

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Enrylaze 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon contient 0,5 mL de solution de 10 mg de crisantaspase recombinante*

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

Un test d'activité *in vitro* a démontré que 1 mg de crisantaspase recombinante correspond environ à 1 000 U de crisantaspase native, ce qui est cohérent avec les comparaisons *in vivo* provenant d'études cliniques. Il a été montré que les expositions de l'activité de l'asparaginase sérique (AAS) (C_{max} , concentration à 48 h et 72 h et ASC) sont comparables entre 25 mg/m² de crisantaspase recombinante et 25 000 U/m² de crisantaspase native, lors d'une administration par voie intraveineuse ou intramusculaire chez des sujets sains.

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable/pour perfusion.

Solution limpide à opalescente, incolore à jaune pâle avec un pH de $7,0 \pm 0,5$ et une osmolalité de 290–350 mOsmol/kg.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Enrylaze est indiqué dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et du lymphome lymphoblastique (LLB) chez les patients adultes et pédiatriques (âgés de 1 mois et plus) ayant développé une hypersensibilité à ou une inactivation silencieuse de l'asparaginase issue d'*E. coli*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Enrylaze doit être prescrit et administré par des médecins et des professionnels de santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des agents antinéoplasiques. Un équipement de réanimation adapté et d'autres agents nécessaires au traitement de l'anaphylaxie doivent être disponibles lors de l'administration d'Enrylaze.

Posologie

La dose recommandée d'Enrylaze est la suivante :

- Toutes les 48 heures

- 25 mg/m² par voie intramusculaire ou intraveineuse
- Ou
- Lundi/mercredi/vendredi
 - 25 mg/m² par voie intramusculaire le lundi et le mercredi, et 50 mg/m² par voie intramusculaire le vendredi ; ou
 - 25 mg/m² par voie intraveineuse le lundi et le mercredi, et 50 mg/m² par voie intramusculaire le vendredi ; ou
 - 25 mg/m² par voie intraveineuse le lundi et le mercredi, et 50 mg/m² par voie intraveineuse le vendredi.

Prémédication recommandée

Envisager une prémédication avec du paracétamol, un antagoniste des récepteurs H1 et un antagoniste des récepteurs H2 30 à 60 minutes avant l'administration d'Enrylaze par voie intraveineuse pour réduire le risque et la sévérité des réactions liées à la perfusion/d'hypersensibilité.

Surveillance recommandée

L'activité de l'asparaginase peut varier selon les personnes. L'AAS minimale doit donc être surveillée. En cas d'administration toutes les 48 heures, l'activité de l'asparaginase sérique minimale doit être mesurée 48 heures après l'administration. Dans le schéma posologique lundi/mercredi/vendredi, l'AAS minimale doit être mesurée 72 heures après la dose du vendredi et avant l'administration de la dose suivante du lundi. Le schéma posologique ou le mode d'administration peut alors être adapté individuellement (voir rubrique 4.4).

Le traitement peut également être ajusté en fonction des protocoles thérapeutiques locaux.

La dose d'Enrylaze est administrée en mg/m² et non en unités/m² comme c'est le cas d'autres préparations contenant de l'asparaginase. Enrylaze n'est pas interchangeable avec d'autres produits à base de crisantaspase pour achever un cycle de traitement.

Populations particulières

Déficience hépatique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients qui développent une bilirubine totale ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) pendant le traitement.

Enrylaze devra être interrompu si la bilirubine totale est > 3 fois à ≤ 10 fois la LSN pendant le traitement. L'administration peut reprendre après résolution. En cas d'occurrence sévère (bilirubine totale > 10 fois la LSN), le traitement doit être arrêté sans nouvelle exposition des patients (voir rubrique 4.4).

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une déficience hépatique légère ou modérée préexistante (bilirubine totale > 1 à 3 fois la LSN ou ASAT supérieure à la LSN). Il n'existe pas suffisamment de données pour les patients présentant une déficience hépatique sévère préexistante pour formuler une recommandation posologique.

Atteinte de la fonction rénale

Il n'existe pas suffisamment de données pour les patients présentant une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale pour formuler une recommandation posologique.

Population pédiatrique

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients pédiatriques.

La sécurité et l'efficacité chez les enfants âgés de moins de 1 mois n'ont pas encore été établies.

Personnes âgées

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients âgés.

Mode d'administration

Enrylaze s'administre par voie intramusculaire et/ou intraveineuse.

Par voie intramusculaire, limiter le volume d'Enrylaze administré dans un site d'injection unique à 2 mL chez les patients dont la surface corporelle (SC) est supérieure à 0,5 m² ; chez les patients dont la SC est inférieure à 0,5 m², limiter le volume à 1 mL. Si le volume à administrer est supérieur aux limites mentionnées, utiliser plusieurs sites d'injection.

Pour la perfusion intraveineuse, il est recommandé d'administrer la dose pendant 2 heures.

