

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Erwinase 10 000 yksikköä injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen injektio-pullo sisältää 10 000 yksikköä krisantaspaasia (L-asparaginaasi *Erwinia chrysantemista*). Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

Yksi asparaginaasin aktiivisuuden yksikkö määritellään entsyymin määränä, joka katalysoi yhden L-asparagiinin $\mu\text{mol:n}$ hydrolyysin minuutissa pH-arvolla 8,6 ja 37 °C:ssa.

3. LÄÄKEMUOTO

Injektio-/infuusiokuiva-aine liuosta varten.

Valkoinen lyofilisoitu jauhe injektio-pullossa.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Erwinase-valmistetta käytetään yhdessä muiden kemoterapiavalmisteiden kanssa akuutin lymfaattisen leukemian hoitoon potilailla (etupäässä lapsilla), joille on kehittynyt yliherkkyys (kliininen allergia tai hiljainen inaktivoituminen) *E. coli*-asparaginaasille tai *E. coli*:sta peräisin olevalle pegyloidulle asparaginaasille.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Suosittelun annos on 25 000 yksikköä/m² lihakseen tai laskimoon, kolme kertaa viikossa (maanantai, keskiviikko, perjantai) kahden viikon ajan kunkin pegaspargaasiannoksen tai jokaisen asparaginaasihoitosyklin korvaamiseksi.

Hoitoa voidaan mukauttaa edelleen paikallisen hoitokäytännön mukaisesti.

Koska lapsilla on havaittu suuria eroja asparaginaasin aktiivisuudessa, on mahdollista, että optimaalinen krisantaspaasiannos vaihtelee eri potilaiden välillä. Siksi on suositeltavaa, että asparaginaasitaso tarkistetaan, jotta annosta voidaan muokata yksilöllisesti.

Pediatriset potilaat

Annos on sama lapsille ja aikuisille.

Antotapa

Erwinase-liuos voidaan antaa laskimoon tai injektiona lihakseen.

Laskimoinfuusiota varten suositellaan, että käyttövalmiiksi saatettu Erwinase-liuos laimennetaan edelleen 100 ml:aan fysiologista natriumkloridiliuosta ja annetaan 1–2 tunnin pituisena infuusiona.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttövalmiiksi ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Vakava yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai mille tahansa kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Vaikea maksan vajaatoiminta.
- Aiempi tai parhaillaan jatkuva vaikea haimatulehdus, joka liittyy L-asparaginaasihoitoon.
- Parhaillaan jatkuva haimatulehdus, joka ei liity L-asparaginaasihoitoon.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Yliherkkyysreaktiot

Erwinase-valmisteen antaminen voi aiheuttaa yliherkkyysreaktioita (infusio-/injektioireaktioita), mukaan lukien anafylaksiareaktioita.

Vakavat reaktiot ovat yleisiä.

Reaktioita on esiintynyt ensimmäisen tai seuraavien annosten jälkeen.

Krisantaspaasin (*Erwinia chrysanthemini* L-asparaginaasi) ja *E. coli* L-asparaginaasin välillä on vain vähän tai ei lainkaan ristireagoivuutta.

Reaktioita ovat:

- lihaksen tai laskimon antopaikan alueelle tai sen lähelle rajoittuvat reaktiot, ja
- muut reaktiot, mukaan lukien:
 - o reaktiot, joiden oireet ovat anafylaktisen reaktion mukaisia ja
 - o reaktiot, joihin liittyy kuumetta (ks. kohta 4.8).

Reaktiot voivat alkaa annon aikana tai välittömästi sen jälkeen. Suurimmalla osalla potilaista ilmenee paikallisia ja ei-paikallisia reaktioita ensimmäisten 24 tunnin aikana. Myöhemmin ilmenneitä reaktioita on raportoitu kaksi päivää tai myöhemmin Erwinase-valmisteen lihakseen annon jälkeen.

Vaikka anafylaksia on melko harvinaista, sen hoitoon tarvittavat välineet on oltava käsillä annon aikana. Näitä ovat esim. adrenaliini, suonensisäiset glukokortikoidit ja happi. Jos vakavia yliherkkyysreaktioita ilmenee, Erwinase-hoito on lopetettava (ks. kohta 4.3).

Kun potilas on saanut hoitoa tietyllä L-asparaginaasilla osana hoito-ohjelmaa, myöhempään uusintahoitoon samalla L-asparaginaasilla (esim. käyttö myöhemmän konsolidaatiovaiheen aikana) liittyy lisääntynyt yliherkkyuden ja anafylaktisten reaktioiden riski. 3–34 %:lla akuuttia lymfaattista leukemiaa (ALL) sairastavista potilaista, joille on aiemmin kehittynyt yliherkkyys *E. coli*:lle, on raportoitu allergisia reaktioita *Erwinia*-asparaginaasille.

Haimatulehdus

L-asparaginaasihoito, mukaan lukien krisantaspaasi, voi aiheuttaa haimatulehduksen. L-asparaginaasin aiheuttama haimatulehdus voi rajoittua biokemiallisiin ja/tai radiologisiin ilmentymiin, voi edetä haimatulehdukseksi, johon liittyy kliinisiä oireita, ja voi olla vakava (ks. kohta 4.8). L-asparaginaasivalmisteiden, mukaan lukien krisantaspaasin, aiheuttamia kuolemaan johtaneita haimatulehduksia on raportoitu.

Potilaita on tarkkailtava huolellisesti haimatoksisuuden merkkien ja oireiden varalta ja heitä on neuvottava ilmoittamaan välittömästi mahdollisista haimatulehduksen oireista. Jos haimatulehduksista epäillään kliinisten oireiden perusteella, seerumin amylaasi ja lipaasi on määritettävä. L-asparaginaasilla hoidetuilla potilailla seerumin amylaasi- ja lipaasiarvojen nousu voi viivästyä, se voi olla lievää tai sitä ei havaita.

