

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Enrylaze 10 mg/0,5 ml, solución inyectable y para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial contiene 0,5 ml de solución de 10 mg de crisantaspasa recombinante\*

La secuencia de aminoácidos es idéntica a la L-asparaginasa nativa de *Erwinia chrysanthemi* (también llamada crisantaspasa).

Un ensayo de actividad *in-vitro* demostró que 1 mg de crisantaspasa recombinante se aproxima a 1 000 U de crisantaspasa nativa, compatible con las comparaciones *in-vivo* de ensayos clínicos. Las exposiciones de actividad de la asparaginasa en suero (SAA, por sus siglas en inglés) ( $C_{max}$ , concentración en 48 y 72 h y el AUC) han demostrado ser comparables a 25 mg/m<sup>2</sup> de crisantaspasa recombinante y 25 000 U/m<sup>2</sup> de crisantaspasa nativa, cuando se administra por vía intravenosa o intramuscular en sujetos sanos.

\*L-asparaginasa *Erwinia chrysanthemi* recombinante producida en *Pseudomonas fluorescens* mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver la sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable y para perfusión.

Solución transparente a opalescente, incolora a ligeramente amarilla con un pH de  $7,0 \pm 0,5$  y una osmolalidad: 290–350 mOsmol/Kg.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Enrylaze está indicado como un parte de un régimen quimioterápico multiagente para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB) en pacientes adultos y pediátricos (a partir de 1 mes) que han desarrollado hipersensibilidad o inactivación silente a la asparaginasa derivada de *E. coli*.

### 4.2 Posología y forma de administración

Enrylaze debe ser prescrito y administrado por médicos y personal sanitario con experiencia en el uso de tratamientos antineoplásicos. Cuando se administre Enrylaze, debe haber disponible un equipo de resucitación adecuado y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia.

#### Posología

La dosis recomendada de Enrylaze es:

- Cada 48 horas
  - 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular o intravenosa

## O

- Lunes/miércoles/viernes
  - 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular el lunes y miércoles y 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular el viernes; o
  - 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el lunes y miércoles y 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intramuscular el viernes; o
  - 25 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el lunes y miércoles y 50 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa el viernes

### *Premedicación recomendada*

Deberá considerarse medicar previamente a los pacientes con paracetamol, un bloqueador de receptor H1 y un bloqueador de receptor H2 30–60 minutos antes de la administración cuando Enrylaze se administra por vía intravenosa para disminuir el riesgo y la gravedad de reacción relacionada con la perfusión/reacción de hipersensibilidad.

### *Monitorización recomendada*

La actividad de la asparaginasa puede variar entre personas, por lo tanto, se debe monitorizar la SAA mínima. Cuando se administra cada 48 horas, se debe llevar a cabo una medición de la actividad de la asparaginasa mínima en 48 horas posterior a la dosis. Cuando se administra el lunes/miércoles/viernes, la SAA mínima se debe medir 72 horas después de la dosis del viernes y antes de la administración de la siguiente dosis del lunes. La pauta posológica o vía de administración por lo tanto debe adaptarse según la persona (ver la sección 4.4).

El tratamiento se puede ajustar aún más según los protocolos de tratamiento local.

La dosis de Enrylaze se administra en mg/m<sup>2</sup> y no se administra en unidades/m<sup>2</sup>, tal como se utiliza para otras preparaciones de asparaginasa. Enrylaze no puede intercambiarse con otros productos de crisantaspa para completar un ciclo de tratamiento.

### Poblaciones especiales

#### *Deterioro hepático*

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes que desarrollan bilirrubina total  $\leq 3$  veces el límite superior normal (LSN) durante el tratamiento.

Enrylaze se debe suspender si la bilirrubina total es  $> 3$  veces a  $\leq 10$  veces el LSN durante el tratamiento; el tratamiento puede continuar una vez resuelto. En el caso de una manifestación severa (bilirrubina total  $> 10$  veces el LSN), se debe interrumpir el tratamiento y los pacientes no deben reanudarlo (ver la sección 4.4).

El ajuste de la dosis no es necesario en pacientes con deterioro hepático preexistente leve o moderado (bilirrubina total  $> 1$  a 3 veces el LSN o AST superior al LSN). No hay datos suficientes en pacientes con deterioro hepático preexistente grave que permitan hacer una recomendación de dosis.

#### *Insuficiencia renal*

No hay datos suficientes en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave que permitan hacer una recomendación de dosis.

#### *Población pediátrica*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes pediátricos.

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de niños con menos de 1 mes.

#### *Persona de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada.

### Forma de administración

Enrylaze es para vía intravenosa o intramuscular.

Para vía intramuscular, limitar el volumen de Enrylaze en una sola zona de inyección a 2 ml para pacientes con un área de superficie corporal (ASC) de  $> 0,5 \text{ m}^2$ , para pacientes con un ASC  $< 0,5 \text{ m}^2$  limitar el volumen a 1 ml. Si el volumen a administrar supera los límites mencionados, utilice varias zonas de inyección.

Para perfusión intravenosa, se recomienda administrar la dosis durante 2 horas.

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración intravenosa, ver la sección 6.6.

