

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, den Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Rubrik «Unerwünschte Wirkungen».

ENRYLAZE®

Zusammensetzung

Wirkstoffe

Crisantaspase*

Die Aminosäuresequenz ist identisch mit der nativen L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi* (auch als Crisantaspase bekannt).

* Rekombinante *Erwinia chrysanthemi* L-Asparaginase, hergestellt in *Pseudomonas fluorescens* mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Hilfsstoffe

Trehalose-Dihydrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid (zur pH Einstellung)

Wasserfreies Natriumphosphat (dibasisch)

Natriumphosphat-Monohydrat (monobasisch)

Polysorbat 80

Wasser für Injektionszwecke

Enthält ca. 1mg Natrium pro Durchstechflasche.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Injektionslösung.

Klare bis schillernde, farblose bis leicht gelbe Lösung.

Eine Durchstechflasche enthält 0,5 ml Lösung mit 10 mg rekombinanter Crisantaspase.

Enrylaze ist zur intramuskulären Injektion bestimmt.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Enrylaze ist als Bestandteil einer chemotherapeutischen Kombinationstherapie zur Behandlung bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) und lymphoblastischem Lymphom (LBL) bei erwachsenen und pädiatrischen Patienten angezeigt, die eine Überempfindlichkeit gegenüber aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase entwickelt haben.

Enrylaze ist bei Patienten im Alter ab einem Jahr angezeigt.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Es wird empfohlen, dass Enrylaze nur von Ärzten und anderen medizinischen Fachpersonen verschrieben und verabreicht wird, die mit der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln vertraut sind. Es sollte nur in einem Krankenhaus verabreicht werden, in dem geeignete Ausrüstungen für Wiederbelebungsmaßnahmen vorhanden sind. Die Patienten sollten während der gesamten Dauer der Anwendung engmaschig überwacht und sorgfältig auf unerwünschte Wirkungen hin beobachtet werden (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Enrylaze wird in der Regel im Rahmen von Chemotherapie-Kombinationstherapien zusammen mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln verabreicht (siehe "Interaktionen").

Die empfohlene Dosis von Enrylaze beträgt:

Alle 48 Stunden:

- 25 mg/m² verabreicht intramuskulär alle 48 Stunden;

Montag/Mittwoch/Freitag:

- 25 mg/m² intramuskulär montags und mittwochs morgens, und 50 mg/m² intramuskulär freitags nachmittags 52 bis 56 Stunden nach der letzten Dosis von Mittwochmorgen (z.B. 08:00 am Montag und Mittwoch, und am Freitag von 12:00 Uhr bis 16:00 Uhr)

Empfohlene Prämedikation

Es sollte erwogen werden, Patienten 30-60 Minuten vor der Verabreichung von Enrylaze mit Paracetamol, einem H-1-Rezeptorblocker (z.B. Diphenhydramin) und einem H-2-Rezeptorblocker (z.B. Famotidin) zu behandeln, um das Risiko und den Schweregrad von Überempfindlichkeitsreaktionen zu verringern (siehe "Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen").

Die Enrylaze-Dosis wird in mg/m² und nicht in Einheiten/m² verabreicht, wie dies bei anderen Asparaginase-Präparaten der Fall ist.

Um die Rückverfolgbarkeit von biotechnologisch hergestellten Arzneimitteln sicherzustellen, wird empfohlen, bei jeder Behandlung den Handelsnamen und die Chargennummer zu dokumentieren.

Wenn eine unerwünschte Wirkung auftritt, ändern Sie die Behandlung gemäss der folgenden Tabelle 1.

