; Nombre de lymphocytes abaissé: Nombre de lymphocytes abaissé, nombre de lymphocytes CD4 abaissé; Neutropénie: Neutropénie, nombre de neutrophiles abaissé; Pancréatite: Pancréatite, pancréatite aiguë; Thrombocytopénie: thrombocytopénie, diminution du nombre de plaquettes; Transaminases élevées: transaminases élevées, alanine aminotransférase élevée et aspartate aminotransférase élevée; Hypoalbuminémie: albumine sanguine diminuée et hypoalbuminémie

Description des effets indésirables spécifiques et informations complémentaires

Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité étaient les effets indésirables rapportés lors de l'étude clinique sur Enrylaze. L'incidence de l'hypersensibilité médicamenteuse était de 11% et a été sévère chez 8% des patients. L'incidence des réactions anaphylactiques était de 2% et était sévère chez tous les patients. De manière générale, les réactions d'hypersensibilité ont été observées plus fréquemment chez les patients recevant Enrylaze par voie intraveineuse. La fréquence des réactions d'hypersensibilité ayant entraîné un arrêt du traitement était de 10%. Aucune réaction d'hypersensibilité fatale n'a été observée (voir «Mises en garde et précautions»).

Pancréatite

Des cas de pancréatite, y compris des cas mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés lors de l'étude clinique sur Enrylaze. L'incidence de la pancréatite était de 7%; l'incidence des événements graves de pancréatite était de 5%; l'incidence des pancréatites potentiellement mortelles était de 1%. Un patient a développé un pseudo-kyste pancréatique après une pancréatite aiguë; il a disparu sans séquelles. Dans l'étude JZP458-201, la fréquence des pancréatites ayant entraîné l'arrêt du traitement était de 5% (voir «Mises en garde et précautions»).

Population pédiatrique

La majorité des patients de l'étude JZP458-201 étaient des enfants âgés de moins de 18 ans (197/228; 86%); il n'est donc pas approprié de comparer la fréquence et la sévérité des effets indésirables avec d'autres groupes d'âge.

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Aucun cas de surdosage d'Enrylaze associé à des symptômes cliniques n'a été rapporté et il n'existe pas d'antidote spécifique.

Traitement

Le traitement est symptomatique et de soutien.

Propriétés/Effets

Code ATC

L01XX02 (autres agents antinéoplasiques)

Mécanisme d'action / Pharmacodynamique

La crisantaspase est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acide aminé L-asparagine en acide L-aspartique et en ammoniac.

L'effet pharmacologique d'Enrylaze repose sur la destruction des cellules leucémiques grâce à la déplétion de l'asparagine plasmatique. Les cellules leucémiques qui expriment peu l'asparagine synthétase ont une capacité réduite à synthétiser l'asparagine et dépendent donc d'une source exogène d'asparagine pour leur survie.

Pharmacodynamique

Voire ci-dessus

Efficacité clinique

L'efficacité et la sécurité d'Enrylaze ont été évaluées lors d'étude JZP458-201, une étude multicentrique en deux parties, non aveugle, portant sur plusieurs cohortes et un traitement chimiothérapeutique combiné, dans laquelle 228 patients adultes et pédiatriques atteints de LAL ou de LBL ont été traités et ont développé une hypersensibilité aux asparaginases à action prolongée dérivées d'*E. coli*. L'âge médian était de 10 ans (fourchette: 1 à 25 ans).

Les traitements antérieurs par asparaginase à longue durée d'action dérivée d'*E. coli* comprenaient de la pégaspargase chez tous les patients, à l'exception d'un patient ayant reçu un autre type d'asparaginase dérivée d'*E. coli*. Dans l'étude JZP458-201, 190 patients (83%) ont présenté une hypersensibilité (grade ≥ 3) aux asparaginases à long durée d'action dérivées d'*E. coli*, et 23 patients (10%) ont présenté une réaction allergique avec inactivation. Le nombre de cycles de traitement par Enrylaze reçus variait de 1 à 15.

Les patients ont reçu 6 doses d'Enrylaze en remplacement de chaque dose d'asparaginase dérivée d'*E. coli* restante dans leur plan de traitement.