### 4.3 Contraindicaciones

- Antecedentes de reacciones graves de hipersensibilidad al principio activo
- Hipersensibilidad a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Pancreatitis grave
- Antecedentes de pancreatitis grave durante el tratamiento de asparaginasa previo
- Trombosis grave durante el tratamiento de asparaginasa previo
- Acontecimientos hemorrágicos graves durante el tratamiento de asparaginasa previo

### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

#### Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

#### Monitorización clínica

##### *Actividad de la asparaginasa*

La SAA varía sustancialmente entre pacientes, cuando el tratamiento se administra por vía intravenosa. El nivel óptimo de SAA es  $\geq 0,1 \text{ U/ml}$ ; si esto no se observa, la pauta posológica se debe adaptar de forma individual. Cuando Enrylaze se administra por vía intravenosa el lunes/miércoles/viernes, los niveles de SAA mínima se deben medir 72 horas después de la dosis del viernes y antes de la siguiente administración del lunes. Si los niveles de SAA  $\geq 0,1 \text{ U/ml}$  no se observan, se debe considerar la administración de Enrylaze por vía intramuscular o cambiar a un intervalo de dosis de 48 horas (vía intravenosa o intramuscular). Si los niveles de SAA se monitorizan en intervalos de 48 horas de administración de Enrylaze intravenosa y los niveles de SAA  $\geq 0,1 \text{ U/ml}$  no se observan, se debe considerar la administración intramuscular (ver sección 4.2).

#### Reacciones de hipersensibilidad

Se produjeron reacciones de hipersensibilidad de Grado 3 y 4 tras el uso de Enrylaze en pacientes durante los ensayos clínicos (ver secciones 4.3 y 4.8). Las reacciones de hipersensibilidad pueden producirse con mayor frecuencia cuando el tratamiento se administra por vía intravenosa en lugar de intramuscular.

Debido al riesgo de reacciones alérgicas graves, Enrylaze se debe administrar en un entorno con un equipo de resucitación y otros agentes necesarios para el tratamiento de la anafilaxia. Enrylaze se debe suspender en pacientes con reacciones de hipersensibilidad graves (ver la sección 4.3).

#### Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis en pacientes tratados con Enrylaze en ensayos clínicos (ver la sección 4.8).

Los pacientes con síntomas compatibles con pancreatitis deben evaluarse para establecer un diagnóstico.

Enrylaze se debe suspender en pacientes que desarrollen pancreatitis necrotizante o hemorrágica.

En el caso de elevaciones en la lipasa o amilasa > 2 veces el LSN o pancreatitis sintomática, Enrylaze se debe suspender hasta que el LSN y los síntomas disminuyan. El tratamiento con Enrylaze podrá reanudarse cuando se resuelva la pancreatitis.

#### Intolerancia a la glucosa

Se han notificado casos de intolerancia a la glucosa en pacientes que reciben Enrylaze en ensayos clínicos (ver la sección 4.8). Los niveles de glucosa en pacientes se deben monitorizar al inicio y de forma periódica durante el tratamiento. La terapia con insulina se debe administrar lo necesario en pacientes con hiperglucemia.

#### Trastornos de la coagulación

Se han notificado acontecimientos trombóticos y de sangrado, incluida trombosis del seno sagital y embolia pulmonar con el tratamiento de L-asparaginasa. El tratamiento con Enrylaze se debe suspender para un acontecimiento trombótico o hemorrágico hasta que se resuelvan los síntomas; tras la resolución, el tratamiento con Enrylaze podrá reanudarse.

#### Hepatotoxicidad

El tratamiento que incluye Enrylaze puede causar hepatotoxicidad según lo experimentado en ensayos clínicos (ver la sección 4.8).

Se debe monitorizar a los pacientes en busca de signos y síntomas de hepatotoxicidad. La bilirrubina y la transaminasa se deben monitorizar antes del tratamiento y según lo requerido clínicamente durante el tratamiento con Enrylaze. En el caso de toxicidad hepática grave, el tratamiento con Enrylaze se debe suspender y proporcionar tratamiento de apoyo.

#### Neurotoxicidad

La toxicidad del sistema nervioso central (SNC), incluida encefalopatía, crisis y depresión del SNC así como síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) puede producirse durante cualquier tratamiento con asparaginasa.

PRES puede producirse rara vez durante el tratamiento con cualquier asparaginasa. Este síndrome se caracteriza por la aparición en la imagen por resonancia magnética (RMN) de lesiones/edema reversibles (de unos días a meses de duración), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas de PRES abarcan fundamentalmente presión arterial elevada, crisis, cefaleas, cambios en el estado mental y alteración visual aguda (principalmente ceguera cortical o hemianopsia homónima).

No está claro si la causa del PRES es la asparaginasa, el tratamiento concomitante o las enfermedades subyacentes. PRES se trata sintomáticamente, incluidas las mediciones para tratar crisis. Puede ser necesaria la interrupción o reducción de la dosis de medicamentos inmunosupresores administrados de forma concomitante. Se aconseja consultar con un especialista.

#### Anticoncepción

Se debe utilizar anticoncepción durante el tratamiento y los 3 meses posteriores a la recepción de la última dosis de Enrylaze. Asimismo, se debe realizar a las mujeres una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento con Enrylaze. Dado que no es posible descartar una interacción directa entre los anticonceptivos orales y Enrylaze, las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos no hormonales durante el tratamiento (ver la sección 4.6).

#### Contenido de sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios de interacciones.

### General

Se debe tener en cuenta la posibilidad de interacciones con medicamentos cuya farmacocinética o farmacodinámica se ven afectadas por los cambios inducidos por la asparaginasa en la función hepática o en los niveles de la proteína en plasma al administrar asparaginasa. La asparaginasa puede aumentar la toxicidad de otros medicamentos mediante su efecto en la función hepática.

### Vincristina

La administración de asparaginasa simultáneamente o inmediatamente antes de vincristina puede estar asociada con un aumento en la toxicidad de vincristina. La asparaginasa inhibe el aclaramiento hepático de vincristina.

### Metotrexato, citarabina

No hay datos clínicos que indiquen que la administración previa o simultánea de la L-asparaginasa atenúe el efecto del metotrexato y la citarabina. La administración de la L-asparaginasa después de metotrexato o citarabina tiene como resultado un efecto sinérgico. Sin embargo, se desconoce el efecto clínico de la administración de la L-asparaginasa dependiente de la secuencia en la eficacia de metotrexato y citarabina.