Tabelle 1: Dosisänderungen

Unerwünschte Wirkungen	Schweregrad*	Massnahme
Überempfindlichkeitsreaktionen [siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“]	Grad 2	<ul style="list-style-type: none"> • Symptome behandeln.
	Grad 3 bis 4	<ul style="list-style-type: none"> • Enrylaze dauerhaft absetzen.
Pankreatitis [siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“]	Grad 2 bis 4	<ul style="list-style-type: none"> • Enrylaze bei Erhöhungen der Lipase oder Amylase > 2-fache des ULN** oder bei symptomatischer Pankreatitis aussetzen. • Behandlung wieder aufnehmen, wenn Lipase und Amylase < 1,5-fache des ULN betragen und die Symptome abgeklungen sind. • Enrylaze dauerhaft absetzen, wenn eine klinische nekrotisierende oder hämorrhagische Pankreatitis bestätigt wird.
Thrombose [siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“]	Unkomplizierte Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Enrylaze aussetzen. • Mit einer geeigneten antithrombotischen Therapie behandeln. • Nach Abklingen der Symptome ist die Wiederaufnahme der Behandlung mit Enrylaze zu erwägen, bei fortgesetzter antithrombotischer Therapie.
	Schwere oder lebensbedrohliche Thrombose	<ul style="list-style-type: none"> • Enrylaze dauerhaft absetzen. • Mit einer geeigneten antithrombotischen Therapie behandeln.
Haemorrhagie [siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“]	Grad 3 bis 4	<ul style="list-style-type: none"> • Enrylaze aussetzen. • Auf Koagulopathie abklären und bei Bedarf die Substitution von Gerinnungsfaktoren erwägen. • Enrylaze mit der nächsten geplanten Dosis wieder aufnehmen, wenn die Blutung kontrolliert ist.
Hepatotoxizität [siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“]	Gesamtbilirubin > 3-fach bis ≤ 10-fach dem ULN	<ul style="list-style-type: none"> • Enrylaze so lange aussetzen, bis der Gesamtbilirubinspiegel auf das 1,5-fache des ULN gesunken ist.

	Gesamtbilirubin > 10-fach dem ULN	• Enrylaze absetzen und die verpassten Dosen nicht nachholen.
--	--------------------------------------	---

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

** Upper Limit of Normal

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei einem Gesamtbilirubinwert, der mehr als das 3-fache und höchstens das 10-fache der oberen Normgrenze (ULN) beträgt, wird Enrylaze ausgesetzt; die Behandlung kann fortgesetzt werden, sobald sich der Wert normalisiert hat. In schweren Fällen (Gesamtbilirubinwert von mehr als das 10-fache der ULN) sollte die Behandlung beendet und nicht wieder aufgenommen werden (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen ist keine Dosisanpassung erforderlich. Begleitmedikationen, einschliesslich Chemotherapie, kann die Nierenfunktionsstörungen verschlimmern.

Ältere Patienten

Es nahmen keine älteren Patienten (>65 Jahre) an der klinischen Studie teil, daher kann für diese Patientengruppe keine Dosisempfehlung gegeben werden.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Die verfügbaren Daten sind unter „Eigenschaften/Wirkungen“ und „Kinder und Jugendliche“ zu entnehmen.

Der jüngste Patient in der klinischen Studie war 1 Jahr alt.

Art der Anwendung

Enrylaze ist zur intramuskulären (i.m.) Anwendung.

Das Volumen von Enrylaze pro Injektionsstelle ist auf 2 ml zu begrenzen. Falls das zu verabreichende Volumen grösser als 2 ml ist, sind mehrere Injektionsstellen zu verwenden.

Kontraindikationen

- Schwere Überempfindlichkeitsreaktionen gegen den Wirkstoff
- Überempfindlichkeit gegenüber einen der im Abschnitt „Zusammensetzung“ genannten Hilfsstoffe
- Schwere Pankreatitis
- Vorgeschichte mit schwerer Pankreatitis unter einer früheren Asparaginase-Therapie

- Schwere Thrombose unter einer früheren Asparaginase-Therapie
- Schwere Blutungsereignisse unter einer früheren Asparaginase-Therapie
- Schwere Leberfunktionsstörung

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Überempfindlichkeitsreaktionen

Bei Patienten ist es im Rahmen von klinischen Studien nach der Anwendung von Enrylaze zu Überempfindlichkeitsreaktionen von Grad 3 und 4 gekommen (siehe „Kontraindikationen“ und „Unerwünschte Wirkungen“).

Wegen des Risikos von schweren allergischen Reaktionen ist Enrylaze in einem Umfeld zu verabreichen, in dem Ausrüstung zur Wiederbelebung und andere zur Behandlung einer Anaphylaxie benötigten Substanzen vorhanden sind. Bei Patienten mit schweren Überempfindlichkeitsreaktionen ist Enrylaze abzusetzen (siehe „Kontraindikationen“).

Pankreatitis

Bei Patienten, die in klinischen Studien mit Enrylaze behandelt wurden, wurde über Pankreatitis berichtet (siehe „Unerwünschte Wirkungen“).