Erwinase-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on vaikea haimatulehdus (ks. kohta 4.3).

Jos hypertriglyseridemia on ilmeistä, se voi edistää haimatulehduksen kehittymistä (ks. kohta 4.8).

Yksittäisiä ilmoituksia on tehty kliinisen haimatulehduksen alkamisesta ja haiman pseudokystan muodostumisen havaitsemisesta muutama kuukausi viimeisen L-asparaginaasiannoksen antamisen jälkeen. Potilaita on seurattava haimatulehduksen myöhäisten merkkien varalta.

L-asparaginaasihoidon yhteydessä on raportoitu kroonisen haimatulehduksen ja pysyvän haiman vajaatoiminnan kehittymistä (eksokriininen vajaatoiminta, johon liittyy esim. imeytymishäiriö, jatkuva glukoosi-intoleranssi/diabetes mellitus).

Glukoosi-intoleranssi

L-asparaginaasihoito, mukaan lukien krisantaspaasi, voi aiheuttaa glukoosi-intoleranssia ja mahdollisesti vakavaa hyperglykemiaa.

Joillakin potilailla on raportoitu ketoasidoosia.

Potilaita on tarkkailtava hyperglykemian ja mahdollisten komplikaatioiden varalta. Hyperglykemiaa voidaan hoitaa insuliinilla, ja L-asparaginaasihoito voidaan joutua lopettamaan.

Koagulaatiohäiriöt

L-asparaginaasin antaminen, mukaan lukien krisantaspaasi, johtaa koagulantti- ja antikoagulanttiproteiinien sekä fibrinolyyttisten proteiinien synteesin vähentymiseen, poikkeaviin hyytymisaikoihin ja kliinisiin hyytymishäiriöihin, jotka voivat aiheuttaa vakavia tromboembolisia ja verenvuototapahtumia (ks. kohta 4.8).

Potilaita *voidaan* arvioida lähtötilanteeseen verrattuna peruskoagulaatioparametreilla, mukaan lukien protrombiiniaika, osittainen tromboplastiiniaika, fibrinogeenipitoisuus ja antitrombiini III -pitoisuudet ja niitä on seurattava säännöllisesti hoidon aikana.

Ennaltaehkäiseviä toimenpiteitä on harkittava. Jos ilmenee merkittävää oireellista koagulopatiaa, kliinisesti indikoitujen interventioiden lisäksi Erwinase-hoito on keskeytettävä, kunnes tämä on hävinnyt. Hoito voidaan sitten aloittaa uudelleen paikallisen käytännön mukaisesti, mikäliannon jatkamisen edut ovat suuremmat kuin uudelleenaltistumisen riski.

Maksavaikutukset

L-asparaginaasihoito, mukaan lukien krisantaspaasi, voi aiheuttaa tai pahentaa maksavauriota/-häiriötä (mukaan lukien transaminaasien ja bilirubiinin nousu, maksan steatoosi ja maksan vajaatoiminta). Lisäksi L-asparaginaasi vähentää maksan proteiinisynteesiä, mikä johtaa esim. hypoalbuminemiaan (ks. myös Koagulaatiohäiriöt ja kohta 4.8).

Maksan toimintaa on seurattava säännöllisesti hoidon aikana. Ks. myös kohta 4.5.

Vakavien maksahaittavaikutusten tapauksessa Erwinase-hoidon keskeyttämistä on harkittava, kunnes tila on palautunut kokonaan tai lähes kokonaan. Hoito tulee aloittaa uudelleen vain hyvin tarkassa seurannassa.

Neurologiset sairaudet

Keskushermostotoksisuus, mukaan lukien enkefalopatia, kouristuskohtaukset ja keskushermoston lamaantuminen sekä posteriorinen reversiibeli enkefalopatiooireyhtymä (PRES) ovat harvinaisia minkä tahansa asparaginaasihoidon aikana, krisantaspaasi mukaan lukien (ks. kohta 4.8).

PRES:lle on magneettikuvauksessa tunnusomaista palautuvat (muutamasta päivästä kuukausiin) leesiot/turvotus, pääasiassa aivojen posteriorisella alueella. PRES-oireita ovat pääasiassa kohonnut verenpaine, kouristuskohtaukset, päänsäryt, muutokset henkisessä tilassa ja akuutti näköhäiriö (ensisijaisesti kortikaalinen sokeus tai homonymi hemianopsia). Ei ole selvää, johtuuko PRES asparaginaasista, samanaikaisesta hoidosta vai taustalla olevista sairauksista. PRES:iä hoidetaan oireenmukaisesti, mukaan lukien mahdollisten kohtausten hoitaminen. Samanaikaisten

immunosuppressiivisten lääkevalmisteiden käytön keskeyttäminen tai annoksen pienentäminen voi olla tarpeen. Asiantuntevaa neuvontaa on pyydettävä.

Koska hyperammonemia, jos sitä esiintyy, voi aiheuttaa tai edistää keskushermostotoksisuutta, on suositeltavaa mitata seerumin ammoniakki potilailla, joilla ilmenee keskushermostotoksisuutta. Oireisilla potilailla on aloitettava asiaankuuluva hoito.

Kuolemaan johtaneita L-asparaginaasin aiheuttaman keskushermostotoksisuuden tapauksia on raportoitu.

Munuaisten vajaatoiminta

Solusalpaajahoito voi aiheuttaa tai pahentaa munuaisten vajaatoimintaa.

Immunosuppressio, infektiot

L-asparaginaasilla on raportoitu olevan immunosuppressiivinen vaikutus eläinkokeissa. Tämä on otettava huomioon, sillä Erwinase-valmistetta käytetään samanaikaisesti muiden immuunivastetta heikentävien ja infektioriskiä lisäävien lääkkeiden kanssa.

