

▼ Questo medicamento è soggetto a monitoraggio addizionale. Ciò consente una rapida identificazione delle nuove conoscenze in materia di sicurezza. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare un nuovo o serio effetto collaterale sospetto. Per indicazioni a proposito della segnalazione di effetti collaterali, cfr. la rubrica «Effetti indesiderati».

ENRYLAZE®

Composizione

Principi attivi

Crisantaspase*

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

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

Sostanze ausiliarie

Trealosio diidrato

Cloruro di sodio

Iodrossido di sodio (per la regolazione del pH)

Fosfato di sodio anidro (bibasico)

Sodio diidrogeno fosfato monoidrato (monobasico)

Polisorbato 80

Acqua per preparazioni iniettabili

Contiene circa 1 mg di sodio per flaconcino

Forma farmaceutica e quantità di principio attivo per unità

Soluzione iniettabile.

Soluzione da limpida a opalescente, da incolore a leggermente gialla.

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

Enrylaze è destinato all'uso tramite iniezione intramuscolare.

Indicazioni/possibilità d'impiego

Enrylaze è indicato come componente di un regime polichemioterapico per il trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) e del linfoma linfoblastico (LL) in pazienti adulti e pediatrici che hanno sviluppato un'ipersensibilità all'asparaginasi derivata da *E. coli*.

Enrylaze è indicato nei pazienti a partire da un anno di età.

Posologia/impiego

Posologia abituale

Si raccomanda che Enrylaze venga prescritto e somministrato solo da medici e altri professionisti sanitari con esperienza nell'uso di farmaci antineoplastici. Il farmaco deve essere somministrato solo in ospedale, dove sono disponibili adeguate attrezzature per interventi di rianimazione. I pazienti devono essere monitorati attentamente per tutto il periodo di utilizzo e osservati attentamente per gli effetti indesiderati (vedere "Avvertenze e misure precauzionali").

Enrylaze viene solitamente somministrato nell'ambito di terapie di combinazione chemioterapica insieme ad altri farmaci antineoplastici (vedere "Interazioni").

La dose raccomandata di Enrylaze è:

Ogni 48 ore:

- 25 mg/m² somministrati per via intramuscolare ogni 48 ore.

Lunedì/Mercoledì/Venerdì:

- 25 mg/m² per via intramuscolare il lunedì e il mercoledì mattina, e
50 mg/m² per via intramuscolare il venerdì pomeriggio (da 52 a 56 ore dopo l'ultima dose del mercoledì mattina (ad es. alle 08:00 il lunedì e il mercoledì, e dalle 12:00 alle 16:00 il venerdì)).

Premedicazione consigliata

Si deve prendere in considerazione di premedicare i pazienti con paracetamolo, un bloccante del recettore H-1 (ad es. difenidramina) e un bloccante del recettore H-2 (ad es. famotidina) 30-60 minuti prima della somministrazione di Enrylaze per ridurre il rischio e la gravità delle reazioni di ipersensibilità (vedere "Avvertenze e misure precauzionali").

La dose di Enrylaze viene somministrata in mg/m² e non in unità/m² come avviene per altri preparati di asparaginasi.

Per garantire la tracciabilità dei medicinali biotecnologici, si raccomanda di prendere nota del nome commerciale e del numero di lotto in occasione di ogni trattamento.

Se si verifica un effetto indesiderato, modificare il trattamento secondo la seguente tabella (Tabella 1).