Patienten mit Symptomen im Sinne einer Pankreatitis sind abzuklären, um eine Diagnose zu stellen. Enrylaze ist bei Patienten mit schwerer oder hämorrhagischer Pankreatitis abzusetzen. Bei Erhöhungen der Lipase oder Amylase um mehr als das 2-fache des ULN oder bei symptomatischer Pankreatitis ist auf Enrylaze bis zum Abklingen des ULN und der Symptome zu verzichten. Nach dem Abklingen einer asymptomatischen Pankreatitis kann die Behandlung mit Enrylaze wieder aufgenommen werden.

Hyperglykämie

Bei Patienten, die in klinischen Studien Enrylaze erhalten haben, wurde über Fälle von Hyperglykämie berichtet (siehe „Unerwünschte Wirkungen“). Zu Beginn und in regelmässigen Abständen während der Behandlung sind die Blutzuckerwerte der Patienten zu kontrollieren. Gegebenenfalls ist bei Patienten mit einer Hyperglykämie eine Insulintherapie zu verabreichen.

Thrombosen

Unter L-Asparaginase-Therapien wurde über Thrombosen wie eine sagittale Sinusthrombose und Lungenembolie berichtet. Im Fall einer Thrombose ist die Behandlung mit Enrylaze auszusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind; danach kann die Behandlung mit Enrylaze wieder aufgenommen werden.

Hämorrhagien

Unter L-Asparaginase-Therapien wurde über Blutungsereignisse berichtet. Im Fall eines Blutungsereignisses ist die Behandlung mit Enrylaze auszusetzen, bis die Symptome abgeklungen sind; danach kann die Behandlung mit Enrylaze wieder aufgenommen werden.

Hepatotoxizität, einschliesslich hepatischer veno-okklusiver Erkrankung (VOD)

Hepatotoxizität, einschliesslich schwerer, lebensbedrohlicher und potenziell tödlicher Fälle von hepatischer veno-okklusiver Erkrankung (VOD), wurde bei Patienten beobachtet, die mit Produkten der Asparaginase-Klasse in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie behandelt wurden, auch während der Induktionsphase einer mehrphasigen Chemotherapie (siehe «Unerwünschte Wirkungen»). Verabreichen Sie Enrylaze nicht an Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (siehe «Kontraindikationen»).

Informieren Sie die Patienten über die Anzeichen und Symptome einer Hepatotoxizität. Bilirubin und Transaminasen sollen vor jedem Zyklus mit Enrylaze und mindestens einmal wöchentlich während der Behandlungszyklen, die Enrylaze enthalten, bis vier Wochen nach der letzten Dosis von Enrylaze bestimmt werden.

Überwachen Sie den Patienten häufig auf Anzeichen und Symptome einer hepatischen VOD, die eine schnelle Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention mit Aszites, Hepatomegalie (die schmerzhaft sein kann) und einen schnellen Anstieg des Bilirubins umfassen können. Bei Patienten, die nach der Verabreichung von Enrylaze anormale Lebertests entwickeln, wird eine häufigere Überwachung auf Lebertest-Anomalien und klinische Anzeichen und Symptome einer VOD empfohlen. Im Falle einer schweren Lebertoxizität, einschliesslich VOD, ist die Behandlung mit Enrylaze abubrechen und eine unterstützende Behandlung durchzuführen (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Neurotoxizität

Toxizität für das zentrale Nervensystem (ZNS), einschliesslich Enzephalopathie, Krampfanfälle und ZNS-Depression sowie posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES), kann während der Behandlung mit jeder Asparaginase-Therapie auftreten.

PRES kann selten während der Behandlung mit Asparaginase auftreten. Dieses Syndrom ist in der Magnetresonanztomographie (MRT) durch reversible (einige Tage bis Monate) Läsionen/Ödeme, vor allem im hinteren Bereich des Gehirns, gekennzeichnet. Zu den Symptomen der PRES gehören im Wesentlichen erhöhter Blutdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Veränderungen des Geisteszustands und akute Sehstörungen (vor allem kortikale Blindheit oder homonyme Hemianopsie).

Es ist unklar, ob das PRES durch Asparaginase, eine Begleittherapie oder die Grunderkrankungen

verursacht wird. Das PRES wird symptomatisch behandelt, einschliesslich Massnahmen zur Behandlung etwaiger Anfälle. Das Absetzen oder die Dosisreduktion von gleichzeitig verabreichten immunsuppressiven Arzneimitteln kann erforderlich sein. Es sollte Rat von einem Experten eingeholt werden.