Käyttöön liittyvät erityiset varotoimet

Erwinase-valmistetta saavat antaa vain lääkärit, jotka ovat hematologisten maligniteettien hoidon asiantuntijoita.

Erwinase sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty.

Asparaginaasia ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa ennen lääkkeen antamista.

Krisantaspaasin ja maksan toimintaan vaikuttavien lääkevalmisteiden samanaikainen käyttö voi lisäksi lisätä maksaparametrien (esim. ASAT:n, ALAT:n ja bilirubiinin nousu) muutosriskiä.

- **Metotreksaatti, sytarabiini**

Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että aiempi tai samanaikainen L-asparaginaasin antaminen vähentää metotreksaatin ja sytarabiinin vaikutusta. L-asparaginaasin antaminen metotreksaatin tai sytarabiinin jälkeen aiheuttaa synergistisen vaikutuksen. Sekvenssi-riippuvaisen L-asparaginaasin antamisen kliinistä vaikutusta metotreksaatin ja sytarabiinin tehoon ei tunneta.

Krisantaspaasi toimii myös ”pelastuslääkkeenä”, jos sitä annetaan 24 tuntia korkean metotreksaattiannoksen jälkeen.

- **Prednisoni**

Krisantaspaasin käyttöön yhdessä prednisonihoidon kanssa, tai juuri ennen sitä, saattaa liittyä lisääntynyttä toksisuutta (voi lisätä hyytymisparametrien muutosriskiä, kuten fibrinogeeni- ja AT III -tasojen laskua).

- **Vinkristiini**

Krisantaspaasin antoon samanaikaisesti vinkristiinihoidon kanssa, tai juuri ennen sitä, voi liittyä lisääntynyttä toksisuutta ja anafylaksiariskin lisääntymistä.

- **Imatinibi**

On raportoitu, että imatinibin samanaikaiseen käyttöön L-asparaginaasin kanssa voi liittyä maksatoksisuuden lisääntymistä. Imatinibin samanaikainen käyttö edellyttää siksi erityisiä varotoimia.

Farmakokineettiset yhteisvaikutukset

Krisantaspaasi voi vaikuttaa kilpirauhasen toimintatestien tulkintaan tyroksiinia sitovan globuliinin (TBG) merkittävän seerumipitoisuuden laskun vuoksi (ks. myös ”Haittavaikutukset”).

L-asparaginaasin, mukaan lukien krisantaspaasin, käytön yhteydessä on otettava huomioon yhteisvaikutusten mahdollisuus sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden farmakokinetiikkaan vaikuttavat L-asparaginaasin aiheuttamat muutokset maksan toiminnassa tai plasman proteiinitasossa.

Allopurinolin antamista suositellaan uraattinefropatian yhteydessä hyperurikemian vähentämiseksi.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Solusäpäähoidon samanaikaiseen antoon liittyvät vaikutukset ovat valitun solusäpääajan valmisteyhteenvedossa.

Raskaus:

L-asparaginaasin käytöstä raskaana oleville naisille ei ole olemassa tai on vain vähän tietoa. Eläinkokeissa havaittiin teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3).

Erwinase-valmistetta ei suositella raskauden aikana. Sitä ei myöskään suositella naisille, jotka voivat tulla raskaaksi eikä miehille, jotka haluavat saada lapsia, ja jotka eivät käytä ehkäisyvalmisteita, ellei erityisesti indisoitua.

Imetys:

Ei tiedetä, erittyykö L-asparaginaasi ihmisen rintamaitoon. L-asparaginaasin erittymistä ei ole tutkittu eläimillä. Riskiä rintaruokinnassa oleville lapsille ei voida sulkea pois, joten Erwinase-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Hedelmällisyys:

Krisantaspaasin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei tunneta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tietoja ei ole saatavilla. Mahdollinen keskushermoston lamaantuminen, pahoinvointi ja oksentelu on otettava huomioon ajon ja koneiden käytön aikana.

4.8 Haittavaikutukset

a) Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Kaksi yleisintä haittavaikutusta ovat:

- Yliherkkyys, mukaan lukien nokkosihottuma, kuume, bronkospasmit, nivelsärky, angioedeema, hypotensio, muut allergiset reaktiot tai anafylaktinen sokki. Jos potilaalla on vaikea yliherkkyysreaktio, hoito on lopetettava välittömästi eikä hoitoa saa jatkaa (ks. kohta 4.4).
- Koagulaatiopoikkeavuudet, jotka johtuvat proteiinisynteesin heikentymisestä, ovat toiseksi yleisin haittavaikutusluokka. Koagulaatiohäiriöt, jotka johtuvat hyytymistekijöiden ja hyytymisen estäjien (kuten antitrombiini III, proteiinit C ja S) määrän vähenemisestä, hypofibrinogenemiasta, protrombiiniajan pidentymisestä, osittaisen tromboplastiiniajan pidentymisestä ja plasminogeenitason pienenemisestä, voivat johtaa tromboembolisiin ja verenvuotokomplikaatioihin. Perifeeristen, keuhkojen tai keskushermoston verisuonten tromboosia on raportoitu ja se voi johtaa kuolemaan tai aiheuttaa okluusion sijainnista riippuvia viivästyneitä jäännösvaikutuksia. Muita hyytymishäiriöihin vaikuttavia riskitekijöitä ovat itse sairaus, samanaikainen steroidihoito ja keskuslaskimokatetrit (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutukset ovat yleensä palautuvia.

b) Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 1 esitetyt tiedot haittavaikutuksista perustuvat kolmeen kliiniseen tutkimukseen (100EUSA12, AALL07P2 ja Erwinaze Master Treatment Protocol [EMTP]), joissa käytettiin krisantaspaasihoitoa 1 028 potilaalla (ensisijaisesti pediatriisilla potilailla), joista suurimmalla osalla oli lymfaattinen leukemia, sekä markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin krisantaspaasista ja muista L-asparaginaasivalmisteista pediatriisilla ja aikuisilla potilailla.