Tabella 1: Modifiche della dose

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Effetti indesiderati	Gravità*	Misura
Reazioni di ipersensibilità [vedere “Avvertenze e misure precauzionali”].	Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> Trattare i sintomi.
	Grado 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente Enrylaze.
Pancreatite [vedere “Avvertenze e misure precauzionali”].	Grado 2 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere Enrylaze in caso di aumento > 2 volte l'ULN** di lipasi o amilasi o se è presente una pancreatite sintomatica. Riprendere il trattamento quando la lipasi e l'amilasi sono < 1,5 volte l'ULN e i sintomi si sono risolti. Interrompere definitivamente Enrylaze se viene confermata una pancreatite clinica necrotizzante o emorragica.
Trombosi [vedere “Avvertenze e misure precauzionali”].	Trombosi non complicata	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Enrylaze. Trattare con terapia antitrombotica adeguata. Dopo la scomparsa dei sintomi, prendere in considerazione la ripresa del trattamento con Enrylaze proseguendo con la terapia antitrombotica..
	Trombosi gravi o pericolose per la vita	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente Enrylaze. Trattare con una terapia antitrombotica appropriata.
Emorragia [vedere “Avvertenze e misure precauzionali”].	Grado 3 - 4	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Enrylaze. Valutare la coagulopatia e considerare la possibilità di sostituire i fattori di coagulazione, se necessario. Riprendere Enrylaze con la successiva dose programmata quando il sanguinamento è controllato.
Epatotossicità [vedere [vedere “Avvertenze e misure precauzionali”].	Bilirubina totale da > 3 volte a ≤ 10 volte l'ULN	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Enrylaze finché il livello di bilirubina totale non è sceso a 1,5 volte l'ULN.
	Bilirubina totale > 10 volte l'ULN	<ul style="list-style-type: none"> Interrompere Enrylaze e non recuperare le dosi mancate.

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 5.0.

** Upper limit of normal

Pazienti con disturbi della funzionalità epatica

Se il livello di bilirubina totale è superiore a 3 volte e inferiore a 10 volte il limite superiore della norma (ULN), Enrylaze viene sospeso; il trattamento può essere ripreso una volta che il livello si è normalizzato. Nei casi gravi (livello di bilirubina totale superiore a 10 volte l'ULN), il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere "Avvertenze e misure precauzionali").

Pazienti con disturbi della funzionalità renale

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti con insufficienza renale. I farmaci concomitanti, compresa la chemioterapia, possono aggravare la compromissione renale.

Pazienti anziani

Nessun paziente anziano (>65 anni) ha partecipato allo studio clinico, pertanto non è possibile fornire raccomandazioni sulla dose per questo gruppo di pazienti.

Bambini e adolescenti

Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei bambini e negli adolescenti.

I dati disponibili sono riportati nelle sezioni "Proprietà/effetti" e "Bambini e adolescenti".

Il paziente più giovane dello studio clinico aveva 1 anno.

Modo di somministrazione

Enrylaze è per uso intramuscolare (i.m.).

Limitare il volume di Enrylaze per ogni sito di iniezione a 2 ml. Se il volume da somministrare è superiore a 2 ml, utilizzare più siti di iniezione.

Controindicazioni

- Gravi reazioni di ipersensibilità al principio attivo
- Ipersensibilità a una qualsiasi delle sostanze ausiliarie elencate nella sezione "Composizione"
- Pancreatite grave
- Anamnesi di pancreatite grave durante un precedente terapia con asparaginasi
- Trombosi grave durante un precedente terapia con asparaginasi
- Eventi emorragici gravi durante un precedente terapia con asparaginasi

Avvertenze e misure precauzionali

Reazioni di ipersensibilità

Negli studi clinici si sono verificate reazioni di ipersensibilità di grado 3 e 4 in pazienti trattati con Enrylaze (vedere "Controindicazioni" ed "Effetti indesiderati").

A causa del rischio di gravi reazioni allergiche, Enrylaze deve essere somministrato in un ambiente

dotato di attrezzature di rianimazione e di altre sostanze necessarie per il trattamento dell'anafilassi. Enrylaze deve essere interrotto nei pazienti con gravi reazioni di ipersensibilità (vedere "Controindicazioni").

Pancreatite

Nei pazienti trattati con Enrylaze durante gli studi clinici è stata segnalata la pancreatite (vedere "Effetti indesiderati").

I pazienti con sintomi compatibili con la pancreatite devono essere valutati per formulare una diagnosi. Enrylaze deve essere interrotto nei pazienti con pancreatite grave o emorragica.

Se i livelli di lipasi o amilasi aumentano a oltre 2 volte l'ULN o in caso di pancreatite sintomatica, Enrylaze deve essere interrotto fino alla risoluzione dell'ULN e dei sintomi. Dopo la risoluzione della pancreatite asintomatica, il trattamento con Enrylaze può essere ripreso.

Iperglicemia

Sono stati segnalati casi di iperglicemia in pazienti che hanno ricevuto Enrylaze nel corso di studi clinici (vedere "Effetti indesiderati"). I livelli di glucosio nel sangue dei pazienti devono essere monitorati al basale e a intervalli regolari durante il trattamento. Se necessario, ai pazienti con iperglicemia deve essere somministrata una terapia insulinica.