Immunsuppression und Infektionen

Tierexperimentelle Daten haben gezeigt, dass eine Asparaginase-Therapie zu einer Immunsuppression führen kann; daher sollte dies beim Menschen berücksichtigt werden, da Asparaginase routinemässig zusammen mit anderen Immunsuppressiva angewendet wird.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Interaktionen

Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt; Enrylaze ist daher vor der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln zu mischen.

Schwangerschaft, Stillzeit

Gebärfähige Frauen / Verhütung bei Männern und Frauen

Männer und Frauen sollten während der Behandlung und für mindestens 3 Monate nach dem Absetzen Verhütungsmassnahmen anwenden. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen oralen Kontrazeptiva und Enrylaze nicht ausgeschlossen werden kann, müssen gebärfähige/zeugungsfähige Patienten während der Behandlung nicht-hormonelle Verhütungsmassnahmen anwenden.

Schwangerschaft

Über die Anwendung von rekombinantem Crisantaspase bei schwangeren Frauen liegen keine Daten vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktions- und Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe „Präklinische Daten“).

Die Anwendung von Enrylaze während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Falls eine Patientin schwanger wird, während sie Enrylaze erhält, ist die Frau auf die potenzielle Gefahr für den Fötus hinzuweisen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob rekombinante Crisantaspase in die menschliche Muttermilch übergeht. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende unerwünschte Reaktionen beim Stillen von Säuglingen

sollte Müttern geraten werden, während der Behandlung mit Enrylaze und für einen Zeitraum von einer Woche nach der letzten Dosis nicht zu stillen.

Fertilität

Es liegen keine Daten über die Wirkung von rekombinanter Crisantaspase auf die Fertilität beim Menschen vor. In einer Studie zur Fertilität und frühen embryonalen Entwicklung bei Ratten mit Asparaginase *Erwinia-chrysanthemi* konnte keine Auswirkung auf die Fertilität nachgewiesen werden, auch wenn bei Männchen unter allen Dosen eine reduzierte Spermienzahl beobachtet wurde (siehe „Präklinische Daten“).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Basierend auf den unerwünschten Reaktionen hat Enrylaze einen geringen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen (siehe „Unerwünschte Wirkungen“).

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 59 % der Patienten auf, die Enrylaze erhielten. Die häufigsten schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen waren febrile Neutropenie, Fieber, Erbrechen, Übelkeit und Überempfindlichkeit gegen das Arzneimittel.

Die häufigsten unerwünschten Wirkungen waren Anämie, Erbrechen, Thrombozytopenie, Neutropenie, Übelkeit, febrile Neutropenie, Ermüdung, Fieber, verminderter Appetit, erhöhte Transaminasen, Abdominalschmerzen, erniedrigte Leukozytenzahl, Kopfschmerzen, Diarrhoe, verminderte Lymphozytenzahl.

Liste der unerwünschten Wirkungen

Die Sicherheit von Enrylaze wurde in der Studie JZP458-201 untersucht, einer unverblindeten, zweiteiligen, multizentrischen Studie mit mehreren Kohorten und einer chemotherapeutischen Kombinationstherapie, in der 228 Patienten mit ALL oder LBL behandelt wurden, die eine Überempfindlichkeit gegenüber lang wirksamer aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase entwickelt hatten. In der Studie wurden alle Grade an unerwünschten Ereignissen prospektiv und systematisch erfasst. Die Patienten erhielten 6 Dosen von Enrylaze, entweder als intravenöse Infusion oder als intramuskuläre Injektion als Ersatz für jede einzelne Dosis aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase, die im jeweiligen Behandlungsplan der Patienten noch verblieben war.

Bestimmte nachfolgend aufgeführte UAW (Tabelle 2), beispielsweise Wirkungen in Folge einer Knochenmarksuppression und Infektionen, treten bekannterweise in Verbindung mit chemotherapeutischen Kombinationstherapien auf, und die Beteiligung von Enrylaze ist nicht klar. In

einzelnen Fällen unerwünschter Wirkungen könnten andere Arzneimittel des Behandlungsschemas dazu beigetragen haben.