Joidenkin alla lueteltujen haittavaikutusten tiedetään liittyvän usean lääkeaineen kemoterapian hoito-ohjelmiin (esim. luuydinlammasta ja infektioista johtuvat reaktiot).

Esiintymistiheydet on määritelty seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\ 000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin).

Taulukko 1: Haittavaikutukset		
Elinjärjestelmäluokka	Haittavaikutukset	Esiintymistiheys luokka
Infektiot	Infektiot/sepsis ^{1,2}	Hyvin yleinen
Veri ja imukudos	Leukopenia (mukaan lukien neutropenia) ³	Hyvin yleinen
	Trombosytopenia ³	Hyvin yleinen
	Anemia ³	Hyvin yleinen
	Kuumeinen neutropenia ³	Hyvin yleinen
	Pansytopenia	Yleinen
	Hemolyyttinen anemia	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireet (ei antopaikassa tai sen lähellä)*	Hyvin yleinen
	Anafylaksia	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Hyperlipidemia, mukaan lukien kohonnut kolesteroli ja hypertriglyseridemia	Hyvin yleinen
	Laihtuminen ⁴	Hyvin yleinen
	Hyperglykemia	Hyvin yleinen
	Diabeettinen ketoasidoosi	Melko harvinainen
	Hyperammonemia	Melko harvinainen
	Sekundaarinen kilpirauhasen vajaatoiminta	Tuntematon
	Anoreksia	Tuntematon
Hermosto	Enkefalopatia ⁵	Yleinen
	Afasia ⁶	Yleinen
	Aistiharhat ⁶	Yleinen
	Sekavuustila ⁶	Yleinen
	Päänsärky ⁶	Yleinen

	Letargia ⁵	Melko harvinainen
	Pareesi ⁶	Melko harvinainen
	Huimaus ⁶	Melko harvinainen
	Kohtaukset ⁵	Melko harvinainen
	Kooma ⁵	Melko harvinainen
	Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä (PRES)*	Harvinainen
	Uneliaisuus ⁵	Tuntematon
	Kiihtyneisyys ⁶	Tuntematon
Verisuonisto	Laskimo- ja valtimotromboottiset, emboliset ja iskeemiset tapahtumat ^{2,7}	Yleinen
	Verenvuoto ²	Yleinen
	Hypotensio	Melko harvinainen
	Hypertensio	Tuntematon
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Hengenahdistus	Yleinen
Ruoansulatuselimistö	Haimatulehdus*, ^{2,8}	Yleinen
	Oksentelu	Hyvin yleinen
	Pahoinvointi	Hyvin yleinen
	Ripuli	Yleinen
	Vatsakipu	Yleinen
	Parotiitti	Tuntematon
Maksa ja sappi	Maksatoksisuus	Hyvin yleinen
	<ul style="list-style-type: none"> • Maksasteatoosi • Maksan vajaatoiminta • Kolestaattinen keltaisuus • Hepatomegalia 	Melko harvinainen Harvinainen Tuntematon Tuntematon
	Hypoproteinemia	Tuntematon
	Hypoalbuminemia ⁹	Tuntematon
	Lisääntynyt bromsulfaleiinin retentio	Tuntematon
Iho ja ihonalainen kudος	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi ²	Tuntematon
Luusto, lihakset ja sidekudos	Tuki- ja liikuntaelimistön kipu ¹⁰	Hyvin yleinen
	Reaktiivinen artriitti	Hyvin harvinainen
Munuaiset ja virtsatiet	Munuaistoksisuus	Melko harvinainen
	Proteinuria	Tuntematon
	Akuutti munuaisten vajaatoiminta	Tuntematon
	Virtsahapponefroopia	Tuntematon
	Munuaisten toiminnan heikentyminen	Tuntematon
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Limakalvotulehdus	Yleinen
	Pyreksia	Yleinen
	Injektiokohdan ja paikalliset yliherkkyysoireet ¹¹	Yleinen

	mukaan lukien myöhäiset reaktiot ¹²	
	Väsymys/uupumus	Yleinen
Tutkimukset	Koagulantin, antikoagulantin ja fibrinolyyttisten proteiinien väheneminen ¹³	Hyvin yleinen
	Poikkeava hyytymisaika ¹⁴	Hyvin yleinen
	Lisääntynyt amylaasi ja/tai lipaasi	Hyvin yleinen
	Veren bilirubiinin, transaminaasien, alkalisen fosfataasin lisääntyminen	Hyvin yleinen
	Vähentynyt tyroksiinia sitova globuliini	Tuntematon

***Katso ”Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset”**

1. Mukaan lukien esimerkiksi bakteeri-, virus-, sieni- ja opportunistiset infektiot
2. Mukaan lukien kuolemaan johtavat seuraukset.
3. Syynä luuydinloma.
4. Vakavaa painonpudotusta (>20 %) on myös raportoitu.
5. Mahdollisesti sekundaarisena ensisijaiseen haittavaikutukseen, kuten hyperglykemiaan, hyperammonemiaan, enkefalopatiaan, sepsikseen, aivoverisuonitapahtumaan, yliherkkyyssreaktioihin tai muiden samanaikaisten lääkitysten vaikutuksiin
6. Neurotoksisuutta, joka ei liity taustalla olevaan kliiniseen tilaan, on raportoitu muiden L-asparaginaasituotteiden yhteydessä.
7. Näihin kuuluvat perifeeriset, keuhko-, aivo- (esim. sinustromboosi), sydän- (esim. sydäninfarkti), suolisto-, munuais- ja maksatapahtumat.
8. Mukaan lukien nekrotisoiva, hemorraginen ja pseudokystan muodostuminen
9. Hyperalbuminemia voi olla oireista perifeerisen turvotuksen kanssa.
10. Mukaan lukien lihaskipu, nivelkipu, raajojen kipu.
11. Mukaan lukien nokkosihottuma, ihottuma, kutina, punoitus, kipu, edeema, turvotus, pistoskohdan kovettuma.
12. Viivästyneestä paikallisesta ihoreaktiosta, johon liittyy rakkuloita, on raportoitu toisen L-asparaginaasituotteen yhteydessä.
13. Seuraavia on dokumentoitu krisantaspainin käytön yhteydessä: vähentynyt antitrombiini III, proteiini C:n ja proteiini S:n aktiivisuus; fibrinogeenitasojen väheneminen.
E. coli-peräisen L-asparaginaasin käytön yhteydessä on raportoitu madaltuneita plasminogeenipitoisuuksia.
14. Mukaan lukien pitkittynyt aktivoitunut osittainen trombolastiiniaika.