La preuve de l'efficacité était basée sur la démonstration qu'une activité asparaginase sérique Nadir (AASN) $\geq 0,1$ UI/ml était atteinte et maintenue. Il a été démontré qu'une valeur minimale de l'activité asparaginase sérique $\geq 0,1$ UI/ml est corrélée à une déplétion asparagique qui laisse présager une efficacité clinique (voir «Pharmacocinétique»).

Pédiatrie

La sécurité et l'efficacité chez les patients pédiatriques âgés d'un an ou plus ont été évaluées dans l'étude JZP458-201 dans le traitement de la LAL et de la LBL, chez des patients ayant développé une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d'*E. coli* similaire.

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique (PK) d'Enrylaze a été déterminée en fonction de l'asparaginase sérique (AAS). Les patients ont reçu 6 doses d'Enrylaze par voie intramusculaire le lundi, le mercredi et le vendredi en remplacement de chaque dose d'asparaginase dérivée d'*E. coli* qui restait dans le plan de traitement initial des patients.

Les résultats de la modélisation et de la simulation de la population PK sont résumés dans le tableau 3.

Les expositions à la crisantaspase recombinante sont résumées dans le tableau 4. La valeur maximale de l'AAS (C_{max}) et l'aire sous la courbe AAS-temps (AUC) de la crisantaspase recombinante augmentent proportionnellement sur une plage de doses de 12,5 à 50 mg/m².

Tableau 3 : Proportion (IC 95%) de patients avec des valeurs AASN $\geq 0,1$ UI/ml dans la modélisation et la simulation.

Information professionnelle des médicaments à usage humain

Dosage d'Enrylaze	Temps d'échantillonnage du creux	Proportion avec AASN $\geq 0,1$ U/ml (95% CI) ^a
25 mg/m ² en intramusculaire toutes les 48 heures	48 heures	96,7% (95,9%; 97,4%)
25/25/50 mg/m ² intramusculaire lundi matin/mercredi matin/vendredi après-midi	Vendredi après-midi: 56 heures après 25 mg/m ² de la dose du mercredi matin ^b	91,8 (90,6; 93,0%)
	Lundi matin: 68 heures après 50 mg/m ² le vendredi après-midi Dosisc	91,6 (90,4; 92,8%)

^a Basé sur 2'000 sujets virtuels.

^b Basé sur un intervalle maximal de 56 heures entre les doses du mercredi matin et du vendredi après-midi.

^c Basé sur un intervalle maximal de 68 heures entre les doses du vendredi après-midi et du lundi matin.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques d'Enrylaze basés sur le SAA

Paramètres PC	Moyenne géométrique (%CV géométrique) après la dernière dose		
	25 mg/m ² toutes les 48 heures	25/25/50 mg/m ² lundi, mercredi, vendredi	
		Dernier 25 mg/m ²	Dernier 50 mg/m ²
	Intramusculaire	Intramusculaire	
C _{max} (UI/ml)	1,36 (79%)	1,37 (79%)	2,30 (78%)
C _{trough} (UI/ml)	0,48 (99%)	0,34 (105%) ^a	0,33 (104%) ^b

^a C_{trough} à un intervalle maximal de 56 heures après la dernière dose de 25 mg/m² le mercredi matin

^b C_{trough} à un intervalle maximal de 68 heures après la dernière dose de 50 mg/m² le vendredi après-midi

Absorption

Le T_{max} médian de la crisantaspase recombinante est de 16 heures après administration intramusculaire. La biodisponibilité absolue moyenne pour l'administration intramusculaire est de 38%.

Distribution

Après administration intramusculaire, le volume de distribution moyen géométrique (%CV) de la V/F prédite individuellement de la crisantaspase recombinante est de 1,75 l/m² (13%).

Métabolisme

On suppose que la crisantaspase recombinante est métabolisée en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination

Après administration intramusculaire, la valeur moyenne géométrique (%CV) de la CL/F prédite individuellement de la crisantaspase recombinante est de 0,13 l/h/m² (21%) et la t_{1/2} est de 18,76 heures (11%).

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique ou rénale

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'utilisation d'Enrylaze en cas d'atteintes de la fonction rénale ou hépatique.