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$); sehr selten ($< 1/10'000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 2: Unerwünschte Wirkungen bei Patienten, die Enrylaze innerhalb einer chemotherapeutischen Kombinationstherapie erhielten (Studie JZP458-201) und aus Post-Marketing Beobachtungen

Systemorganklasse	Häufigkeit	UAW
Infektionen und Infestationen	Häufig	Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Sehr häufig	Anämie* (52%), febrile Neutropenie (32%), Neutropenie* (41%), Thrombozytopenie* (42%)
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig	Überempfindlichkeit auf das Arzneimittel (11%)
	Häufig	Anaphylaktische Reaktion
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verminderter Appetit (29%), Hyperglykämie (17%), Hypoalbuminämie (11%)
	Häufig	Hypertriglyzeridämie, Hypoglykämie, Hyperammonämie
Psychiatrische Erkrankungen	Sehr häufig	Angst (10%)
	Häufig	Reizbarkeit
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerz (25%)
	Häufig	Schwindelgefühl
	Gelegentlich	Thrombose des Sinus sagittalis superior
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
	Gelegentlich	Jugularvenenthrombose, tiefe Venenthrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Erbrechen (49%), Übelkeit (38%), Abdominalschmerz* (27%), Durchfall (22%),
	Häufig	Pankreatitis*

Leber- und Gallenerkrankungen	Nicht bekannt	Veno-okklusive Lebererkrankung**
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Häufig	Pruritus
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Sehr häufig	Schmerzen in den Extremitäten (18%)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung* (32%), Fieber (32%)
	Häufig	Schmerzen an der Injektionsstelle. Reaktionen an der Injektionsstelle
Untersuchungen	Sehr häufig	Transaminasen erhöht* (29%), Lymphozytenzahl erniedrigt (27%), Leukozytenzahl erniedrigt* (20%) Gewichtsabnahme (13%), Bilirubin im Blut erhöht* (10%).
	Häufig	Aktivierete partielle Thromboplastinzeit verlängert, Antithrombin III erniedrigt, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Kreatinin im Blut erhöht
Nieren- und Harnwegserkrankungen	Gelegentlich	Akute Nierenschädigung
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Sehr häufig	Kontusion (10%)
	Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen

* Zusammengefasste Begriffe: Abdominalschmerz: Abdominalschmerz, Schmerzen im Oberbauch; Anämie: Anämie, Hämatokrit erniedrigt, Hämoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt; Bilirubin im Blut erhöht: Bilirubin im Blut erhöht, Bilirubin konjugiert erhöht; Ermüdung: Ermüdung, Asthenie; Lymphozytenzahl erniedrigt: Lymphozytenzahl erniedrigt, CD4-Lymphozyten erniedrigt; Neutropenie: Neutropenie, Neutrophilenzahl erniedrigt; Pankreatitis: Pankreatitis, akute Pankreatitis; Thrombozytopenie: Thrombozytopenie, Thrombozytenzahl vermindert; Transaminasen erhöht: Transaminasen erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht und Aspartat-Aminotransferase erhöht; Hypoalbuminämie: Blotalbumin vermindert und Hypoalbuminämie

** aus Post-Marketing Beobachtungen

Beschreibung spezifischer unerwünschter Wirkungen und Zusatzinformationen

Überempfindlichkeit

Überempfindlichkeitsreaktionen wurden in der klinischen Studie mit Enrylaze als UAW gemeldet. Die Inzidenz von Arzneimittelüberempfindlichkeit betrug 11 % und war bei 8 % der Patienten schwerwiegend. Die Inzidenz von anaphylaktischen Reaktionen betrug 2 % und war bei allen Patienten schwerwiegend. Insgesamt wurden Überempfindlichkeitsreaktionen häufiger bei Patienten beobachtet, die Enrylaze intravenös erhielten. Die Häufigkeit von Überempfindlichkeitsreaktionen, die zum Absetzen führte, betrug 10 %. Es wurden keine tödlich verlaufenden Überempfindlichkeitsreaktionen beobachtet (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Pankreatitis

In der klinischen Studie mit Enrylaze wurden Fälle von Pankreatitis, einschliesslich lebensbedrohlicher Verläufe, gemeldet. Die Inzidenz von Pankreatitis lag bei 7 %; die Inzidenz von schwerwiegenden Ereignissen einer Pankreatitis lag bei 5 %; die Inzidenz von lebensbedrohlicher Pankreatitis lag bei 1 %. Ein Patient entwickelte eine pankreatische Pseudozyste nach akuter Pankreatitis; sie klang ohne Folgeerscheinungen ab. In der Studie JZP458-201 lag die Häufigkeit von Pankreatitis, die zu einer Absetzung führte, bei 5 % (siehe „Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen“).