### Glucocorticoides

La administración de asparaginasa con o inmediatamente antes de glucocorticoides (p. ej., prednisona) puede cambiar los parámetros de coagulación, como una disminución en los niveles de fibrinógeno y antitrombina III.

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Los hombres y las mujeres deben utilizar anticoncepción durante el tratamiento con Enrylaze con quimioterapia. Dado que se desconoce el periodo de tiempo tras el tratamiento con asparaginasa cuando es seguro quedarse embarazada o engendrar un hijo, tanto hombres como mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante al menos 3 meses tras la interrupción. Dado que no es posible descartar una interacción indirecta entre anticonceptivos orales y Enrylaze, las pacientes en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos no hormonales durante el tratamiento (ver sección 4.4).

### Embarazo

No hay datos sobre el uso de crisantaspasa recombinante en mujeres embarazadas. Según estudios con L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* en animales gestantes, la crisantaspasa recombinante puede provocar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver la sección 5.3).

Las mujeres en edad fértil deben realizarse una prueba de embarazo antes de iniciar Enrylaze. No debe utilizarse Enrylaze durante el embarazo, a no ser que la situación clínica de la mujer requiera tratamiento y justifique el riesgo potencial para el feto. Si el medicamento se administra durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con Enrylaze, se debe informar a la mujer del posible riesgo para el feto.

### Lactancia

Se desconoce si la crisantaspasa recombinante se excreta en la leche materna. Dada la posibilidad de reacciones adversas graves en niños pequeños/lactantes, se debe aconsejar a las madres interrumpir la lactancia durante el tratamiento con Enrylaze y durante un periodo de dos semanas tras la última dosis.

### Fertilidad

No se dispone de datos humanos sobre el efecto de la crisantaspasa recombinante en la fertilidad. En un estudio de desarrollo embrionario temprano y de fertilidad en ratas con crisantaspasa de *Erwinia chrysanthemi*, no se produjo ningún efecto en la fertilidad femenina o masculina (márgenes de exposición humana < 1) (ver la sección 5.3).

#### 4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Enrylaze sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. La influencia se basa en las reacciones adversas que pueden producirse durante el tratamiento (ver la sección 4.8).

#### 4.8 Reacciones adversas

##### Resumen del perfil de seguridad

Se produjeron reacciones adversas graves en el 59 % de los pacientes que recibieron Enrylaze en un ensayo clínico. Las reacciones adversas observadas con mayor frecuencia fueron neutropenia febril (29 %), pirexia (10 %), vómitos (8 %), sepsis (7 %), hipersensibilidad al medicamento (6 %), náuseas (6 %) y pancreatitis (5 %).

Las reacciones adversas más frecuentes fueron anemia (52 %), vómitos (49 %), trombocitopenia (42 %), neutropenia (41 %), náuseas (38 %), neutropenia febril (32 %), fatiga (32 %), pirexia (32 %), apetito disminuido (29 %), transaminasa elevada (29 %), dolor abdominal (27 %), recuento de leucocitos disminuido (27 %), cefalea (25 %), diarrea (22 %) y recuento de linfocitos disminuido (20 %).

##### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas observadas en un ensayo clínico se enumeran en la Tabla 1 mediante la clasificación por órganos y sistemas y por frecuencia. Las frecuencias identificadas son de pacientes (n=228) que recibieron 6 dosis de Enrylaze, junto con un régimen quimioterapéutico multiagente. Algunas reacciones adversas enumeradas a continuación, como reacciones resultantes de la supresión de la médula ósea e infecciones, están asociadas con regímenes quimioterapéuticos multiagente, y el papel causal de Enrylaze no está claro. En casos particulares de reacciones adversas, pueden haber contribuido otros medicamentos del régimen.

Frecuencias definidas como: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1\ 000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10\ 000$  a  $< 1/1\ 000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada agrupación de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

**Tabla 1: Reacciones adversas en pacientes que reciben Enrylaze con quimioterapia multiagente (Estudio JZP458-201)**

clasificación por órganos y sistemas	Frecuencia	Reacción adversa
<b>Infecciones e infestaciones</b>	Frecuentes	Sepsis
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Muy frecuentes	Anemia, trombocitopenia, neutropenia, neutropenia febril
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Muy frecuentes	Hipersensibilidad a fármaco
	Frecuentes	Reacción anafiláctica, hipersensibilidad
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	Muy frecuentes	Apetito disminuido, hiperglucemia, hipoalbuminemia
	Frecuentes	Hipertrigliceridemia, hipoglucemia, hiperamonemia
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Muy frecuentes	Ansiedad
	Frecuentes	Irritabilidad
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuentes	Cefalea
	Frecuentes	Mareo
	Poco frecuentes	Trombosis del seno sagital superior

<b>Trastornos vasculares</b>	Frecuentes	Hipotensión
	Poco frecuentes	Trombosis en la vena yugular, trombosis venosa profunda
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	Frecuentes	Embolia pulmonar
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Muy frecuentes	Vómitos, náuseas, dolor abdominal, diarrea
	Frecuentes	Pancreatitis
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Frecuentes	Erupción maculopapular, prurito, erupción, urticaria, erupción eritematosa
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Muy frecuentes	Dolor en una extremidad
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Muy frecuentes	Fatiga, pirexia
	Frecuentes	Dolor en la zona de inyección, reacción en la zona de inyección
<b>Exploraciones complementarias</b>	Muy frecuentes	Transaminasa elevada, recuento de leucocitos disminuido, recuento de linfocitos disminuido, peso disminuido, bilirrubina en sangre elevada
	Frecuentes	Creatinina en sangre elevada, tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, fibrinógeno en sangre disminuido, antitrombina III disminuida
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	Muy frecuentes	Contusión
	Frecuentes	Reacción relacionada con la perfusión

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Hipersensibilidad*

Las reacciones de hipersensibilidad se notificaron como reacciones adversas en el ensayo clínico con Enrylaze. La incidencia de la hipersensibilidad al medicamento fue del 11 % y fue grave en el 8 % de los pacientes. La incidencia de reacción anafiláctica fue del 2 % y fue grave en todos los pacientes. En general, las reacciones de hipersensibilidad se observaron con mayor frecuencia en pacientes que recibieron Enrylaze por vía intravenosa. La frecuencia de reacciones de hipersensibilidad que llevaron a la interrupción fue del 10 % (ver la sección 4.4).