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration intraveineuse, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Antécédents de réactions sévères d'hypersensibilité à la substance active
- Hypersensibilité à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Pancréatite sévère
- Antécédents de pancréatite sévère pendant un traitement antérieur par asparaginase
- Thrombose sévère pendant un traitement antérieur par asparaginase
- Événements hémorragiques sévères pendant un traitement antérieur par asparaginase

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

Surveillance clinique

Activité de l'asparaginase

L'AAS varie considérablement entre les patients, lorsque le traitement est administré par voie intraveineuse. Le taux d'AAS optimal est de $\geq 0,1$ U/mL ; s'il n'est pas observé, la dose devra être individuellement adaptée. Lors de l'administration d'Enrylaze par voie intraveineuse dans un schéma lundi/mercredi/vendredi, les taux d'AAS minimum doivent être mesurés 72 heures après la dose du vendredi et avant l'administration de la dose suivante du lundi. Si le taux d'AAS $\geq 0,1$ U/mL n'est pas observé, il convient d'envisager une administration d'Enrylaze par voie intramusculaire ou de passer au schéma posologique à intervalles de 48 heures (par voie intraveineuse ou intramusculaire). Si le taux d'AAS est surveillé à intervalles de 48 heures en cas d'administration d'Enrylaze par voie intraveineuse et que le taux d'AAS $\geq 0,1$ U/mL n'est pas observé, il convient d'envisager une administration par voie intramusculaire (voir rubrique 4.2).

Réactions d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité de grades 3 et 4 après l'utilisation d'Enrylaze sont survenues chez des patients lors d'études cliniques (voir rubriques 4.3 et 4.8). Des réactions d'hypersensibilité peuvent survenir plus souvent en cas d'administration du traitement par voie intraveineuse qu'en cas d'administration par voie intramusculaire.

En raison du risque de réactions allergiques graves, il convient d'administrer Enrylaze dans un lieu où un équipement de réanimation et d'autres agents nécessaires au traitement de l'anaphylaxie sont disponibles. Enrylaze doit être arrêté chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité sévères (voir rubrique 4.3).

Pancréatite

Des cas de pancréatite ont été rapportés chez des patients traités par Enrylaze lors d'études cliniques (voir rubrique 4.8).

Les patients présentant des symptômes compatibles avec une pancréatite devront être examinés afin d'établir un diagnostic.

Enrylaze devra être arrêté chez les patients développant une pancréatite nécrosante ou hémorragique.

En cas de pancréatite symptomatique ou d'élévations de la lipase ou de l'amylase correspondant à plus de 2 fois la LSN, Enrylaze doit être interrompu jusqu'à un retour à la normale. Après la résolution de la pancréatite, le traitement par Enrylaze peut être repris.

Intolérance au glucose

Des cas d'intolérance au glucose ont été rapportés chez des patients recevant Enrylaze lors d'études cliniques (voir rubrique 4.8). La glycémie des patients doit être surveillée à l'inclusion et périodiquement pendant le traitement. Une insulinothérapie doit être administrée selon les besoins chez les patients présentant une hyperglycémie.

Troubles de la coagulation

Des événements thrombotiques et hémorragiques, y compris des cas de thrombose du sinus sagittal et d'embolie pulmonaire, ont été rapportés lors d'un traitement par L-asparaginase. Le traitement par Enrylaze doit être interrompu en cas d'événement thrombotique ou hémorragique jusqu'à la disparition des symptômes ; après leur résolution, le traitement par Enrylaze peut être repris.

Hépatotoxicité

Un traitement comprenant Enrylaze peut entraîner une hépatotoxicité selon l'expérience pendant les études cliniques (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour détecter les signes et symptômes d'une hépatotoxicité. La bilirubine et les transaminases doivent être contrôlées avant le traitement et selon les indications cliniques pendant le traitement par Enrylaze. En cas de toxicité hépatique sévère, le traitement par Enrylaze doit être interrompu et des soins de soutien doivent être prodigués.

Neurotoxicité

Une toxicité du système nerveux central (SNC), y compris une encéphalopathie, des 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 apparaître dans de rares cas au cours d'un traitement avec n'importe quelle asparaginase. Ce syndrome se caractérise à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par des lésions/œdèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois), essentiellement dans la région postérieure du cerveau. Les symptômes du SEPR englobent essentiellement une élévation de la pression artérielle, des convulsions, des céphalées, des changements de l'état mental et des défauts visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme).

Il n'est pas clair si le SEPR est dû à l'asparaginase, à un traitement concomitant ou aux maladies sous-jacentes. Le SEPR est pris en charge par un traitement symptomatique, y compris un traitement des convulsions éventuelles. L'arrêt ou la réduction de la dose des immunosuppresseurs administrés en concomitance peut être nécessaire. L'avis d'un expert doit être sollicité.

Contraception

Une contraception doit être utilisée pendant le traitement et durant 3 mois après l'administration de la dernière dose d'Enrylaze. Les femmes doivent également passer un test de grossesse avant l'instauration du traitement par Enrylaze. Une interaction indirecte entre les contraceptifs oraux et Enrylaze ne pouvant pas être exclue, les patientes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes de contraception non hormonales efficaces pendant le traitement (voir rubrique 4.6).

Teneur en sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

Généralités

La possibilité d'interactions avec des médicaments dont la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique est affectée par des changements induits par l'asparaginase de la fonction hépatique ou des taux de protéines plasmatiques doit être prise en compte lors de l'administration d'asparaginase. L'asparaginase peut augmenter la toxicité d'autres médicaments en raison de son effet sur la fonction hépatique.

Vincristine

L'administration d'asparaginase en concomitance avec la vincristine, ou juste avant, peut augmenter la toxicité de la vincristine. L'asparaginase inhibe la clairance hépatique de la vincristine.

Méthotrexate, cytarabine

Les données non cliniques indiquent que l'administration antérieure ou concomitante de L-asparaginase atténue l'effet du méthotrexate et de la cytarabine. L'administration de L-asparaginase après le méthotrexate ou la cytarabine produit un effet de synergie. Toutefois, l'effet clinique de l'administration de L-asparaginase séquence-dépendante sur l'efficacité du méthotrexate et de la cytarabine est inconnu.