c) Valikoitujen haittavaikutusten kuvaukset.

Yliherkkyys

Mukaan lukien reaktiot, jotka ovat yhdenmukaisia anafylaktisen reaktion kanssa (esim. hypotensio, bronkospasmi/vinkuva hengitys, hypoksia, hengitysvaikeus/dyspnea, dysfagia, nuha, angioedeema, nokkosihottuma, ihottuma, kutina, punoitus, kalpeus ja/tai huonovointisuus); kuumeiset reaktiot, joihin liittyy vilunväristyksiä, punoitusta, kohonnutta verenpainetta, takykardiaa, oksentelua, pahoinvointia ja/tai päänsärkyä); sekä reaktiot, joihin liittyy muskuloskeletaalisia oireita, esimerkiksi nivelkipu ja ihomuutoksia, kuten purppura/petekia (ks. kohta 4.4).

Haimatulehdus

L-asparaginaasin aiheuttama haimatulehdus voi rajoittua biokemiallisiin ja/tai radiologisiin ilmentymiin tai voi olla etenevä haimatulehdus, johon liittyy kliinisiä oireita, ja joka voi olla vakava (ks. kohta 4.4).

L-asparaginaasivalmisteiden, mukaan lukien krisantaspaasin, aiheuttamista kuolemaan johtavista haimatulehduksista on raportoitu.

Posteriorinen reversiibeli enkefalopatiaoireyhtymä

Harvinaisissa tapauksissa asparaginaasihoidon aikana on havaittu posteriorista reversiibeliä enkefalopatiaoireyhtymää (PRES). (ks. kohta 4.4).

Immunogeenisuus

Kuten useimpien terapeuttisten proteiinien kohdalla, potilaille voi kehittyä lääkevasta-aineita (ADA) myös krisantaspaasille.

Krisantaspaasihoitoa lihasannostuksella (tutkimus AALL07P2) saaneessa tutkimuksessa krisantaspaasilla hoidetuille potilaille kehittyi krisantaspaasin vasta-aineita kuudella potilaalla 56:sta (11 %). Näistä kuudesta ADA-positiivisesta potilaasta yhdellä havaittiin yliherkkyysoireyhtymä (2 %, 1/56). Yhdelläkään näistä kuudesta potilaasta ei ollut neutraloivia vasta-aineita.

Krisantaspaasihoitoa i.v. annostuksella (tutkimus 100EUSA12) saaneessa tutkimuksessa krisantaspaasilla hoidetuille potilaille kehittyi krisantaspaasin vasta-aineita 4 potilaalla 30:sta (13,3 %). Näistä neljästä potilaasta kolmella havaittiin yliherkkyysoireyhtymä (10 %, kolme 30:stä). Yhdelläkään näistä neljästä potilaasta ei ollut neutraloivia vasta-aineita.

Immunogeenisuusmääritykset riippuvat suuresti määrityksen herkkydestä ja spesifisyydestä, ja niihin voivat vaikuttaa useat tekijät, kuten määritysmenetelmä, näytteen käsittely, näytteenoton ajoitus, samanaikainen lääkitys ja taustalla oleva sairaus. Näistä syistä vasta-aineiden ilmaantuvuuden vertailu krisantaspaasin ja muiden valmisteiden vasta-aineiden ilmaantuvuuksien välillä voi olla harhaanjohtavaa.

d) Pediatriset potilaat

Lapsiin verrattuna maksa- ja haimatoksisuuden ja laskimotromboembolisten tapahtumien esiintyvyys voi lisääntyä nuorilla ja nuorilla aikuisilla.

e) Muut erityiset potilasryhmät

Mitään erityisiä yksittäisiä potilaspopulaatioita ei ole tunnustettu, joiden turvallisuusprofiili poikkeaisi edellä määritetyistä.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Asparaginaasin yliannostukseen ei ole tunnettua vastaläkettä. Tuotteen eliminoitumisesta (peritoneaalista tai hemodialyysistä) ei ole saatavana tietoja. Asparaginaasin yliannostus voi aiheuttaa kroonisen myrkytyksen, jolle on ominaista maksan tai munuaisten toiminnan heikentyminen. Potilaita, jotka saavat vahingossa yliannostuksen L-asparaginaasia, on seurattava tarkasti ja heille on

annettava asianmukaista oireenmukaista hoitoa ja tukihoitoa. Yliannostustapauksessa L-asparaginaasin antaminen on lopetettava välittömästi.