##### *Pancreatitis*

Se han notificado casos de pancreatitis incluidos los potencialmente mortales en el ensayo clínico con Enrylaze. La incidencia de pancreatitis fue del 7 %; la incidencia de acontecimientos graves de pancreatitis fue del 5 %; la incidencia de pancreatitis potencialmente mortal fue del 1 %. Un paciente desarrolló pseudoquiste pancreático tras pancreatitis aguda, que se resolvió sin secuelas. La frecuencia de pancreatitis en el Estudio JZP458-201 que llevó a la interrupción fue del 5 % (ver la sección 4.4).

##### Adultos y otras poblaciones especiales

A pesar de que no se ha estudiado el perfil de seguridad de adultos mayores de 25 años, algunas reacciones adversas como hepatotoxicidad, trombosis y pancreatitis se han notificado con mayor frecuencia en adultos con leucemia linfoblástica aguda que reciben otras asparaginasas que en pacientes pediátricos.

##### Inmunogenicidad

Se ha notificado que hay poca o ninguna reactividad cruzada entre la crisantaspasa y otra asparaginasa derivada de E.coli.

Como con todas las proteínas terapéuticas, hay posibilidad de inmunogenicidad. Los ensayos de



inmunogenicidad dependen sobre todo de la sensibilidad y especificidad del ensayo y pueden verse influenciados por varios factores como metodología de ensayo, manipulación de muestras, el tiempo de recogida de muestras, tratamiento concomitante y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Enrylaze con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

Un análisis de pacientes que reciben Enrylaze por inyección intramuscular (n=167) o perfusión intravenosa (n=61) demostró que 116 de 228 (51 %) pacientes habían confirmado anticuerpos antifármaco (ADA) positivos hacia Enrylaze, 8 (7 %) de estos eran ADA positivos en la dosis previa 1.

Un total de 23 (20 %) pacientes con ADA experimentaron reacciones de hipersensibilidad, de las cuales 6 (5 %) tenían anticuerpos neutralizantes. De los pacientes ADA negativos 7/112 (6 %) experimentaron una reacción de hipersensibilidad.

Durante el transcurso del tratamiento 73 (63 %) pacientes pasaron a ser ADA negativos al menos una vez.

#### *Perfusión intravenosa*

- Se comprobó que un total de 34 (56 %) pacientes eran ADA positivos.
- 1 paciente era ADA positivo en la dosis previa 1.
- 33 pacientes desarrollaron ADA hacia Enrylaze tras su administración. 18 de estos pacientes posteriormente pasaron a ser ADA negativos al menos una vez durante el estudio.
- 12 (35 %) experimentaron reacciones de hipersensibilidad durante el estudio y, de estos pacientes, 2 tenían anticuerpos neutralizantes. De los pacientes ADA negativos 4/27 (15 %) experimentaron una reacción de hipersensibilidad.

#### *Inyección intramuscular*

- Se comprobó que un total de 82 (49 %) pacientes eran ADA positivos.
- 7 pacientes eran ADA positivos en la dosis previa 1.
- 75 pacientes desarrollaron ADA hacia Enrylaze tras su administración. 55 de estos pacientes posteriormente pasaron a ser ADA negativos al menos una vez durante el estudio.
- 11 (13 %) pacientes experimentaron reacciones de hipersensibilidad y, de estos pacientes, 4 tenían anticuerpos neutralizantes. De los pacientes ADA negativos, 7/85 (8 %) experimentaron una reacción de hipersensibilidad.

La presencia de ADA no parece estar correlacionada con la aparición de reacciones de hipersensibilidad. Los niveles de SAA no se vieron afectados en los pacientes ADA positivos aplicables, ya que conservaron niveles de SAA  $\geq 0,1$  U/ml en todos los puntos temporales de 48 y 72 horas disponibles durante el Tratamiento 1. No se observó ningún impacto en la farmacocinética de Enrylaze y el estado de ADA no resultó ser un factor significativo en el análisis farmacocinético de la población.

#### Población pediátrica

La mayor parte de los pacientes en el Estudio JZP458-201 eran niños de < 18 años 197/228 (86 %) y por lo tanto, no es adecuada una comparación de la frecuencia y la gravedad en reacciones adversas frente a otros grupos de edad.

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

## 4.9 Sobredosis

No se ha notificado ningún caso de sobredosis de Enrylaze con síntomas clínicos y no hay ningún antídoto específico. El tratamiento es sintomático y de apoyo.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros agentes antineoplásicos código ATC: L01XX02.

#### Mecanismo de acción

La asparaginasa es una encima que cataliza la conversión del aminoácido L-asparagina en ácido L-aspartico y amonio. El efecto farmacológico de Enrylaze se basa en la muerte de células leucémicas debido a la depleción de asparagina plasmática. Las células leucémicas con baja expresión de asparagina sintetasa tienen una capacidad reducida para sintetizar asparagina y, por lo tanto, depende de una fuente exógena de asparagina para sobrevivir.

#### Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad de Enrylaze se determinó en los ensayos clínicos, un ensayo abierto, de dos partes, multicohorte, multicéntrico, quimioterapéutico multiagente que trató a 228 pacientes adultos y pediátricos con LLA o LLB que desarrollaron hipersensibilidad a las asparaginasa derivadas de *E. coli* de acción prolongada. La edad media de los pacientes era de 10 años (intervalo, 1 a 25 años).