Trombosi

Con le terapie a base di L-asparaginasi sono state segnalate trombosi come la trombosi del seno sagittale e l'embolia polmonare. In caso di trombosi, il trattamento con Enrylaze deve essere sospeso fino alla risoluzione dei sintomi, dopodiché si può riprendere il trattamento con Enrylaze.

Emorragie

Con le terapie a base di L-asparaginasi sono stati segnalati eventi emorragici. In caso di evento emorragico, il trattamento con Enrylaze deve essere interrotto fino alla risoluzione dei sintomi, dopodiché il trattamento con Enrylaze può essere ripreso.

Epatotossicità

L'esperienza degli studi clinici indica che la terapia con Enrylaze può causare epatotossicità (vedere "Effetti indesiderati").

I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di epatotossicità. I livelli di bilirubina e le transaminasi devono essere monitorati prima del trattamento e – come clinicamente richiesto – durante la terapia con Enrylaze. In caso di grave tossicità epatica, il trattamento con Enrylaze deve essere interrotto e deve essere iniziata una terapia di supporto.

Neurotossicità

La tossicità a carico del sistema nervoso centrale (SNC), tra cui encefalopatia, crisi convulsive e depressione del SNC così come la sindrome da encefalopatia posteriore reversibile (PRES), può verificarsi durante il trattamento con qualsiasi terapia a base di asparaginasi.

Raramente può verificarsi PRES durante il trattamento con asparaginasi. Nella risonanza magnetica per immagini (RMI) questa sindrome è caratterizzata da lesioni/edema reversibili (da alcuni giorni a mesi), principalmente nella regione posteriore del cervello. I sintomi della PRES comprendono essenzialmente aumento della pressione arteriosa, crisi convulsive, cefalee, alterazioni dello stato mentale e disturbi visivi acuti (soprattutto cecità corticale o emianopsia omonima).

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

Immunosoppressione e infezioni

I dati sugli animali hanno dimostrato che la terapia con asparaginasi può portare all'immunosoppressione; pertanto, questo aspetto deve essere preso in considerazione nell'uomo, dal momento che l'asparaginasi viene utilizzata di routine con altri immunosoppressori.

Contenuto di sodio

Questo medicamento contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè è quasi "senza sodio"

Interazioni

Non sono stati effettuati studi di interazione; Enrylaze non deve quindi essere mescolato con altri farmaci prima della somministrazione.

Gravidanza, allattamento

Donne in età fertile / Contraccezione negli uomini e nelle donne

Uomini e donne devono usare misure contraccettive durante il trattamento e per almeno 3 mesi dopo la sua interruzione. Poiché non è possibile escludere un'interazione indiretta tra contraccettivi orali ed Enrylaze, le pazienti in età fertile e i pazienti in grado di procreare devono utilizzare misure contraccettive non ormonali durante il trattamento.

Gravidanza

Non sono disponibili dati sull'uso della crisantaspasi ricombinante in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno dimostrato una tossicità riproduttiva e dello sviluppo (vedere "Dati preclinici").

L'uso di Enrylaze durante la gravidanza e nelle donne in età fertile che non usano contraccettivi non è raccomandato.

Se una paziente rimane incinta mentre riceve Enrylaze, deve essere informata del potenziale rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se la crisantaspasi ricombinante passi nel latte materno umano. A causa del potenziale di gravi effetti indesiderati nei lattanti allattati al seno, è necessario consigliare alle madri di non allattare durante il trattamento con Enrylaze e per una settimana dopo l'ultima dose.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto della crisantaspasi ricombinante sulla fertilità nell'uomo. In uno studio sulla fertilità e sullo sviluppo embrionale precoce nei ratti con l'asparaginasi *Erwinia chrysanthemi*, non è stato dimostrato alcun effetto sulla fertilità, sebbene sia stata osservata una riduzione del numero di spermatozoi nei maschi a tutte le dosi (vedere "Dati preclinici").

Effetti sulla capacità di condurre veicoli e sull'impiego di macchine

Sulla base delle reazioni avverse, Enrylaze ha un effetto ridotto sulla capacità di guidare e di utilizzare macchinari (vedere "Effetti indesiderati").

Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Effetti indesiderati gravi si sono verificati nel 59% dei pazienti che hanno ricevuto Enrylaze. Gli effetti indesiderati gravi più comuni sono stati neutropenia febbrile, febbre, vomito, nausea e ipersensibilità al medicamento.

Gli effetti indesiderati più comuni sono stati anemia, vomito, trombocitopenia, neutropenia, nausea, neutropenia febbrile, stanchezza, febbre, appetito ridotto, transaminasi aumentate, dolore addominale, conta leucocitaria diminuita, cefalea, diarrea, conta linfocitaria diminuita.

Elenco degli effetti indesiderati

La sicurezza di Enrylaze è stata valutata nello studio JZP458-201, uno studio di chemioterapia combinata in due parti, non in cieco, multicentrico e multi-coorte, in cui sono stati trattati 228 pazienti con ALL o LBL che avevano sviluppato ipersensibilità all'asparaginasi derivata da *E. coli* a lunga durata d'azione. Lo studio ha registrato in modo prospettico e sistematico tutti i gradi di eventi avversi. I pazienti hanno ricevuto 6 dosi uguali di Enrylaze, come infusione endovenosa o come iniezione intramuscolare, in sostituzione di ciascuna dose di asparaginasi derivata dall'*E. coli* rimanente nel piano di trattamento di ciascun paziente.

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Alcuni effetti indesiderati elencati di seguito (Tabella 2), come la soppressione del midollo osseo e le infezioni, sono note per essere associate a regimi chemioterapici combinati e il coinvolgimento di Enrylaze non è chiaro. In singoli casi di effetti indesiderati, possono aver contribuito altri medicinali del regime terapeutico.

Le frequenze sono definite come segue: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 2: Effetti indesiderati nei pazienti che hanno ricevuto Enrylaze nell'ambito della terapia di combinazione chemioterapica (studio JZP458-201)

Classificazione per sistemi e organi	Frequenza	EI
Infezioni ed infestazioni	comune	Sepsi
Patologie del sistema emolinfopoietico	molto comune	Anemia* (52%), neutropenia febbrile (32%), neutropenia* (41%), trombocitopenia* (42%)
Disturbi del sistema immunitario	molto comune comune	Ipersensibilità al farmaco (11%) Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	molto comune comune	Appetito ridotto (29%), iperglicemia (17%), ipoalbuminemia (11%). Ipertrigliceridemia, ipoglicemia, iperammoniemia
Disturbi psichiatrici	molto comune comune	Ansia (10%) Irritabilità
Patologie del sistema nervoso	molto comune comune non comune	Cefalea (25%) Vertigini Trombosi del seno sagittale superiore
Patologie vascolari	comune non comune	Ipotensione Trombosi della vena giugulare, trombosi venosa profonda
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	comune	Embolia polmonare
Patologie gastrointestinali	molto comune comune	Vomito (49%), nausea (38%), dolore addominale* (27%), diarrea (22%) Pancreatite*

Informazione professionale dei medicinali per uso umano

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	comune	Prurito
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	molto comune	Dolore alle estremità (18%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	molto comune comune	Stanchezza* (32%), febbre (32%) Dolore nel sito di iniezione. Reazioni nel sito di iniezione
Esami diagnostici	molto comune comune	Transaminasi aumentate* (29%), conta dei linfociti diminuita (27%), conta dei leucociti diminuita* (20%), perdita di peso (13%), bilirubina ematica aumentata* (10%). Prolungamento del tempo di tromboplastina parziale attivata, antitrombina III diminuita, fibrinogeno ematico diminuito, creatinina ematica aumentata
Patologie renali e urinarie	non comune	Danno renale acuto
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	molto comune comune	Contusione (10%) Reazioni correlate all'infusione

* Termini riassunti: Dolore addominale: dolore addominale, dolore nella parte superiore dell'addome; Anemia: anemia, ematocrito diminuito, emoglobina diminuita e conta degli eritrociti diminuita; Bilirubina nel sangue aumentata: bilirubina nel sangue aumentata, bilirubina coniugata aumentata; Affaticamento: affaticamento, astenia; Conta dei linfociti diminuita: conta dei linfociti diminuita, linfociti CD4 diminuiti; Neutropenia: neutropenia, conta dei neutrofili diminuita; Pancreatite: pancreatite, pancreatite acuta; Trombocitopenia: trombocitopenia, diminuzione della conta piastrinica; Transaminasi aumentate: transaminasi aumentate, alanina aminotransferasi aumentata e aspartato aminotransferasi aumentata; Ipoalbuminemia: albumina nel sangue diminuita e ipoalbuminemia.