Glucocorticoïdes

L'administration d'asparaginase en concomitance avec des glucocorticoïdes (p. ex. la prednisone), ou juste avant, peut modifier les paramètres de coagulation, par exemple diminuer les taux de fibrinogène et d'antithrombine III.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez l'homme et la femme

Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception pendant le traitement par chimiothérapie contenant de l'Enrylaze. Étant donné que la période après laquelle une femme peut tomber enceinte ou un homme engendrer un enfant en toute sécurité n'est pas connue, suite au traitement par asparaginase, l'homme et la femme doivent utiliser une contraception efficace 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 une méthode de contraception non hormonale efficace pendant le traitement (voir rubrique 4.4).

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la crisantaspase recombinante chez la femme enceinte. D'après des études cliniques portant sur la L-asparaginase issue d'*Erwinia chrysanthemi* chez des animaux gravides, la crisantaspase recombinante peut avoir un effet délétère sur l'embryon et le fœtus en cas d'administration à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent passer un test de grossesse avant l'instauration d'Enrylaze. Enrylaze ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement et le risque potentiel pour le fœtus. Si le médicament est utilisé pendant la grossesse ou si la patiente débute une grossesse sous Enrylaze, elle doit être informée du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

On ignore si la crisantaspase recombinante est excrétée dans le lait maternel. En raison du risque de réactions indésirables graves chez les enfants/nourrissons allaités, il convient de conseiller aux mères de ne pas allaiter pendant le traitement par Enrylaze et jusqu'à deux semaines après la dernière dose.

Fertilité

Aucune donnée concernant l'effet de la crisantaspase recombinante sur la fertilité chez les humains n'est disponible. Dans une étude sur la fertilité et le développement embryonnaire initial chez le rat recevant de la crisantaspase issue d'*Erwinia chrysanthemi*, aucun effet n'a été observé sur la fertilité chez le mâle ou la femelle (marges d'exposition humaine < 1) (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Enrylaze a une influence mineure sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cette influence est déterminée selon les réactions indésirables pouvant survenir pendant le traitement (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Des réactions indésirables graves sont survenues chez 59 % des patients ayant reçu Enrylaze lors d'une étude clinique. Les réactions indésirables graves les plus fréquentes étaient la neutropénie fébrile (29 %), la fièvre (10 %), les vomissements (8 %), le sepsis (7 %), l'hypersensibilité au médicament (6 %), la nausée (6 %) et la pancréatite (5 %).

Les réactions indésirables les plus fréquentes étaient l'anémie (52 %), les vomissements (49 %), la thrombopénie (42 %), la neutropénie (41 %), la nausée (38 %), la neutropénie fébrile (32 %), la fatigue (32 %), la fièvre (32 %), l'appétit diminué (29 %), l'élévation des transaminases (29 %), la douleur abdominale (27 %), les globules blancs diminués (27 %), la céphalée (25 %), la diarrhée (22 %) et la numération des lymphocytes diminuée (20 %).

Liste tabulée des réactions indésirables

Les réactions indésirables rapportées lors d'études cliniques sont énumérées au tableau 1 par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences identifiées concernent des patients (n = 228) ayant reçu 6 doses d'Enrylaze, ainsi qu'un schéma de polychimiothérapie. Certaines réactions indésirables mentionnées ci-dessous, notamment les infections et celles résultant d'une suppression de la moelle osseuse, sont connues pour être associées aux schémas de polychimiothérapie et le rôle joué par Enrylaze dans ces réactions n'est pas clair. D'autres médicaments inclus dans le schéma peuvent avoir contribué à certains cas de réactions indésirables.

Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque catégorie de fréquence, les réactions indésirables sont classées de la plus grave à la moins grave.

Tableau 1 : réactions indésirables chez des patients recevant Enrylaze avec une polychimiothérapie (étude JZP458-201)

Classe de systèmes d'organes	Fréquence	Réaction indésirable
Infections et infestations	Fréquent	Sepsis
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent	Anémie, thrombopénie, neutropénie, neutropénie fébrile
Affections du système immunitaire	Très fréquent	Hypersensibilité médicamenteuse
	Fréquent	Réaction anaphylactique, hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Appétit diminué, hyperglycémie, hypoalbuminémie
	Fréquent	Hypertriglycéridémie, hypoglycémie, hyperammoniémie
Affections psychiatriques	Très fréquent	Anxiété
	Fréquent	Irritabilité
Affections du système nerveux	Très fréquent	Céphalée
	Fréquent	Sensation vertigineuse
	Peu fréquent	Thrombose du sinus sagittal supérieur

Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
	Peu fréquent	Thrombose de la veine jugulaire, thrombose veineuse profonde
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Vomissement, nausée, douleur abdominale, diarrhée
	Fréquent	Pancréatite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash maculopapuleux, prurit, rash, urticaire, rash érythémateux
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Très fréquent	Extrémités douloureuses
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent	Fatigue, fièvre
	Fréquent	Douleur au site d'injection, réaction au site d'injection
Investigations	Très fréquent	Transaminases augmentées, globules blancs diminués, numération des lymphocytes diminuée, poids diminué, bilirubine sanguine augmentée
	Fréquent	Créatinine sanguine augmentée, temps de céphaline activée allongé, fibrinogène sanguin diminué, antithrombine III diminuée
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Très fréquent	Contusion
	Fréquent	Réaction liée à la perfusion

Description de certains effets indésirables

Hypersensibilité

Les réactions d'hypersensibilité étaient les réactions indésirables rapportées lors de l'étude clinique sur Enrylaze. L'incidence d'hypersensibilité médicamenteuse était de 11 %, cette réaction ayant été sévère chez 8 % des patients. L'incidence de réaction anaphylactique était de 2 % ; cette réaction a été 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 % (voir rubrique 4.4).