Âge, poids, surface corporelle et sexe

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique d'Enrylaze en fonction du poids (9 à 131 kg) ou du sexe (n=138 hommes; n=88 femmes) une fois la dose ajustée en fonction de la surface corporelle (SC).

Le volume de distribution et la clairance de la crisantaspase recombinante augmentent parallèlement à la SC (de 0,44 à 2,53 m²).

L'âge a un effet sur la constante du taux d'absorption, les sujets plus jeunes présentant une valeur constante du taux d'adsorption plus élevée, ce qui entraîne par un T_{max} plus rapide.

Race

Les patients noirs ou afro-américains (n=24) présentaient une clairance 25% plus basse, ce qui peut augmenter l'exposition à l'AAS par rapport à la moyenne de la population (n=226). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire dans la population afro-américaine. Aucune différence cliniquement significative de la clairance n'a été observée entre les patients hispaniques (n=73) et non hispaniques (n=139).

Données précliniques

Dans une étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire (BPL), la crisantaspase recombinante a été administrée par voie intraveineuse une fois par jour à des groupes de rats pendant un maximum de 14 jours consécutifs. Des effets indésirables n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'homme, ce qui indique une faible pertinence pour l'utilisation clinique.

Génotoxicité / Carcinogénicité

Aucune étude de génotoxicité ou de carcinogénicité n'a été menée avec Enrylaze.

Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée avec Enrylaze.

Quatre études de toxicité pour la reproduction et pour le développement conformes aux BPL ont été réalisées avec l'asparaginase native d'*Erwinia chrysanthemi*; elles sont résumées ci-dessous.

Dans des études conformes aux BPL sur le développement embryo-fœtal chez le rat et le lapin, la L-asparaginase d'*Erwinia chrysanthemi* a entraîné une toxicité maternelle, une augmentation de la résorption, une perte après implantation, une toxicité embryo-fœtale et/ou des malformations grossières à des expositions inférieures à celles observées cliniquement (limites d'exposition <1). Dans des études conformes aux BPL sur la fertilité et le développement pré- et postnatal de rats avec *Erwinia chrysanthemi* L-asparaginase, aucun effet nocif sur la fertilité ou le développement n'a été constaté, mais les expositions étaient inférieures à celles observées cliniquement (limites d'exposition <1).

Remarques particulières

Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur l'emballage.

Durée de conservation après ouverture

La stabilité chimique et physique de la préparation intramusculaire prête à l'emploi dans une seringue de polypyrène a été démontrée jusqu'à 8 heures à température ambiante (15°C - 25°C) ou 24 heures au réfrigérateur (2°C - 8°C).

Pour des raisons microbiologiques, la solution d'Enrylase dans la seringue doit être utilisée immédiatement, à moins que la préparation n'ait été effectuée dans des conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Si la solution n'est pas utilisée immédiatement, la durée et les conditions de conservation sont de la responsabilité de l'utilisateur.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver au réfrigérateur (2-8°C) en position verticale.

Ne pas agiter ou congeler.

Conserver le récipient dans l'emballage extérieur afin de protéger le contenu de la lumière.

Conserver hors de portée des enfants.

Remarques concernant la manipulation

Instructions pour la préparation

- Définir le schéma d'administration et le nombre de flacons d'Enrylase sur la base de la surface corporelle (SCO), comme décrit dans la section "Posologie/Mode d'emploi". Plus d'un flacon

pourrait être nécessaire pour une dose complète.

- Sortez le nombre approprié de flacons d'Enrylaze du réfrigérateur.
 - Ne pas agiter le flacon.
 - Chaque flacon doit être contrôlé pour vérifier l'absence de particules. Si des particules sont visibles et/ou si le liquide dans le flacon n'est pas clair, le flacon ne doit pas être utilisé.
- Prélever le volume d'Enrylaze nécessaire dans une seringue.

Numéro d'autorisation

69073 (Swissmedic)

Présentation

Conditionnement: 3 flacons de 0,5 ml (A).

Flacons en verre borosilicaté transparent de type 1 d'une capacité de 2 ml, fermés par un bouchon en caoutchouc halobutyle, une capsule à sertir en aluminium et un bouchon en plastique violet.

Titulaire de l'autorisation

Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Zug

Fabricant

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Dublin (IRL)

Mise à jour de l'information

Août 2023