Pädiatrische Population

Die Mehrzahl der Patienten in der Studie JZP458-201 waren Kinder im Alter von unter 18 Jahren (197/228; 86 %); daher ist ein Vergleich von Häufigkeit und Schweregrad der unerwünschten Wirkungen mit anderen Altersgruppen nicht angebracht.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal EIViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Enrylaze-Überdosis mit klinischen Symptomen gemeldet, und es gibt kein spezifisches Antidot.

Behandlung

Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code

L01XX02 (Andere antineoplastische Mittel)

Wirkungsmechanismus und Pharmakodynamik

Crisantaspase ist ein Enzym, das die Umwandlung der Aminosäure L-Asparagin zu L-Asparaginsäure und Ammoniak katalysiert.

Die pharmakologische Wirkung von Enrylaze basiert auf der Abtötung leukämischer Zellen aufgrund einer Depletion von Asparagin im Plasma. Leukämische Zellen mit einer geringen Expression von Asparaginsynthetase haben eine reduzierte Fähigkeit zur Synthese von Asparagin und sind daher für ihr Überleben auf eine exogene Asparaginquelle angewiesen.

Pharmakodynamik

Siehe oben.

Klinische Wirksamkeit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enrylaze wurde in der Studie JZP458-201 untersucht, einer unverblindeten, zweiteiligen, multizentrischen Studie mit mehreren Kohorten und einer chemotherapeutischen Kombinationstherapie, in der 228 erwachsene und pädiatrische Patienten mit ALL oder LBL behandelt wurden, die eine Überempfindlichkeit gegenüber lang wirksamen aus *E. coli*-gewonnenen Asparaginasen entwickelt hatten. Der Medianwert des Alters betrug 10 Jahre (Spanne: 1 bis 25 Jahre).

Zu den vorangegangenen Behandlungen mit lang wirksamer aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase gehörte bei allen Patienten Pegaspargase, mit Ausnahme eines Patienten, der eine andere Art von aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase erhielt. In der Studie JZP458-201 kam es bei 190 Patienten (83 %) zu einer Überempfindlichkeit (Grad ≥ 3) gegenüber lang wirksamen aus *E. coli*-gewonnenen Asparaginasen und bei 23 Patienten (10 %) zu einer allergischen Reaktion mit Inaktivierung. Die Anzahl der erhaltenen Enrylaze-Behandlungszyklen reichte von 1 bis 15.

Die Patienten erhielten 6 Dosen von Enrylaze als Ersatz für jede einzelne Dosis von aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase, die im jeweiligen Behandlungsplan der Patienten noch verblieben war. Der Wirksamkeitsnachweis basierte darauf, zu zeigen, dass eine Nadir-Serum-Asparaginase-Aktivität (NSAA) von $\geq 0,1$ IE/ml erreicht und aufrechterhalten wurde. Es wurde gezeigt, dass ein Mindestwert der Serum-Asparaginase-Aktivität $\geq 0,1$ IE/ml mit einer Asparagindepletion korreliert, die eine klinische Wirksamkeit erwarten lässt (siehe „Pharmakokinetik“).

Pädiatrie

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten im Alter von einem Jahr oder mehr wurden in der Studie JZP458-201 bei der Behandlung von ALL und LBL untersucht, und zwar bei Patienten, die eine Überempfindlichkeit gegenüber aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase entwickelt hatten, ähnlich.

Pharmakokinetik

Die Pharmakokinetik (PK) von Enrylaze wurde auf der Basis der Serum-Asparaginase-Aktivität (SAA) ermittelt. Die Patienten erhielten 6 Dosen von Enrylaze intramuskulär am Montag, Mittwoch und Freitag als Ersatz für jede einzelne Dosis von aus *E. coli*-gewonnener Asparaginase, die im ursprünglichen Behandlungsplan der Patienten noch verblieben war.