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 pancréatite était de 7 % ; l'incidence des événements graves de pancréatite était de 5 % ; l'incidence de pancréatite mettant en jeu le pronostic vital était de 1 %. Un patient a développé un pseudokyste pancréatique après une pancréatite aiguë, qui a disparu sans séquelles. Dans l'étude JZP458-201, la fréquence des pancréatites ayant entraîné un arrêt du traitement était de 5 % (voir rubrique 4.4).

Adultes et autres populations particulières

Bien que le profil de sécurité des adultes de plus de 25 ans n'ait pas été étudié, certaines réactions indésirables, telles que l'hépatotoxicité, la thrombose et la pancréatite, ont été rapportées plus fréquemment chez les adultes atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë recevant d'autres asparaginases que chez les patients pédiatriques.

Immunogénicité

Une réactivité croisée, inexistante à faible, a été rapportée entre la crisantaspase et d'autres asparaginases issues d'*E. coli*.

À l'instar de toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. Les tests

d'immunogénicité sont fortement dépendants de la sensibilité et de la spécificité du test utilisé et peuvent être influencés par plusieurs facteurs tels que la méthodologie de test, la manipulation des échantillons, le moment du prélèvement, le traitement concomitant et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence d'anticorps anti-Enrylaze avec celle d'anticorps à d'autres médicaments peut être trompeuse.

L'analyse des patients recevant Enrylaze par injection intramusculaire (n = 167) ou perfusion intraveineuse (n = 61) a montré que 116 patients sur 228 (51 %) avaient des résultats confirmés positifs aux anticorps anti-médicaments (AAM) contre Enrylaze, dont 8 (7 %) étaient positifs aux AAM avant la dose 1.

Au total, 23 patients (20 %) présentant des AAM ont eu des réactions d'hypersensibilité, 6 d'entre eux (5 %) présentant des anticorps neutralisants. Parmi les patients négatifs aux AAM, 7 patients sur 112 (6 %) ont présenté une réaction d'hypersensibilité.

Pendant le traitement, 73 patients (63 %) sont devenus négatifs aux AAM au moins une fois.

Perfusion intraveineuse

- Au total, 34 patients (56 %) ont reçu des résultats positifs aux AAM.
- Un patient était positif aux AAM avant la dose 1.
- Trente-trois patients ont développé des AAM anti-Enrylaze après l'administration d'Enrylaze. Dix-huit d'entre eux ont ensuite reçu des résultats négatifs aux AAM au moins une fois pendant l'étude.
- Douze (35 %) ont présenté des réactions d'hypersensibilité pendant l'étude et deux d'entre eux avaient des anticorps neutralisants. Parmi les patients négatifs aux AAM, 4 patients sur 27 (15 %) ont présenté une réaction d'hypersensibilité.

Injection intramusculaire

- Au total, 82 patients (49 %) ont reçu des résultats positifs aux AAM.
- Sept patients étaient positifs aux AAM avant la dose 1.
- Soixante-quinze patients ont développé des AAM anti-Enrylaze après l'administration d'Enrylaze. Cinquante-cinq d'entre eux ont ensuite reçu des résultats négatifs aux AAM au moins une fois pendant l'étude.
- Onze patients (13 %) ont présenté des réactions d'hypersensibilité et quatre d'entre eux avaient des anticorps neutralisants. Parmi les patients négatifs aux AAM, 7 patients sur 85 (8 %) ont présenté une réaction d'hypersensibilité.

Il ne semble pas exister de corrélation entre la présence d'AAM et l'occurrence de réactions d'hypersensibilité. Les taux d'AAS n'étaient pas impactés chez les patients positifs aux AAM concernés, car ils ont maintenu des taux d'AAS $\geq 0,1$ U/mL à tous les jalons disponibles à 48 et 72 heures pendant le cycle 1. Aucun impact sur la pharmacocinétique d'Enrylaze n'a été observé et le statut AAM ne s'est pas révélé être un facteur significatif dans l'analyse de pharmacocinétique de population.

Population pédiatrique

La majorité des patients de l'étude JZP458-201 étaient des enfants âgés de moins de 18 ans (197/228, 86 %) et une comparaison de la fréquence et de la sévérité des réactions indésirables par rapport à d'autres groupes d'âge n'est donc pas appropriée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

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

aucun antidote spécifique. Le traitement est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Groupe pharmacothérapeutique : autres agents antinéoplasiques code ATC : L01XX02.

Mécanisme d'action

L'asparaginase est une enzyme qui catalyse la conversion de l'acide aminé L-asparagine en acide L-aspartique et ammoniac. L'effet pharmacologique d'Enrylaze repose sur la destruction des cellules leucémiques grâce à la déplétion de l'asparagine plasmatique. Les cellules leucémiques à faible expression d'asparagine synthétase ont une capacité réduite à synthétiser l'asparagine. Leur survie dépend donc d'une source exogène d'asparagine.

Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'Enrylaze ont été déterminées lors d'études cliniques ; une étude en ouvert, en deux parties, à plusieurs cohortes, multicentrique, à plusieurs agents chimiothérapeutiques a été menée auprès de 228 patients adultes et pédiatriques atteints d'une LLA ou d'un LLB ayant développé une hypersensibilité à des asparaginases à longue durée d'action issues d'*E. coli*. L'âge médian des patients était de 10 ans (fourchette de 1 à 25 ans).

Les traitements antérieurs par asparaginases à longue durée d'action issues d'*E. coli* englobaient la pégaspargase chez tous les patients, à l'exception d'un patient ayant reçu un autre type d'asparaginase issue d'*E. coli*. Dans l'étude JZP458-201, 190 patients (83 %) ont présenté une hypersensibilité (grade ≥ 3) à des asparaginases à longue durée d'action issues d'*E. coli*, 15 patients (7 %) une inactivation silencieuse et 23 patients (10 %) une réaction allergique avec inactivation. Le nombre de cycles d'Enrylaze reçus variait entre 1 et 15.

Les patients ont reçu 6 doses d'Enrylaze, par voie intramusculaire à 25 mg/m² ou 37,5 mg/m² trois fois par semaine (lundi/mercredi/vendredi), ou 25 mg/m² le lundi et le mercredi, puis 50 mg/m² le vendredi par perfusion intraveineuse ou par injection intramusculaire en remplacement pour chaque dose d'asparaginase issue d'*E. coli* restante dans le plan de traitement du patient.

La détermination de l'efficacité était basée sur la démonstration de l'obtention et du maintien d'un taux d'activité asparaginase sérique résiduelle (AASR) $\geq 0,1$ U/mL. Une activité asparaginase sérique minimale $\geq 0,1$ U/mL s'est avérée présenter une corrélation avec une déplétion de l'asparagine prédisant une efficacité clinique (voir rubrique 5.2).

Les taux d'AASR observés pendant les études cliniques pour les schémas posologiques indiqués sont présentés au tableau 2.

Tableau 2 : taux d'AASR observés $\geq 0,1$ U/mL pendant les études cliniques

Jalon	Intramusculaire 25 (LM)/ 50 (V) mg/m ²	Intraveineuse 25 (LM)/ 50 (V) mg/m ²
Dernières 48 heures	95,9 % [90,4 % ; 100,0 %]	89,8 % [82,1 % ; 97,5 %]
Dernières 72 heures	89,8 % [81,3 % ; 98,3 %]	40,0 % [26,4 % ; 53,6 %]

LM = lundi, mercredi

LMV = lundi, mercredi, vendredi

Les autres schémas posologiques recommandés sont basés sur l'interpolation de la pharmacocinétique et les taux de réponse observés avec des posologies étudiées très similaires.

Population pédiatrique

Aucune différence cliniquement significative n'est attendue en termes de probabilité d'obtention d'un taux d'AAS thérapeutique $\geq 0,1$ U/mL en fonction de l'âge (de 1 mois à 39 ans) après les schémas posologiques proposés en fonction de la surface corporelle (SC).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique d'Enrylaze a été déterminée en fonction de l'AAS. Les patients ont reçu 6 doses d'Enrylaze à diverses posologies par voie intramusculaire le lundi, le mercredi et le vendredi ou 25 mg/m² par voie intramusculaire ou intraveineuse le lundi et le mercredi et 50 mg/m² le vendredi en remplacement pour chaque dose d'asparaginase à longue durée d'action issue d'*E. coli* restante dans le plan de traitement initial. L'AAS maximale de la crisantaspase recombinante (C_{\max}) et l'aire sous la courbe (ASC) AAS/temps augmentent approximativement proportionnellement sur une fourchette de doses comprise entre 12,5 et 50 mg/m². L'AAS minimale à 48 heures ($C_{\min,48}$) et à 72 heures ($C_{\min,72}$) après la dernière dose de crisantaspase recombinante sont résumées au tableau 3.

Tableau 3 : paramètres pharmacocinétiques d'Enrylaze sur la base de l'AAS

Paramètres PK ^a	Moyenne (IC à 95 %) après la dernière dose			
	25/25/50 mg/m ² Lundi, mercredi, vendredi		25/25/50 mg/m ² Lundi, mercredi, vendredi	
	Voie intramusculaire		Voie intraveineuse	
$C_{\min,48}$ (U/mL)	N = 49	0,66 (0,54 – 0,77)	N = 59	0,25 (0,20 – 0,29)
$C_{\min,72}$ (U/mL)	N = 49	0,47 (0,35 – 0,59)	N = 50	0,10 (0,07 – 0,13)

^a : $C_{\min,48}$: l'AAS minimale 48 heures après la dernière dose à 25 mg/m² du cycle 1 ; $C_{\min,72}$: l'AAS minimale 72 heures après la dernière dose à 50 mg/m² du cycle 1.

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 intraveineuse, le volume de distribution moyen géométrique (%CV) de la crisantaspase recombinante est de 1,75 L/m² (14 %).

Biotransformation

La crisantaspase recombinante devrait être métabolisée en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination

Après administration intraveineuse, la clairance moyenne géométrique (%CV) de la crisantaspase recombinante est de 0,14 L/heure/m² (20 %).

La demi-vie moyenne géométrique (%CV) est de 8,6 heures (13 %) après administration intraveineuse et de 18,8 heures (11 %) après administration intramusculaire.

Populations particulières

Atteinte de la fonction rénale ou déficience hépatique

Aucune étude spécifique n'a été effectuée sur l'utilisation d'Enrylaze en cas d'atteinte de la fonction

rénale ou de déficience hépatique.