Los tratamientos previos de asparaginasa derivada de *E. coli* de acción prolongada incluyeron pegaspargasa para todos los pacientes salvo uno que recibió otro tipo de asparaginasa derivada de *E. coli*. En el Estudio JZP458-201, 190 (83 %) pacientes experimentaron una hipersensibilidad (Grado  $\geq 3$ ) a una asparaginasa derivada de *E. coli* de acción prolongada, 15 (7 %) pacientes experimentaron inactivación asintomática y 23 (10 %) pacientes experimentaron una reacción alérgica con inactivación. El número de tratamientos de Enrylaze recibidos oscilaba de 1 a 15.

Los pacientes recibieron 6 dosis de Enrylaze, por vía intramuscular a 25 mg/m<sup>2</sup> o 37,5 mg/m<sup>2</sup> tres veces por semana (lunes/miércoles/viernes) o 25 mg/m<sup>2</sup> los lunes y miércoles, luego 50 mg/m<sup>2</sup> los viernes por perfusión intravenosa o una inyección intramuscular como reemplazo para cada dosis de asparaginasa derivada de *E. coli* restante en el plan de tratamiento de un paciente.

La determinación de la eficacia se basó en la demostración del logro y el mantenimiento de los niveles de la cifra mínima de actividad de la asparaginasa en suero (NSAA)  $\geq 0,1$  U/ml. Se ha demostrado que la actividad de la asparaginasa mínima en suero  $\geq 0,1$  U/ml se correlaciona con la depleción de la asparagina que predice la eficacia clínica (ver la sección 5.2).

Los niveles de NSAA observados durante los ensayos clínicos para pautas posológicas indicadas se indican en la Tabla 2.

**Tabla 2: Niveles observados de NSAA  $\geq 0,1$  U/ml durante los ensayos clínicos**

Punto temporal	Vía intramuscular 25 (MW)/ 50 (F) mg/m <sup>2</sup>	Vía intravenosa 25 (MW)/ 50 (F) mg/m <sup>2</sup>
Últimas 48 horas	95,9 % [90,4 %, 100,0 %]	89,8 % [82,1 %, 97,5 %]
Últimas 72 horas	89,8 % [81,3 %, 98,3 %]	40,0 % [26,4 %, 53,6 %]

MW=Lunes, miércoles

MWF=Lunes, miércoles, viernes

El resto de pautas posológicas recomendadas se basan en la interpolación de la farmacocinética (FC) y tasas de respuesta observadas con los regímenes investigados similares.

### Población pediátrica

No se espera ninguna diferencia clínicamente significativa en la probabilidad de lograr una NSAA terapéutica  $\geq 0,1$  U/ml basada en la edad (1 mes a 39 años) tras los regímenes propuestos de dosificación basados en el área de superficie corporal (ASC).

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

La FC de Enrylaze se determinó según la SAA. Los pacientes recibieron 6 dosis de Enrylaze en varias dosis por vía intramuscular el lunes, miércoles y viernes o 25 mg/m<sup>2</sup> administradas por vía intramuscular o intravenosa el lunes y miércoles y 50 mg/m<sup>2</sup> el viernes como reemplazo para cada dosis de una asparaginasa derivada de *E. coli* de acción prolongada restante en su plan de tratamiento inicial. La SAA máxima de crisantaspa recombinante (C<sub>max</sub>) y el área bajo la curva del tiempo de SAA (AUC) aumentan de forma aproximadamente proporcional a lo largo de un intervalo posológico comprendido entre 12,5 y 50 mg/m<sup>2</sup>. La SAA mínima a las 48 horas (C<sub>min,48</sub>) o 72 horas (C<sub>min,72</sub>) posterior a la última dosis para crisantaspa recombinante se resume en la Tabla 3.

**Tabla 3: Parámetros farmacocinéticos de Enrylaze basados en SAA**

Parámetro FC <sup>a</sup>	Media (IC 95 %) tras la última dosis			
	25/25/50 mg/m <sup>2</sup> Lunes, miércoles, viernes		25/25/50 mg/m <sup>2</sup> Lunes, miércoles, viernes	
	Intramuscular		Intravenosa	
C <sub>min,48</sub> (U/ml)	N=49	0,66 (0,54-0,77)	N=59	0,25 (0,20-0,29)
C <sub>min,72</sub> (U/ml)	N=49	0,47 (0,35-0,59)	N=50	0,10 (0,07-0,13)

<sup>a</sup>: C<sub>min,48</sub>: La SAA mínima a las 48 horas posterior a la última dosis de 25 mg/m<sup>2</sup> en el ciclo 1; C<sub>min,72</sub>: La SAA mínima a las 72 horas posterior a la última dosis de 50 mg/m<sup>2</sup> en el ciclo 1.

### Absorción

La mediana T<sub>max</sub> de crisantaspa recombinante es de 16 horas tras administración intramuscular. La biodisponibilidad absoluta media para administración intramuscular es del 38 %.

### Distribución

Tras la administración intravenosa, la media geométrica (%CV) del volumen de distribución de crisantaspa recombinante es de 1,75 l/m<sup>2</sup> (14 %).

### Biotransformación

Se espera que la crisantaspa recombinante se metabolice en pequeños péptidos por vías catabólicas.

### Eliminación

Tras la administración intravenosa, la media geométrica (%CV) del aclaramiento de crisantaspa recombinante es de 0,14 l/hora/m<sup>2</sup> (20 %).

La media geométrica (%CV) media vida es de 8,6 horas (13 %) tras administración intravenosa y 18,8 horas (11 %) tras administración intramuscular.

### Poblaciones especiales

#### *Deterioro renal y hepático*

No hubo ningún estudio específico sobre el deterioro hepático o renal con Enrylaze.

Durante el tratamiento no es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con bilirrubina total  $\leq 3$  veces el límite superior normal; los datos son limitados relativos a Enrylaze en pacientes con

bilirrubina total  $> 3$  a  $\leq 10$  veces el LSN.