Die Ergebnisse der Populations-PK-Modellierung und Simulation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Die Expositionen mit rekombinanter Crisantaspase sind in Tabelle 4 zusammengefasst. Der SAA-Höchstwert (C_{max}) und die Fläche unter der SAA-Zeit-Kurve (AUC) von rekombinanter Crisantaspase vergrössern sich über einen Dosierungsbereich von 12,5 bis 50 mg/m² proportional.

Tabelle 3: Anteil (95 %-KI) an Patienten mit NSAA-Werten $\geq 0,1$ IE/ml in der Modellierung und Simulation

Enrylaze Dosierung	Tiefpunkt Probenahmezeit	Anteil mit NSAA ≥ 0.1 IU/ml (95% CI)^a
25 mg/m ² intramuskulär alle 48 Stunden	48 Stunden	96.7% (95.9%, 97.4%)
25/25/50 mg/m ² intramuskulär Montag morgens/Mittwoch morgens/Freitag nachmittags	Freitag nachmittags: 56 Stunden nach 25 mg/m ² der Mittwochmorgen Dosis ^b	91.8 (90.6, 93.0)
	Montag morgens: 68 Stunden nach 50 mg/m ² der Freitagnachmittag Dosis ^c	91.6 (90.4, 92.8)

^a Basierend auf 2'000 virtuellen Probanden

^b Basierend auf einem maximalen Abstand von 56 Stunden zwischen den Dosen am Mittwochmorgen und am Freitagnachmittag.

^c Basierend auf einem maximalen Abstand von 68 Stunden zwischen den Dosen am Freitagnachmittag und Montagmorgen.

Tabelle 4: Enrylaze – pharmakokinetische Parameter auf der Basis der SAA

PK Parameter	Geometrisches Mittel (% Geometrisches CV) nach der letzten Dosis		
	25 mg/m ² alle 48 Stunden	25/25/50 mg/m ² Montag, Mittwoch, Freitag	
		Letzte 25 mg/m ²	Letzte 50 mg/m ²
	Intramuskulär	Intramuskulär	
C _{max} (IU/ml)	1,36 (79%)	1,37 (79%)	2,30 (78%)
C _{trough} (IU/ml)	0,48 (99%)	0,34 (105%) ^a	0,33 (104%) ^b

^a C_{trough} im Abstand von höchstens 56 Stunden nach der letzten Dosis von 25 mg/m² am Mittwochmorgen

^b C_{trough} im Abstand von höchstens 68 Stunden nach der letzten Dosis von 50 mg/m² am Freitagnachmittag

Absorption

Der T_{max}-Medianwert der rekombinanten Crisantaspase ist 16 Stunden nach intramuskulärer Verabreichung. Der Mittelwert der absoluten Bioverfügbarkeit nach intramuskulärer Verabreichung ist 38 %.

Distribution

Nach intramuskulärer Verabreichung beträgt der geometrische Mittelwert (%CV) der individuell vorhergesagten V/F der rekombinanten Crisantaspase 1,75 l/m² (13 %).

Metabolismus

Es wird angenommen, dass rekombinante Crisantaspase über katabole Stoffwechselwege zu kleinen Peptiden metabolisiert wird.

Elimination

Nach intramuskulärer Verabreichung beträgt der geometrische Mittelwert (%CV) der individuell vorhergesagten CL/F von Rekombinante Crisantaspase 0,13 l/h/m² (21 %) und die t_{1/2} beträgt 18,76 Stunden (11 %).

Kinetik spezieller Patientengruppen

Leberfunktionsstörungen oder Nierenfunktionsstörungen

Es gab keine spezielle Studie zu Nieren- oder Leberfunktionsstörungen mit Enrylaze.

Alter, Gewicht, Körperoberfläche und Geschlecht

Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Enrylaze in Abhängigkeit von Gewicht (9 bis 131 kg) oder Geschlecht (n=138 männlich; n=88 weiblich), nachdem die Dosis an die Körperoberfläche (BSA) angepasst worden war.

Das Verteilungsvolumen und die Clearance von rekombinanter Crisantaspase steigen mit zunehmender BSA (0,44 bis 2,53 m²).

Das Alter wirkt sich auf die Absorptionsgeschwindigkeitskonstante aus, wobei jüngere Probanden einen höheren Wert der Absorptionsgeschwindigkeitskonstante aufweisen, was zu einer früheren T_{max} führt.