Pendant le traitement, une adaptation posologique n'est pas requise chez les patients dont la bilirubine totale est ≤ 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) ; il existe des données limitées concernant Enrylaze chez les patients dont la bilirubine totale correspond à > 3 fois à ≤ 10 fois la LSN.

Aucune adaptation posologique n'est requise chez les patients présentant une déficience hépatique légère ou modérée préexistante (bilirubine totale > 1 à 3 fois la LSN ou ASAT supérieure à la LSN). Il n'existe pas suffisamment de données pour les patients présentant une déficience hépatique sévère pour formuler une recommandation posologique. Il n'existe pas suffisamment de données pour les patients présentant une atteinte légère, modérée ou sévère de la fonction rénale pour formuler une recommandation posologique.

Âge, poids, surface corporelle et sexe

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans la pharmacocinétique d'Enrylaze en fonction du poids (de 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 influence la constante du taux d'absorption, les sujets plus jeunes présentant une valeur constante du taux d'absorption plus élevée, ce qui entraîne un T_{max} plus rapide.

Race

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

Anticorps neutralisants

À l'instar d'autres préparations contenant de l'asparaginase, le développement d'anticorps neutralisants spécifiques a été identifié en cas d'administration répétée.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans une étude, la crisantaspase recombinante a été administrée par voie intraveineuse à des groupes de rats pendant un maximum de 14 jours consécutifs. Des effets indésirables, typiques de l'asparaginase, ont été observés chez des animaux naïfs de tout traitement à des expositions 3,6 fois supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme.

Aucune étude de carcinogénicité, de mutagénicité ou de toxicité pour la reproduction n'a été menée avec Enrylaze.

Dans des études sur le développement embryofœtal chez le rat et le lapin, la L-asparaginase issue d'*Erwinia chrysanthemi* a entraîné une toxicité maternelle, une augmentation des résorptions, des pertes après implantation, une toxicité embryofœtale et/ou des anomalies macroscopiques à des expositions inférieures à celles observées cliniquement (marges d'exposition < 1).

Dans des études de fertilité et de développement pré- et post-natal chez le rat portant sur la L-asparaginase issue d'*Erwinia chrysanthemi*, aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement n'a été constaté, mais les expositions étaient inférieures à celles observées cliniquement (marges d'exposition < 1).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Tréhalose dihydraté
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)
Hydrogénophosphate de sodium
Dihydrogénophosphate de sodium monohydraté
Polysorbate 80
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, sauf ceux mentionnés à la rubrique 6.6. Cela inclut la perfusion d'autres médicaments à l'aide de la même ligne de perfusion qu'Enrylaze.

6.3 Durée de conservation

Flacon intact

3 ans.

Données de stabilité en cours d'utilisation

D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode d'ouverture/de dilution n'exclue le risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

Préparation intramusculaire

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation des préparations intramusculaires dans une seringue en polypropylène a été démontrée jusqu'à 8 heures à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Préparation intraveineuse

La stabilité physique et chimique en cours d'utilisation des préparations intraveineuses a été démontrée jusqu'à 12 heures à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Les durées de conservation sont calculées depuis l'extraction du volume requis des flacons intacts. La durée de conservation dans une poche à perfusion à revêtement interne en polyéthylène inclut la durée d'administration de 2 heures (voir rubrique 6.6).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) à la verticale.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon de 2 mL en verre borosilicate transparent de type 1, fermé avec un bouchon en caoutchouc halobutyle, un opercule en aluminium et un capuchon en plastique violet.

Présentation : 3 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Précautions

La compatibilité a été démontrée avec les matériaux suivants. Aucun autre matériau n'a été étudié.

- Seringues en polypropylène
- Kits de perfusion intraveineuse en PVC, polyoléfine, polyamide et éthylène-acétate de vinyle

Instructions de préparation

- Déterminer la posologie et le nombre de flacons d'Enrylaze en fonction de la SC du patient comme indiqué à la rubrique 4.2. Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir une dose complète.
- Sortir du réfrigérateur le nombre approprié de flacons d'Enrylaze.
 - Ne pas agiter les flacons.
 - Chaque flacon doit être inspecté pour détecter la présence de particules. Si des particules sont observées et/ou si le liquide contenu dans le flacon n'est pas limpide, ne pas utiliser le flacon.
- Prélever le volume requis d'Enrylaze dans une seringue.

Étapes suivantes pour la préparation de la perfusion intraveineuse

- La dose préparée d'Enrylaze dans la seringue doit être de nouveau diluée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %).
- La dose préparée pour la perfusion intraveineuse doit être un liquide limpide sans particules visibles.
 - Si des particules sont observées dans la dose préparée, ne pas utiliser la solution.
 - Le début de la période de conservation mentionnée est l'extraction du volume requis du flacon (voir rubrique 6.3).
 - La période de conservation de 12 ou 24 heures inclut la durée de perfusion recommandée de 2 heures.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1747/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

AGC Biologics, Inc. (nom légal CMC Biologics, Inc.)
Vandtaarnsvej 83B Soeborg
Copenhagen DK-2860
Danemark

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

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

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Enrylaze 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion
crisantaspase recombinante

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 0,5 mL de solution de 10 mg de crisantaspase recombinante.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Tréhalose dihydraté, chlorure de sodium, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH),
hydrogénophosphate de sodium, dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, polysorbate 80 et
eau pour préparations injectables.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable/pour perfusion
3 flacons

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse ou intramusculaire.
Ne pas secouer.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

Ne pas congeler.