No es necesario un ajuste de la dosis para pacientes con deterioro hepático preexistente leve o moderado (bilirrubina total  $> 1$  a 3 veces el LSN o AST  $>$  al LSN). No hay datos suficientes en pacientes con deterioro hepático preexistente grave que permitan hacer una recomendación de dosis. No hay datos suficientes en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave que permitan hacer una recomendación de dosis.

#### *Edad, peso, área de superficie corporal y género*

No hubo diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de Enrylaze según el peso (9 a 131 kg) o el género (n=138 hombres; n=88 mujeres) tras el ajuste de la dosis por el área de superficie corporal (ASC).

El volumen de distribución y el aclaramiento de crisantaspa recombinante aumentan con el aumento del ASC (0,44 a 2,53 m<sup>2</sup>).

La edad afecta la constante de la tasa de absorción mientras que los sujetos más jóvenes presentan un valor de la constante de la tasa de absorción mayor, lo que conduce a una T<sub>max</sub> más temprana.

#### *Raza*

Los pacientes afroamericanos o de raza negra (n=24) presentaron un aclaramiento más reducido del 25 % que puede aumentar la exposición a SAA en comparación con el promedio de la población (n=226). No es necesario un ajuste de la dosis en la población afroamericana. No hubo diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento entre los pacientes hispanos (n=73) y no hispanos (n=139).

#### *Anticuerpos neutralizantes*

Como ocurre con otras preparaciones de asparaginasa, se identificó el desarrollo de anticuerpos neutralizantes específicos con dosis repetidas.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

En un estudio, la crisantaspa recombinante se administró por vía intravenosa a grupos de ratas hasta 14 días consecutivos. Los efectos adversos en animales utilizados por primera vez, que fueron habituales para asparaginasas, se observaron en exposiciones superiores a 3,6 veces la máxima humana.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad, mutagenicidad y toxicidad para la reproducción con Enrylaze.

En estudios de desarrollo embrionario en ratas y conejos, la L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi* produjo toxicidad materna, aumento de resorciones, pérdida posterior a la implantación, toxicidad embrionaria o anomalías macroscópicas a exposiciones inferiores a las observadas clínicamente (márgenes de exposición  $< 1$ ).

En estudios de desarrollo pre- y postnatal y de fertilidad en ratas con L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*, no hubo efectos adversos en la fertilidad o el desarrollo, aunque las exposiciones fueron inferiores a las observadas clínicamente (márgenes de exposición  $< 1$ ).

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Trehalosa dihidrato  
Cloruro de sodio  
Hidróxido de sodio (para ajuste de pH)

Fosfato de disodio  
Dihidrogenofosfato de sodio monohidrato  
Polisorbato 80  
Agua para inyectables

## 6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros salvo los mencionados en la sección 6.6. Esto incluye la perfusión de otros medicamentos utilizando la misma línea de perfusión que Enrylaze.

## 6.3 Periodo de validez

### Vial sin abrir

3 años.

### Datos de estabilidad durante el uso

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de apertura/dilución impida el riesgo de contaminación microbiana, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, las condiciones y tiempo de conservación durante su utilización son responsabilidad del usuario.

### *Preparación intramuscular*

La estabilidad química y física durante su utilización para preparaciones intramusculares en una jeringa de polipropileno se ha demostrado hasta 8 horas a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) o 24 horas refrigerado (2 °C – 8 °C).

### *Preparación intravenosa*

La estabilidad química y física durante su utilización para preparaciones intravenosas se ha demostrado hasta 12 horas a temperatura ambiente (15 °C – 25 °C) o 24 horas refrigerado (2 °C – 8 °C). Los tiempos de conservación comienzan desde la extracción del volumen requerido de los viales sin abrir. El tiempo de conservación en la bolsa intravenosa con el interior forrado de polietileno incluye el tiempo de administración de 2 horas (ver la sección 6.6).

## 6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera ( 2 °C – 8 °C) en posición vertical.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver la sección 6.3.

## 6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio borosilicatado transparente de tipo 1 de 2 ml sellado con un tapón de goma de halobutilo y cierre de aluminio y una cápsula de cierre de plástico de color violeta.

Tamaño del envase: 3 viales.

## 6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

### Precauciones

La compatibilidad se ha demostrado en los siguientes materiales. No se han estudiado otros materiales.

- Jeringas de polipropileno
- Conjuntos de perfusión intravenosa de PVC, poliolefina, poliamida y etileno vinil acetato

### Instrucciones de preparación

- Determinar la posología y la cantidad de viales de Enrylaze según el ASC del paciente en particular tal como se indica en la sección 4.2. Puede ser necesario más de un vial para una dosis completa
- Extraer de la nevera la cantidad adecuada de viales de Enrylaze
  - No agitar los viales
  - Cada vial debe inspeccionarse para detectar la posible presencia de partículas. Si se observan partículas o el líquido del vial no es transparente, no debe utilizarse el vial
- Extraer el volumen necesario de Enrylaze en una jeringa

### *Siguientes pasos para la preparación de perfusión intravenosa*

- La dosis preparada de Enrylaze en una jeringa se debe diluir posteriormente en una bolsa de perfusión que contenga 100 ml de solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio
- La dosis preparada de perfusión intravenosa debe ser un líquido transparente libre de partículas visibles.
  - Si se observan partículas en la dosis preparada de perfusión intravenosa, la solución no debe utilizarse
  - El inicio de la conservación mencionada comienza desde la extracción del volumen requerido del vial (ver sección 6.3)
  - El tiempo de conservación de 12 o 24 horas incluye el tiempo de perfusión recomendado de 2 horas

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1747/001

## **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización:

## **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

**A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

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

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

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

**B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, ver la sección 4.2).

**C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

• **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).