Descrizione di specifici effetti indesiderati e informazioni supplementari

Ipersensibilità

Nello studio clinico su Enrylaze sono state segnalate reazioni di ipersensibilità come effetti indesiderati. L'incidenza di ipersensibilità al medicamento è stata dell'11% ed è stata grave nell'8% dei pazienti. L'incidenza di reazioni anafilattiche è stata del 2% ed è stata grave in tutti i pazienti. Complessivamente, le reazioni di ipersensibilità sono state osservate più frequentemente nei pazienti che hanno ricevuto Enrylaze per via endovenosa. La frequenza delle reazioni di ipersensibilità che

hanno portato all'interruzione del farmaco è stata del 10%. Non sono state osservate reazioni di ipersensibilità fatali (vedere "Avvertenze e misure precauzionali").

Pancreatite

Nello studio clinico su Enrylaze sono stati riportati casi di pancreatite, compresi eventi potenzialmente letali. L'incidenza della pancreatite è stata del 7%; l'incidenza di eventi gravi di pancreatite è stata del 5%; l'incidenza di pancreatiti potenzialmente letali è stata dell'1%. Dopo una pancreatite acuta un paziente ha sviluppato una pseudocisti pancreatica, che si è risolta senza conseguenze. Nello studio JZP458-201, la frequenza di pancreatite che ha portato all'interruzione del medicamento è stata del 5% (vedere "Avvertenze e misure precauzionali").

Popolazione pediatrica

La maggior parte dei pazienti nello studio JZP458-201 era costituita da bambini di età inferiore ai 18 anni (197/228; 86%); pertanto, un confronto della frequenza e della gravità degli effetti indesiderati con altri gruppi di età non è appropriato.

La notifica di effetti collaterali sospetti dopo l'omologazione del medicamento è molto importante. Consente una sorveglianza continua del rapporto rischio-beneficio del medicamento. Chi esercita una professione sanitaria è invitato a segnalare qualsiasi nuovo o grave effetto indesiderato sospetto attraverso il portale online EIViS (Electronic Vigilance System). Maggiori informazioni sul sito www.swissmedic.ch.

Posologia eccessiva

Non è stato segnalato alcun caso di sovradosaggio di Enrylaze con sintomi clinici e non esiste un antidoto specifico.

Trattamento

Il trattamento è sintomatico e di supporto.

Proprietà/effetti

Codice ATC

L01XX02 (Altri agenti antineoplastici)

Meccanismo d'azione / Farmacodinamica

La crisantaspasi è un enzima che catalizza la conversione dell'aminoacido L-asparagina in acido L-aspartico e ammoniaca.

L'effetto farmacologico di Enrylaze si basa sull'uccisione delle cellule leucemiche a causa della deplezione dell'asparagina plasmatica. Le cellule leucemiche con bassa espressione di asparagina sintetasi hanno una ridotta capacità di sintetizzare l'asparagina e quindi dipendono da una fonte esogena di asparagina per la sopravvivenza.

Efficacia clinica

L'efficacia e la sicurezza di Enrylaze sono state analizzate nello studio JZP458-201, uno studio in aperto, in due parti, multi-coorte, multicentrico, di chemioterapia combinata in cui sono stati trattati 228 pazienti adulti e pediatrici affetti da LLA o LL, che hanno sviluppato ipersensibilità alle asparaginasi derivate da *E. coli* a lunga durata d'azione. L'età mediana era di 10 anni (intervallo: da 1 a 25 anni).

I precedenti trattamenti con asparaginasi di *E. coli* a lunga durata d'azione comprendevano pegasparaginase in tutti i pazienti tranne uno, che ha ricevuto un tipo diverso di asparaginasi di *E. coli*. Nello studio JZP458-201, 190 pazienti (83%) hanno manifestato ipersensibilità (grado ≥ 3) all'asparaginasi di *E. coli* a lunga durata d'azione e 23 pazienti (10%) hanno manifestato una reazione allergica con inattivazione. Il numero di cicli di trattamento con Enrylaze ricevuti variava da 1 a 15. I pazienti hanno ricevuto 6 dosi di Enrylaze in sostituzione di ogni singola dose di asparaginasi derivata da *E. coli* rimanente nei rispettivi regimi di trattamento dei pazienti.