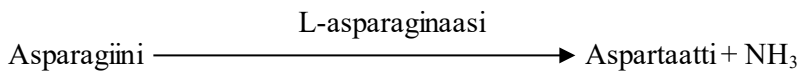
5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut syöpälääkkeet, ATC-koodi: L01XX02

Vaikutusmekanismi

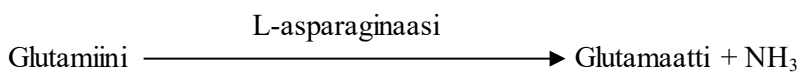
L-asparaginaasi katalysoi asparagiinin deaminoitumista aspartiihipoksi ammoniakkin vapautuessa. Biokemiallinen reaktio voidaan kuvata kaaviona seuraavasti:



Asparagiinia on useimmissa proteiineissa, ja sen puuttuessa proteiinisynteesi pysähtyy, mistä aiheutuu RNA- ja DNA-synteesin estyminen, joka johtaa solujen proliferaation estymiseen.

Koska lymfaattisissa soluissa ei ole ollenkaan syntetaasiaktiivisuutta, ne ovat riippuvaisia eksogeenisestä asparagiinista. L-asparaginaasin kasvaimenestovaikutus johtuu jatkuvasta eksogeenisen asparagiinin ehtymisestä.

On myös havaittu, että L-asparaginaasilla on L-asparaginaasiaktiivisuutensa lisäksi merkittävä glutaminaasiaktiivisuus. Se katalysoi glutamiinin deaminoitumista glutamiinihipoksi vapauttamalla ammoniakkia seuraavasti:



Glutamiini voi johtaa vaihtoehtoiseen asparagiinisynteesiin, ja siksi glutamiinikato voi täydentää asparagiinikatoa. Tämän glutaminaasiaktiivisuuden tarkkaa potentiaalia ei kuitenkaan tunneta.

5.2 Farmakokineetiikka

Krisantaspaasin puoliintumisaika laskimoinfuusion jälkeen on $6,4 \pm 0,5$ tuntia.

Krisantaspaasin puoliintumisaika lihasinjektion jälkeen on noin 16 tuntia.

L-asparaginaasi penetroituu pienissä määrin aivo-selkäydinnesteeseen, ja sitä esiintyy myös lymfanesteessä.

Todettiin, että seerumin vähimmäisaktiivisuus asparaginaasin ollessa $\geq 0,1$ yksikköä/ml korreloi asparaginaasin depleetion kanssa (asparagiini $< 0,4$ mikrog/ml tai $3 \mu\text{M}$) ja tehoa ennustavien seerumin pitoisuuksien kanssa.

Lihaksensisäisen annon tutkimus:

Seerumin krisantaspaasin jäännöspitoisuudet määritettiin 48 ALL-potilaalla iältään 2–18 vuotta, jotka osallistuivat yhden hoitohaaran avoimeen, turvallisuutta ja kliinistä farmakologiaa koskevaan monikeskustutkimukseen AALL07P2. Pääasiallinen tulosmittari oli niiden potilaiden osuus, jotka saavuttivat seerumin jäännösasparaginaasitason $0,1$ yksikköä/ml tai enemmän.

Ensimmäisellä hoitokaksolla lihakseen annetun $25\,000$ yksikköä/m² annoksen jälkeen seerumin asparaginaasiaktiivisuus säilyi yli $0,1$ yksikköä/ml:n tasolla 48 tunnin kuluttua annostuksesta $92,5$ %:lla potilaista ja vähintään $0,1$ yksikköä/ml:n tasolla 72 tunnin kuluttua annostuksesta $88,5$ %:lla potilaista.

Laskimonsisäisen annon tutkimus:

Seerumin jäännösasparaginaasiaktiivisuus määritettiin 24 ALL-potilaalla iältään 1–17 vuotta, jotka osallistuivat yhden hoitohaaran avoimeen, farmakokinetiikkaa koskevaan monikeskustutkimukseen 100EUSA12. Tutkimuksen ensisijaisena tavoitteena oli määrittää niiden potilaiden osuus, joilla oli alhaisin (jäännös) seerumin asparaginaasiaktiivisuustaso kahden päivän jälkeen (48 tunnin tasot viidennen annoksen jälkeen) ja jotka olivat vähintään 0,1 yksikköä/ml kahden ensimmäisen viikon aikana krisantaspaasihoitoa (kolme kertaa viikossa laskimoon) potilailla, joilla oli ALL/LBL ja joille oli kehittynyt yliherkkyys alkuperäiselle *E. coli*-asparaginaasille, pegaspargaasille tai kalaspargaasipegolille.

Ensimmäisen hoitajakson aikana tunnin kestävästä laskimoon annostelun jälkeen annoksella 25 000 yksikköä/m², seerumin asparaginaasiaktiivisuus säilyi vähintään tasolla 0,1 yksikköä/ml 48 tunnin kuluttua viidennestä annoksesta (ensisijainen päätetapahtuma) 83 %:lla potilaista ja vähintään tasolla 0,1 yksikköä/ml 72 tunnin kuluttua kuudennesta annoksesta (toissijainen päätetapahtuma) 43 %:lla potilaista.

Neutraloivat vasta-aineet

Kuten muidenkin L-asparaginaasivalmisteiden kohdalla, spesifisten neutraloivien vasta-aineiden kehittymistä on raportoitu toistuvan annostelun yhteydessä, ja se liittyy L-asparaginaasin aktiivisuuden vähentymiseen.

Aivo-selkäydinnesteen aktiivisuus

Kun krisantaspaasia oli annettu lihakseen 25 000 yksikköä/m² viikossa 16 viikon ajan, aivo-selkäydinnesteessä ei havaittu L-asparagiinia 3 päivää viimeisen annoksen jälkeen viidellä kahdeksasta lapsesta (62,5 %) 5. annoksen ja kahdella kahdeksasta lapsesta (25 %) 6. annoksen jälkeen vahvistetun re-induktioidon aikana.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Lisääntymistoksisuus:

Lisääntymistoksisuustutkimuksissa L-asparaginaasin havaittiin läpäisevän istukan kaneilla. Teratogeenisiä vaikutuksia on havaittu kaneilla, rotilla ja hiirillä kliinisesti merkittävillä tai vähemmällä annoksilla. Kaneilla havaittiin keuhkojen, munuaisten ja luuston epämuodostumia (selkärankahalkio [spina bifida], vatsan ulostyöntyminen, ei häntää). Raskaana olevien rottien ja hiirien hoito aiheutti eksenkefaliaa ja luuston poikkeamia.