**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**EMBALAJE EXTERIOR**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml solución inyectable y para perfusión  
crisantaspasa recombinante

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada vial contiene 0,5 ml de solución de 10 mg de crisantaspasa recombinante.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Trehalosa dihidrato, cloruro de sodio, hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), fosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, polisorbato 80 y agua para preparaciones inyectables.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

solución inyectable y para perfusión  
3 viales

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Para vía intravenosa o intramuscular.  
No agitar.

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Conservar en posición vertical.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

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

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/23/1747/001

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS  
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

**VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Enrylaze 10 mg/0,5 ml inyectable/perfusión  
crisantaspa recombinante  
IV o IM

**2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

**3. FECHA DE CADUCIDAD**

EXP

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES**

**6. OTROS**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Enrylaze 10 mg/0,5 ml solución inyectable y para perfusión crisantaspasa recombinante

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a recibir este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### Contenido del prospecto

1. Qué es Enrylaze y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enrylaze
3. Cómo usar Enrylaze
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Enrylaze
6. Contenido del envase e información adicional

#### 1. Qué es Enrylaze y para qué se utiliza

Enrylaze contiene el principio activo crisantaspasa recombinante. Es un medicamento utilizado con otros medicamentos para tratar la leucemia linfoblástica aguda (LLA) y el linfoma linfoblástico (LLB). Enrylaze se puede administrar a pacientes a partir de 1 mes de edad.

Enrylaze contiene una proteína que se produce en el laboratorio mediante tecnología de ADN recombinante. Esta proteína actúa disminuyendo la cantidad de una proteína llamada asparagina. Esta proteína es necesaria para la supervivencia de las células cancerígenas de LLA y LLB.

#### 2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Enrylaze

##### No debería recibir Enrylaze

- si presenta una reacción alérgica grave a Enrylaze.
- si presenta una reacción alérgica a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si en la actualidad experimenta pancreatitis grave (inflamación del páncreas).
- si ha experimentado pancreatitis grave tras el tratamiento con terapias de asparaginasa.
- si ha experimentado coágulos de sangre graves tras el tratamiento con terapias de asparaginasa.
- si ha experimentado acontecimientos de sangrado graves tras el tratamiento con terapias de asparaginasa.

##### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a recibir Enrylaze.

Se pueden producir los siguientes problemas durante el tratamiento con Enrylaze:

- reacciones alérgicas graves potencialmente mortales. El hospital se asegurará de estar preparado para abordar reacciones alérgicas que puedan producirse durante el tratamiento.



- inflamación del páncreas. Una molestia o dolor en la zona del estómago o de la espalda puede ser un signo de pancreatitis y debe notificarse a su médico de forma inmediata.
- cambios en la capacidad del organismo para controlar los niveles de azúcar en sangre. Su médico debe monitorizar sus niveles de glucosa durante el tratamiento y proporcionar insulina de ser necesario.
- acontecimientos de sangrado inusual o coágulos de sangre. Si se produce alguno de estos acontecimientos, su médico suspenderá el tratamiento hasta que se resuelvan.
- problemas hepáticos. Su médico lo monitorizará para identificar si está experimentando algún problema relacionado con el hígado y tratarlo como es debido.
- toxicidad del sistema nervioso central, como crisis y trastorno de la función neurológica. Además, los casos de síndrome de encefalopatía posterior reversible (caracterizado por cefalea, confusión, crisis y pérdida de visión) pueden requerir medicamentos para disminuir la presión arterial en caso de convulsión, un tratamiento con medicamentos para la epilepsia.

### **Monitorización durante el tratamiento con Enrylaze**

Se lo monitorizará durante y después del tratamiento con Enrylaze para:

- reacciones alérgicas
- funcionamiento del páncreas y el hígado
- niveles de azúcar en sangre

### **Otros medicamentos y Enrylaze**

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. En concreto, informe a su médico o farmacéutico si ha tomado o toma:

- metotrexato o citarabina, utilizados para el tratamiento del cáncer. El uso de estos medicamentos inmediatamente antes de Enrylaze puede aumentar su efecto.
- vincristina, utilizada para el tratamiento del cáncer. El uso de vincristina con Enrylaze puede aumentar la toxicidad de vincristina.
- glucocorticoides, utilizados como medicamentos antiinflamatorios. El uso de estos medicamentos inmediatamente antes de Enrylaze puede aumentar la formación de coágulos de sangre.

### **Embarazo**

Enrylaze no se recomienda durante el embarazo, las mujeres deben comprobar que no están embarazadas antes de empezar el tratamiento. Si está embarazada o cree que podría estar embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de recibir este medicamento.

### **Lactancia**

No debe dar el pecho durante el tratamiento y durante dos semanas tras el tratamiento con Enrylaze, ya que podría constituir un riesgo para el lactante.

### **Planificación familiar**

Los hombres y las mujeres deben utilizar un método anticonceptivo para evitar concebir un niño durante el tratamiento con Enrylaze y durante los 3 meses posteriores a la última administración de Enrylaze. No se recomienda el uso de anticonceptivos hormonales en mujeres en tratamiento con Enrylaze.

Se debe realizar a las mujeres una prueba de embarazo antes de iniciar el tratamiento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Enrylaze puede provocarle malestar y cefalea. Esto puede afectar su capacidad para conducir y utilizar máquinas.

### **Enrylaze contiene sodio**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, esto es, esencialmente "exento de sodio".

### 3. Cómo usar Enrylaze

Su médico determinará la dosis y si se administrará mediante una infusión en las venas o una inyección intramuscular. Puede que también le den otros medicamentos antes de empezar a recibir Enrylaze, como paracetamol H1 y bloqueador H2.

La dosis y la forma de administración dependerán de su estado específico, del área de superficie corporal y de la respuesta al tratamiento.