La prova dell'efficacia si è basata sulla dimostrazione del raggiungimento e del mantenimento di un'attività sierica dell'asparaginasi al Nadir (nadir serum asparaginase activity, NSAA) $\geq 0,1$ UI/ml. È stato dimostrato che un valore minimo di attività sierica dell'asparaginasi $\geq 0,1$ UI/ml è correlato alla deplezione di asparagina, che predice l'efficacia clinica (vedere "Farmacocinetica").

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia in pazienti pediatrici di età pari o superiore a un anno sono state analizzate nello studio JZP458-201 nel trattamento di LLA e LL, in pazienti che avevano sviluppato ipersensibilità all'asparaginasi derivata da *E. coli*.

Farmacocinetica

La farmacocinetica (PK) di Enrylaze è stata determinata sulla base all'attività dell'asparaginasi sierica (SAA). I pazienti hanno ricevuto 6 dosi di Enrylaze per via intramuscolare il lunedì, mercoledì e venerdì, in sostituzione di ciascuna dose di asparaginasi derivata da *E. coli* rimasta nel piano di trattamento originale dei pazienti.

I risultati della modellazione e della simulazione della PK della popolazione sono riassunti nella tabella 3.

Le esposizioni alla crisantaspase ricombinante sono riassunte nella tabella 4. Il picco di SAA (C_{max}) e l'area sotto la curva temporale (AUC) SAA della crisantaspase ricombinante aumentano proporzionalmente in un intervallo di dosaggio compreso tra 12,5 e 50 mg/m².

Tabella 3: Proporzione (95% IC) di pazienti con livelli di FANS $\geq 0,1$ UI/ml nella modellazione e nella simulazione

Dosaggio di Enrylaze	Punto minimo tempo di campionamento	Proporzione con NSAA > 0,1 UI/ml (95% IC) ^a
25 mg/m ² per via intramuscolare ogni 48 ore	48 ore	96,7% (95,9%, 97,4%)
25/25/50 mg/m ² per via intramuscolare lunedì mattina/mercoledì mattina/venerdì pomeriggio	Venerdì pomeriggio: 56 ore dopo i 25 mg/m ² della dose di mercoledì mattina ^b	91,8% (90,6%, 93,0%)
	Lunedì mattina: 68 ore dopo i 50 mg/m ² della dose di venerdì pomeriggio ^c	91,6% (90,4%, 92,8%)

^a Sulla base di 2'000 soggetti virtuali.

^b Sulla base di un intervallo massimo di 56 ore tra le dosi del mercoledì mattina e del venerdì pomeriggio.

^c Sulla base di un intervallo massimo di 68 ore tra le dosi del venerdì pomeriggio e del lunedì mattina.

Tabella 4: Enrylaze - parametri farmacocinetici sulla base della SAA

Parametro PK	Media geometrica (% CV geometrica) dopo l'ultima dose		
	25 mg/m ² ogni 48 ore	25/25/50 mg/m ² lunedì, mercoledì, venerdì	
		Ultimi 25 mg/m ²	Ultimi 50 mg/m ²
	Intramuscolare	Intramuscolare	
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} a intervalli non superiori a 56 ore dall'ultima dose di 25 mg/m² il mercoledì mattina.

^b C_{trough} a intervalli non superiori a 68 ore dall'ultima dose di 50 mg/m² il venerdì pomeriggio.

Assorbimento

Il valore mediano di T_{max} della crisantaspase ricombinante è di 16 ore dopo la somministrazione intramuscolare. Il valore medio della biodisponibilità assoluta dopo la somministrazione

intramuscolare è del 38%.

Distribuzione

Dopo la somministrazione intramuscolare, la media geometrica (%CV) del V/F previsto individualmente della crisantaspase ricombinante è di 1,75 l/m² (13%).

Metabolismo

Si presume che la crisantaspase ricombinante venga metabolizzata in piccoli peptidi attraverso vie cataboliche.

Eliminazione

Dopo la somministrazione intramuscolare, la media geometrica (%CV) della CL/F prevista individualmente della crisantaspase ricombinante è di 0,13 l/h/m² (21%) e il t_{1/2} è di 18,76 ore (11%).