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

À conserver en position verticale.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

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

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/23/1747/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Enrylaze 10 mg/0,5 mL, injection/perfusion
crisantaspase recombinante
IV ou IM **IV/IM**

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Enrylaze 10 mg/0,5 mL, solution injectable/pour perfusion crisantaspase recombinante

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ? :

1. Qu'est-ce qu'Enrylaze et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Enrylaze
3. Comment Enrylaze est administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enrylaze
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Enrylaze et dans quels cas est-il utilisé

Enrylaze contient la substance active crisantaspase recombinante. Il s'agit d'un médicament utilisé avec d'autres médicaments pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et le lymphome lymphoblastique (LLB). Enrylaze peut être administré à des patients âgés d'un mois ou plus. Enrylaze contient une protéine fabriquée en laboratoire par la technologie de l'ADN recombinant. Cette protéine agit en diminuant la quantité d'une protéine appelée asparagine. Cette protéine est nécessaire à la survie des cellules cancéreuses de la LLA et du LLB.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Enrylaze

Vous ne devez pas recevoir Enrylaze :

- si vous avez une réaction allergique sévère à Enrylaze.
- si vous avez une réaction allergique à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous avez actuellement une pancréatite sévère (inflammation du pancréas).
- si vous avez eu une pancréatite sévère après avoir reçu un traitement par asparaginase.
- si vous avez présenté des caillots sanguins graves après un traitement par asparaginase.
- si vous avez présenté des saignements graves après un traitement par asparaginase.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de recevoir Enrylaze.

Les problèmes suivants peuvent survenir pendant le traitement par Enrylaze :

- réactions allergiques graves mettant en jeu le pronostic vital. Le personnel hospitalier veillera à être prêt à intervenir en cas de toute réaction allergique pouvant survenir pendant le traitement.

- inflammation du pancréas. Une gêne ou une douleur dans la région du ventre ou du dos peut être un signe de pancréatite et doit être immédiatement signalée à votre médecin.
- changements dans la capacité de votre organisme à gérer votre taux de glucose dans le sang. Votre médecin doit contrôler votre glycémie (taux de glucose dans le sang) pendant le traitement et vous prescrire de l'insuline si nécessaire.
- caillots sanguins ou saignements inhabituels. Si l'un de ces événements survient, le médecin interrompra le traitement jusqu'à sa résolution.
- problèmes de foie. Votre médecin vous surveillera pour identifier tout problème de foie éventuel et vous traiter en conséquence.
- toxicité du système nerveux central, notamment convulsions et troubles de la fonction neurologique. En outre, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (caractérisé par des maux de tête, une confusion mentale, des convulsions et une perte de la vision) peut nécessiter des médicaments diminuant la pression artérielle et, en cas de convulsions, un traitement par des médicaments antiépileptiques.

Surveillance pendant le traitement par Enrylaze

Pendant et après le traitement par Enrylaze, on surveillera :

- si vous avez des réactions allergiques,
- le fonctionnement de votre pancréas et de votre foie,
- votre glycémie (taux de glucose dans le sang).

Autres médicaments et Enrylaze

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. En particulier, informez votre médecin ou pharmacien si vous avez reçu ou recevez ce qui suit :

- méthotrexate ou cytarabine, utilisés dans le traitement du cancer. L'utilisation de ces médicaments juste avant Enrylaze peut augmenter leur effet.
- vincristine, utilisée dans le traitement du cancer. L'utilisation de vincristine avec Enrylaze peut augmenter la toxicité de la vincristine.
- glucocorticoïdes, utilisés comme anti-inflammatoires. L'utilisation de ces médicaments juste avant Enrylaze peut augmenter la formation de caillots sanguins.

Grossesse

Enrylaze ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, et les femmes doivent s'assurer qu'elles ne sont pas enceintes avant de commencer le traitement. Si vous êtes enceinte, ou si vous pensez être enceinte, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Allaitement

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement et pendant deux semaines après le traitement par Enrylaze, en raison d'un risque pour l'enfant allaité.

Planification familiale

Les hommes comme les femmes doivent utiliser une forme de contraception et éviter de concevoir un enfant pendant le traitement par Enrylaze et pendant 3 mois après la dernière dose d'Enrylaze. Les contraceptifs hormonaux ne sont pas recommandés chez la femme traitée par Enrylaze.

Les femmes doivent passer un test de grossesse avant de commencer le traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Enrylaze peut vous donner des nausées et des maux de tête. Cela peut impacter votre capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines.

Enrylaze contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment Enrylaze est administré

Votre médecin déterminera la dose que vous recevrez et choisira si elle vous sera administrée par perfusion dans une veine ou injection dans un muscle. Il pourra également vous donner d'autres médicaments avant l'administration du traitement par Enrylaze, comme du paracétamol et un antagoniste du H1 et H2.

La dose et son mode d'administration peuvent varier en fonction de votre maladie, de votre surface corporelle et de votre réponse au traitement.

Si vous recevez Enrylaze dans une veine, cela prendra 2 heures. Si vous recevez Enrylaze dans un muscle, plusieurs sites d'injection pourront être utilisés.

Si vous pensez avoir reçu plus d'Enrylaze que vous n'auriez dû

Si vous avez des inquiétudes, contactez immédiatement votre médecin ou tout professionnel de santé.