Hedelmällisyys

Uros- ja naaraspuolisten alkioiden kehityksestä rotilla ei ole oleellisia löydöksiä annoksilla, jotka ovat enintään 50 % suositellusta ihmisen annoksesta, kun sitä säädetään kehon koko pinta-alan mukaan, joka oli tässä tutkimuksessa korkein testattu annos.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Glukoosimonohydraatti
Natriumkloridi
Natriumhydroksidi
Etikkahappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopimattomuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa. Ks. kohta 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset. Näin ollen muita laskimon lääkevalmisteita ei saa infusoida saman

laskimon linjan kautta kuin Erwinase -valmistetta annettaessa.

6.3 Kestoaika

Kestoaika myyntipakkauksessa

3 vuotta.

Kestoaika käyttövalmiiksi saattamisen jälkeen injektiota varten

Käyttövalmiiksi saatetun injektioliuoksen kemiallinen ja fyysinen stabiilius on osoitettu 15 minuutiksi alkuperäisessä säiliössä ja 4 tunniksi lasi- tai polypropeeniruiskussa, jos sitä säilytetään alle 25 °C:n lämpötilassa.

Mikrobiologisista syistä käyttövalmiiksi saatettu injektiovalmiste on käytettävä heti, ellei käyttövalmiiksi saattamismenetelmä poista mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

Laimennetun infuusiovalmisteen stabiilius

Laimennetun infuusiovalmisteen kemiallinen ja fyysinen stabiilius on osoitettu neljäksi tunniksi polyvinyyliloklidista (PVC) valmistetusta infuusiopussissa, jos sitä säilytetään alle 25 °C:n lämpötilassa. Muiden infuusiopussityyppien kestoaikaa ei ole tutkittu.

Mikrobiologisista syistä laimennettu infuusiovalmiste on käytettävä heti, ellei käyttövalmiiksi saattamis- ja laimennusmenetelmät poissulje mikrobikontaminaation riskiä. Ellei valmistetta käytetä heti, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (+2 °C – +8 °C).

Käyttökuuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koko (pakkauskoot)

Laatikko, jossa on 5 injektiopulloa, joiden nimellistilavuus on 3 ml, valmistettu kirkkaasta neutraalista tyyppin I lasista, suljettuna 13 mm:n bromobutylikumista valmistetuilla pakastuskorkeilla ja alumiinista valmistetuilla, valkoista lyofilisoitua kiinteää ainetta sisältävillä päällyysmerkinnöillä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle (ja muut käsittelyohjeet)

Kunkin injektiopullon sisältö on sekoitettava 1 tai 2 ml:aan natriumkloridiliuosta 9 mg/ml (0,9 %) injektiota varten.

Kun liuos on liuotettu 1 ml:aan, tuloksena oleva pitoisuus on 10 000 yksikköä/ml. Kun liuos on liuotettu 2 ml:aan, tuloksena oleva pitoisuus on 5 000 yksikköä/ml.

Lisää hitaasti natriumkloridiliuosta (0,9 %) injektiota varten injektiopullon sisäseinämää pitkin. Älä lisää sitä suoraan jauheeseen. Anna sisällön liueta varovasti sekoittamalla tai pyörittämällä pitäen injektiopulloa pystyasennossa. Älä anna korkin koskea liuokseen. Vältä liiallisen tai voimakkaan ravistelun aiheuttamaa vaahdon muodostumista.

Liuoksen on oltava kirkasta, eikä siinä saa olla näkyviä hiukkasia. Hienoja kiteisiä tai lankamaisia proteiinkasaumia voi näkyä, jos ravistelu on liiallista ja aiheuttaa näkyvää vaahtoamista. Jos näkyviä hiukkasia tai proteiinkoostumuksia esiintyy, käyttövalmiiksi saatettu liuos on hävitettävä.

Käyttövalmiiksi saatettu liuos on annettava 15 minuutin kuluessa käyttövalmiiksi saattamisesta. Jos käyttövalmiiksi saattamisen ja antamisen välillä ei voida välttää yli 15 minuutin viivettä, liuos on

vedettävä aseptiseen lasi- tai polypropeeniruiskuun steriileissä olosuhteissa. Käyttövalmiiksi saatettua liuosta sisältävä ruisku on säilytettävä alle 25 °C:ssa ja käytettävä 4 tunnin kuluessa.

Käyttökuntoon saatetun Erwinase -liuoksen laimentamista edelleen 100 ml:aan natriumkloridiliuosta (0,9 %) suositellaan laskimoinfuusiota varten. Käyttövalmiiksi saatettu Erwinase -liuos voidaan siirtää suoraan pussiin, joka on esitäytetty 100 ml:lla natriumkloridiliuosta (0,9%) infuusiota varten.

On suositeltavaa, että laimennettu infuusioliuos käytetään välittömästi valmistelun jälkeen. Jos laimennettua infuusioliuosta ei käytetä välittömästi, sitä voidaan säilyttää infuusiopussissa (ks. kohta 6.3).

Erwinase ei ole sytotoksinen lääkevalmiste, eikä se vaadi erityisiä varotoimia, joita tarvitaan sellaisten aineiden käsittelyyn. Erwinase -valmisteen valmistelussa tai annostelussa on kuitenkin otettava huomioon, että se voi aiheuttaa herkistymistä.

Jauheen tai liuoksen hengittämistä on vältettävä. Jos sitä joutuu kosketuksiin ihon tai limakalvojen kanssa, erityisesti silmiin, on ne huuhdeltava runsaalla vedellä vähintään 15 minuutin ajan.