Cinetica di gruppi di pazienti speciali

Disturbi della funzionalità epatica o renale

Non sono stati condotti studi specifici su disfunzioni renali o epatiche con Enrylaze.

Età, peso, superficie corporea e sesso

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

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

L'età influisce sulla costante di velocità di assorbimento: i soggetti più giovani hanno un valore più alto della costante di velocità di assorbimento, che si traduce in un T_{max} più precoce.

Razza

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

Dati preclinici

In uno studio conforme alla buona prassi di laboratorio (BPL), la crisantaspase ricombinante è stata somministrata per via endovenosa una volta al giorno a gruppi di ratti fino a 14 giorni consecutivi. Gli effetti indesiderati sono stati osservati solo a esposizioni considerate sufficientemente superiori alla massima esposizione umana, indicando una scarsa rilevanza per l'uso clinico.

Genotossicità / Cancerogenicità

Non sono stati condotti studi di genotossicità e cancerogenicità con Enrylaze.

Tossicità riproduttiva

Non sono stati condotti studi di tossicità riproduttiva con Enrylaze.

Con l'asparaginasi nativa di *Erwinia chrysanthemi* sono stati condotti quattro studi di tossicità riproduttiva e dello sviluppo conformi alla BPL, riassunti di seguito.

In studi conformi alla BPL sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli, la L-asparaginasi di *Erwinia chrysanthemi* ha causato tossicità materna, aumento dei riassorbimenti, perdita post-impianto, tossicità embrio-fetale e/o malformazioni grossolane a esposizioni inferiori a quelle osservate clinicamente (limiti di esposizione <1).

In studi conformi alla BPL sulla fertilità e sullo sviluppo pre- e postnatale dei ratti con L-asparaginasi di *Erwinia chrysanthemi*, non sono stati osservati effetti dannosi sulla fertilità o sullo sviluppo, ma le esposizioni erano inferiori a quelle osservate clinicamente (margini di esposizione <1).

Altre indicazioni

Incompatibilità

Poiché non sono disponibili studi di compatibilità, questo medicamento non deve essere miscelato con altri medicinali.

Stabilità

Il medicamento non deve essere utilizzato oltre la data indicata con «EXP» sul contenitore .

Stabilità dopo l'apertura

La stabilità chimica, fisica e microbiologica della preparazione intramuscolare pronta all'uso in siringa di polipropilene è stata dimostrata a temperatura ambiente (15°C - 25°C) per un massimo di 8 ore o refrigerata (2°C - 8°C) per 24 ore.

Da un punto di vista microbiologico, la soluzione di Enrylase nella siringa deve essere utilizzata immediatamente, a meno che la preparazione non sia stata effettuata in condizioni asettiche controllate e validate.

Se la soluzione non viene utilizzata immediatamente, la durata e le condizioni di conservazione sono di responsabilità dell'utilizzatore.

Indicazioni particolari concernenti l'immagazzinamento

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

Non agitare o congelare.

Conservare il contenitore nella confezione esterna per proteggere il contenuto dalla luce.

Tenere fuori dalla portata dei bambini.

Indicazioni per la manipolazione

Istruzioni per la preparazione

- Determinare il programma di somministrazione e il numero di flaconcini di Enrylaze in base all'area di superficie corporea (BSA), come descritto nella sezione " Posologia/impiego". Per una dose completa può essere necessario più di un flaconcino.
- Prelevare dal frigorifero il numero appropriato di flaconcini di Enrylaze.
 - Non agitare il flaconcino.
 - Ogni singolo flaconcino deve essere controllato per verificare la presenza di particelle. Se sono visibili particelle e/o il liquido contenuto nel flaconcino non è limpido, non utilizzare il flaconcino.
- Prelevare il volume di Enrylaze necessario in una siringa.

Numero dell'omologazione

69073 (Swissmedic)

Confezioni

Confezione: 3 flaconcini da 0,5 ml (A).

Flaconcini in vetro borosilicato trasparente di tipo 1 con capacità di 2 ml, chiuso con un tappo in gomma alobutilica, una ghiera in alluminio e una capsula in plastica viola.

Titolare dell'omologazione

Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Zug

Fabbricante

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Dublin (IRL)

Stato dell'informazione

Agosto 2023