Rasse

Schwarze oder afroamerikanische Patienten (n=24) hatten eine um 25 % geringere Clearance, was die SAA-Exposition im Vergleich zum Bevölkerungsdurchschnitt (n=226) erhöhen kann. In der afroamerikanischen Bevölkerung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es gab keine klinisch signifikanten Unterschiede in der Clearance zwischen hispanischen (n=73) und nicht-hispanischen (n=139) Patienten.

Präklinische Daten

In einer der Guten Laborpraxis (GLP) entsprechenden Studie wurde rekombinante Crisantaspase einmal täglich intravenös an Gruppen von Ratten an bis zu 14 aufeinander folgenden Tagen verabreicht. Unerwünschte Wirkungen wurden nur bei Expositionen festgestellt, die als ausreichend über der maximalen Exposition des Menschen liegend angesehen wurden, was auf eine geringe Relevanz für die klinische Anwendung hindeutet.

Genotoxizität / Kanzerogenität

Studien zur Genotoxizität und Kanzerogenität wurden mit Enrylaze nicht durchgeführt.

Reproduktionstoxizität

Studien zur Reproduktionstoxizität wurden mit Enrylaze nicht durchgeführt.

Vier GLP-konforme Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität wurden mit der nativen *Erwinia chrysanthemi* Asparaginase durchgeführt; diese sind nachfolgend zusammengefasst.

In GLP-konformen Studien zur embryofötalen Entwicklung an Ratten und Kaninchen verursachte *Erwinia chrysanthemi* L-Asparaginase maternale Toxizität, erhöhte Resorptionen, Verlust nach der Implantation, embryofötale Toxizität und/oder grobe Missbildungen bei Expositionen, die niedriger waren als die klinisch beobachteten (Expositionsgrenzen <1).

In GLP-konformen Studien zur Fertilität und zur prä- und postnatalen Entwicklung von Ratten mit *Erwinia chrysanthemi* L-Asparaginase wurden keine schädlichen Auswirkungen auf die Fertilität oder die Entwicklung festgestellt, aber die Expositionen waren niedriger als die klinisch beobachteten (Expositionsgrenzen <1).

Sonstige Hinweise

Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien vorliegen, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit „EXP“ bezeichneten Datum verwendet werden.

Haltbarkeit nach Anbruch

Die chemische und physikalische Stabilität des gebrauchsfertigen intramuskulären Präparates in einer Spritze aus Polypyren wurde bei Raumtemperatur (15°C – 25°C) für bis zu 8 Stunden oder gekühlt (2°C – 8°C) für 24 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht ist die Enrylase-Lösung in der Spritze sofort zu verwenden, es sei denn, die Vorbereitung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

Wird die Lösung nicht sofort verwendet, so liegen die Dauer der Lagerung und die Bedingungen in der Verantwortung des Anwenders.

Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank (2-8°C) in aufrechter Position lagern.

Nicht schütteln oder einfrieren.

Den Behälter im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Hinweise für die Handhabung

Anweisungen für die Zubereitung

- Legen Sie das Verabreichungsschema und die Anzahl an Enrylaze-Durchstechflaschen auf der Basis der Körperoberfläche (KOF) fest, so wie in Abschnitt «Dosierung/Anwendung» beschrieben. Für eine vollständige Dosis könnte mehr als eine Durchstechflasche benötigt werden.
- Nehmen Sie die entsprechende Anzahl an Enrylaze-Durchstechflaschen aus dem Kühlschrank.
 - Durchstechflasche nicht schütteln.
 - Jede einzelne Durchstechflasche sollte auf Partikel überprüft werden. Falls Partikel zu sehen sind und/oder die Flüssigkeit in der Durchstechflasche nicht klar ist, darf die Durchstechflasche nicht verwendet werden.
- Ziehen Sie das erforderliche Enrylaze-Volumen in einer Spritze auf.

Zulassungsnummer

69073 (Swissmedic)

Packungen

Packungsgrößen: 3 Durchstechflaschen mit 0,5 ml (A).

Durchstechflaschen aus klarem Typ-1-Borosilikatglas mit einem Fassungsvermögen von 2 ml, verschlossen mit einem Halobutyl-Gummistopfen, einer Aluminium-Bördelkappe und einer violetten Plastikkappe.

ZulassungsinhaberIn

Jazz Pharmaceuticals Switzerland GmbH, Zug

HerstellerIn

Jazz Pharmaceuticals Ireland Ltd., Dublin (IRL)

Stand der Information

November 2024