Si le administran Enrylaze en las venas, se administrará durante 2 horas. Si le administran Enrylaze por vía intramuscular, es posible que se utilicen varias zonas de inyección.

#### **Si cree que le han administrado más Enrylaze del que debe**

Si tiene alguna duda, póngase en contacto con su médico o profesional sanitario inmediatamente.

#### **Si cree que ha olvidado una dosis de Enrylaze**

Si tiene alguna duda, póngase en contacto con su médico o profesional sanitario inmediatamente.

### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. En pacientes tratados con Enrylaze se notificaron los siguientes efectos adversos.

#### **Efectos adversos graves**

##### **Informe a su médico inmediatamente si experimenta:**

Síntomas de una reacción alérgica grave, incluida hinchazón de la cara, falta de aliento, síntomas de fiebre del heno, erupción, escalofríos, sibilancia, rubefacción, vómitos, presión arterial alta o baja. En casos graves, anafilaxia (una reacción alérgica grave, repentina, con dificultad para respirar, hinchazón, vahído, ritmo cardíaco acelerado, sudoración y pérdida de consciencia) también puede suceder.

Síntomas de coágulos de sangre, incluidos en los vasos sanguíneos del pulmón, que se pueden presentar como falta de aliento repentina, dolor torácico o toser sangre y en los vasos sanguíneos del cerebro, que se pueden presentar con síntomas como debilidad/entumecimiento, convulsión, dificultad en el habla o cefalea grave.

Síntomas de pancreatitis, incluido dolor abdominal, náuseas, vómitos, dolor de espalda o pérdida de apetito.

#### **Otros efectos adversos**

Informe a su médico si tiene algo de lo siguiente:

**Efectos adversos** muy frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- reacción alérgica, incluida erupción, picazón y habón urticarial
- infecciones
- niveles bajos de hematíes (anemia)
- niveles bajos de plaquetas en la sangre (trombocitopenia)
- niveles bajos de leucocitos (recuento de leucocitos disminuido)
- niveles bajos de neutrófilos, un tipo de leucocito que lucha contra las infecciones (neutropenia)
- niveles bajos de leucocitos (neutrófilos) con fiebre debido a infección (neutropenia febril)
- niveles bajos de linfocitos, un tipo de leucocito que lucha contra las infecciones (recuento de linfocitos disminuido)
- dolor de estómago (dolor abdominal)
- diarrea

- sensación de malestar (náuseas)
- vómitos
- cansancio (fatiga)
- fiebre (pirexia)
- niveles elevados de azúcar en sangre (hiperglucemia)
- dolor en las extremidades (dolor en una extremidad)
- pérdida de peso (peso disminuido)
- cefalea
- apetito disminuido
- prueba de función hepática anormal (transaminasa elevada, bilirrubina en sangre elevada)
- nivel de albúmina disminuido (una proteína de la sangre) (hipoalbuminemia)
- ansiedad
- cardenales (contusión)

**Efectos adversos frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas):

- intoxicación en la sangre (sepsis)
- reacción alérgica grave, repentina con dificultad para respirar, hinchazón, vahído, ritmo cardíaco acelerado, sudoración y pérdida de consciencia (reacción anafiláctica)
- erupción cutánea caracterizada por manchas planas y descoloridas (máculas) y protuberancias rojas (pápulas) (erupción maculopapular)
- erupción cutánea con enrojecimiento e inflamación (erupción eritematosa)
- habón urticarial (urticaria)
- picor en piel (prurito)
- inflamación del páncreas (pancreatitis)
- dolor en la zona de inyección
- reacción en la zona de inyección
- reacciones relacionadas con la infusión
- niveles de factor de coagulación de la sangre anormales (tiempo de tromboplastina parcial activada prolongado, antitrombina III disminuida, fibrinógeno en sangre disminuido)
- función renal anormal (creatinina en sangre elevada)
- niveles bajos de azúcar en sangre (hipoglucemia)
- presión arterial baja (hipotensión)
- coágulos de sangre, incluidos en los vasos sanguíneos del pulmón y el cerebro
- irritabilidad
- mareo

Efectos adversos **poco frecuentes** (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas):

- coágulo de sangre en una vena cerebral principal (trombosis del seno sagital superior)
- coágulo de sangre en la vena del cuello (trombosis en la vena yugular)
- coágulo de sangre en venas de las extremidades (trombosis venosa profunda)

### **Comunicación de efectos adversos**

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Enrylaze**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y el vial después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar los viales sin abrir en nevera ( 2 °C – 8 °C) en posición vertical. No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Después de preparar una dosis en una jeringa, Enrylaze puede conservarse hasta 8 horas a temperatura ambiente ( 15 °C – 25 °C) o 24 horas refrigerado ( 2 °C – 8 °C).

Después de la dilución en una bolsa intravenosa, Enrylaze puede conservarse hasta 12 horas a temperatura ambiente ( 15 °C – 25 °C) o 24 horas refrigerado ( 2 °C – 8 °C). El tiempo de conservación comienza una vez retirada la solución de los viales sin abrir.

No utilice este medicamento si observa cualquier partícula en la solución.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Enrylaze**

- El principio activo es crisantaspasa recombinante. Cada vial contiene 10 mg de crisantaspasa recombinante en 0,5 ml de solución.
- Los demás componentes son trehalosa dihidrato, cloruro de sodio (ver sección 2 “Enrylaze contiene sodio”), hidróxido de sodio (para el ajuste del pH), fosfato de disodio, dihidrogenofosfato de sodio monohidrato, polisorbato 80 y agua para inyectables.

### **Aspecto del Enrylaze y contenido del envase**

Enrylaze es una solución inyectable y para perfusión transparente a ligeramente amarilla, libre de partículas.

Una caja contiene 3 viales de vidrio, cada uno con 0,5 ml de solución inyectable y para perfusión.

### **Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación**

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

### **Fecha de la última revisión de este prospecto:**

### **Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.