Si vous pensez avoir oublié une dose d'Enrylaze

Si vous avez des inquiétudes, contactez immédiatement votre médecin ou tout professionnel de santé.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités par Enrylaze.

Effets indésirables graves

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez :

Des symptômes de réaction allergique grave, notamment gonflement du visage, difficulté respiratoire, symptômes de type rhume des foins, rash (éruption cutanée), frissons, respiration sifflante, bouffée congestive, vomissement ou pression artérielle élevée ou basse. Dans des cas graves, une anaphylaxie est également possible (une réaction allergique sévère soudaine accompagnée de difficultés respiratoires, d'un gonflement, d'étourdissements, de pulsations cardiaques rapides, de sueur et d'une perte de connaissance).

Des symptômes de caillots sanguins, notamment dans les vaisseaux sanguins des poumons, qui pourraient se présenter sous la forme d'une difficulté respiratoire, d'une douleur thoracique ou d'une toux avec du sang, et dans les vaisseaux sanguins du cerveau, qui pourraient s'accompagner de symptômes comme la faiblesse/l'engourdissement, des convulsions, des troubles du langage ou des maux de tête sévères.

Des symptômes de pancréatite, notamment des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements, des douleurs dorsales ou une perte d'appétit.

Autres effets indésirables

Si vous ressentez l'un des symptômes suivants, parlez-en à votre médecin :

Effets indésirables **très fréquents** (peuvent toucher plus d'une personne sur 10) :

- réaction allergique, y compris rash (éruption cutanée), démangeaisons et éruption urticarienne
- infections
- faible taux de globules rouges (anémie)
- faible taux de plaquettes (thrombopénie)
- faible taux de globules blancs (globules blancs diminués)
- faible taux de neutrophiles, un type de globule blanc qui combat l'infection (neutropénie)
- faible taux de globules blancs (neutrophiles) avec de la fièvre due à l'infection (neutropénie fébrile)
- faible taux de lymphocytes, un type de globule blanc qui combat l'infection (numération des

- lymphocytes diminuée)
- douleur au ventre (douleur abdominale)
- diarrhée
- malaise (nausée)
- vomissement
- fatigue
- fièvre (pyrexie)
- glycémie (taux de glucose dans le sang) élevée (hyperglycémie)
- douleur dans les membres (extrémités douloureuses)
- perte de poids (poids diminué)
- maux de tête
- appétit diminué
- test hépatique anormal (transaminases augmentées, bilirubine sanguine augmentée)
- baisse du taux d'albumine (une protéine sanguine) (hypoalbuminémie)
- anxiété
- bleus (contusion)

Effets indésirables **fréquents** (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 10) :

- intoxication sanguine (septicémie)
- réaction allergique sévère et soudaine avec difficultés à respirer, gonflement, étourdissement, pulsations cardiaques rapides, sueurs et perte de connaissance (réaction anaphylactique)
- éruption cutanée caractérisée par des taches lisses et colorées (macules) et des boutons saillants et rouges (papules) (rash maculopapuleux)
- éruption cutanée avec rougeur et inflammation (rash érythémateux)
- éruption urticarienne (urticaire)
- démangeaison de la peau (prurit)
- inflammation du pancréas (pancréatite)
- douleur au site d'injection
- réaction au site d'injection
- réactions liées à la perfusion
- taux du facteur de coagulation anormal (temps de céphaline activée allongé, antithrombine III diminuée, fibrinogène sanguin diminué)
- fonction rénale anormale (créatinine sanguine augmentée)
- glycémie (taux de glucose dans le sang) basse (hypoglycémie)
- pression artérielle basse (hypotension)
- caillots sanguins, y compris dans les vaisseaux sanguins des poumons et du cerveau
- irritabilité
- étourdissements

Effets indésirables **peu fréquents** (peuvent toucher jusqu'à une personne sur 100)

- caillot sanguin dans une veine principale du cerveau (thrombose du sinus sagittal supérieur)
- caillot sanguin dans une veine du cou (thrombose de la veine jugulaire)
- caillot sanguin dans une veine des extrémités (thrombose veineuse profonde)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Enrylaze

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver les flacons non ouverts au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) en position verticale. Ne pas congeler. Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après avoir préparé une dose dans une seringue, Enrylaze peut être conservé jusqu'à 8 heures à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Après dilution dans une poche pour perfusion intraveineuse, Enrylaze peut être conservé jusqu'à 12 heures à température ambiante (entre 15 °C et 25 °C) ou 24 heures au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). La durée de conservation commence lorsque la solution est extraite des flacons intacts.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez des particules dans la solution.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Enrylaze

- La substance active est la crisantaspase recombinante. Chaque flacon contient 10 mg de crisantaspase recombinante dans 0,5 mL de solution.
- Les autres composants sont le tréhalose dihydraté, le chlorure de sodium (voir rubrique 2 « Enrylaze contient du sodium »), l'hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), l'hydrogénophosphate de sodium, le dihydrogénophosphate de sodium monohydraté, le polysorbate 80 et l'eau pour préparations injectables.

Comment se présente Enrylaze et contenu de l'emballage extérieur

Enrylaze est une solution injectable/pour perfusion transparente à jaune pâle, exempte de particules.

Une boîte contient 3 flacons en verre, contenant chacun 0,5 mL de solution injectable/pour perfusion.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd
5th Floor
Waterloo Exchange
Waterloo Road
Dublin 4
D04 E5W7
Irlande
Tél. : +353 1 968 1631
E-mail : medinfo-int@jazzpharma.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.