Käyttämättä jäänyt valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten suositusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Porton Biopharma Limited
Lee View House, 13 South Terrace
Cork, T12 T0CT
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

39408

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 07 lokakuu 2022

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2023

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Erwinase 10 000 enheter pulver till injektions-/infusionsvätska, lösning.

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 10 000 enheter krisantaspas (L-asparaginas från *Erwinia chrysantemi*). För fullständigt förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

En enhet asparaginasaktivitet definieras som den mängd enzym som katalyserar hydrolysen av en μmol L-asparagin per minut vid pH 8,6 och 37 °C.

3. LÄKEMEDELSFORM

Pulver för lösning för injektion/infusion.

Vitt, frystorkat pulver i en injektionsflaska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Erwinase används i kombination med andra kemoterapeutiska medel för att behandla patienter, huvudsakligen barn, med akut lymfatisk leukemi som har utvecklat överkänslighet (klinisk allergi eller tyst inaktivering) mot *E. coli* asparaginas eller pegylerat asparaginas från *E. coli*.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Den rekommenderade dosen är 25 000 enheter/m² intramuskulärt eller intravenöst, tre gånger i veckan (måndag, onsdag, fredag) under två veckor, för att ersätta varje dos av pegaspargas eller varje behandlingscykel med asparaginas.

Behandlingen kan anpassas ytterligare enligt det lokala protokollet.

Eftersom stora skillnader i asparaginasaktivitet har upptäckts hos barn, är det möjligt att den optimala dosen av krisantaspas varierar mellan patienter. Det rekommenderas därför att asparaginasnivån kontrolleras så att dosen kan anpassas individuellt.

Pediatrisk population

Samma dosering gäller för barn som för vuxna.

Administreringssätt

Erwinase-lösning kan administreras intravenöst eller genom intramuskulär injektion.

För intravenös infusion rekommenderas att den beredda Erwinase-lösningen späds ytterligare i 100 ml fysiologisk natriumkloridlösning och administreras under 1 till 2 timmar.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Känd överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- Kraftigt nedsatt leverfunktion.
- Nuvarande eller tidigare svår pankreatit i samband med L-asparaginasbehandling.
- Aktuell pankreatit som inte associeras med L-asparaginasbehandling.

4.4 Varningar och försiktighet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras tydligt (eller anges) i patientens journal.

Överkänslighetsreaktioner

Administrering av Erwinase kan orsaka överkänslighetsreaktioner (infusions-/injektionsreaktioner), inklusive reaktioner som uppträder som anafylaxi.

Allvarliga reaktioner är vanligt förekommande.

Reaktioner har inträffat efter den första eller efterföljande administreringen.

Det finns liten eller ingen korsreaktivitet mellan krisantaspas (L-asparaginas från *Erwinia chrysanthemi*) och L-asparaginas från *E. coli*.

Reaktionerna omfattar:

- reaktioner begränsade till området vid eller nära platsen för intramuskulärt- eller intravenöst-administrering och
- andra reaktioner inklusive:
 - reaktioner med symtom som överensstämmer med en anafylaktisk reaktion och
 - feberrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.8).

Reaktioner kan börja under eller omedelbart efter administrering. Hos majoriteten av patienterna uppträder lokala och icke-lokala reaktioner inom de första 24 timmarna. Senare debut av reaktioner har rapporterats två dagar eller senare efter intramuskulär administrering av Erwinase.

Även om anafylaxi är ovanlig, bör anläggningar finnas tillgängliga för hantering under administrering, såsom epinefrin, intravenösa glukokortikoider och syrgas. Vid allvarliga överkänslighetsreaktioner ska behandlingen med Erwinase avbrytas (se avsnitt 4.3).

När en patient har fått behandling med ett visst L-asparaginas som en del av en behandlingsregim, associeras återbehandling med samma L-asparaginas vid en senare tidpunkt (t.ex. användning under en senare konsolideringsfas) med en ökad risk för överkänslighet och anafylaktiska reaktioner. Allergiska reaktioner mot *Erwinia* asparaginas hos patienter som tidigare har utvecklat överkänslighet mot *E. coli* har rapporterats hos patienter med akut lymfatisk leukemi (ALL) med en procentandel på 3–34 %.

Pankreatit

Behandling med L-asparaginas, inklusive krisantaspas, kan orsaka pankreatit. L-asparaginasinducerad pankreatit kan begränsas till biokemiska och/eller radiologiska manifestationer, progrediera till pankreatit med kliniska symtom och kan vara svår (se avsnitt 4.8). Dödligt utfall av pankreatit på grund av L-asparaginasprodukter, inklusive krisantaspas, har rapporterats.

Patienterna måste övervakas noggrant för tecken och symtom på pankreastoxicitet och instrueras att omedelbart rapportera potentiella symtom på pankreatit. Vid misstanke om pankreatit på grund av kliniska symtom ska serumamylas och lipas bestämmas. Hos patienter som behandlas med L-asparaginas kan ökning av serumamylas och lipas vara fördröjda, lindriga eller frånvarande.

Erwinase ska sättas ut permanent vid allvarlig pankreatit (se avsnitt 4.3).

Hypertriglyceridemi, om sådan är uttalad, kan bidra till utvecklingen av pankreatit (se avsnitt 4.8).

Det har förekommit enstaka rapporter om första debut av klinisk pankreatit och detektion av pankreatisk pseudocystbildning några månader efter den sista administreringen av L-asparaginas. Patienterna måste övervakas för sena tecken på pankreatit.

Utveckling av kronisk pankreatit såväl som ihållande pankreasinsufficiens (exokrin insufficiens med t.ex. malabsorption; ihållande glukosintolerans/diabetes mellitus) har rapporterats vid behandling med L-asparaginas.

Glukosintolerans

Behandling med L-asparaginas, inklusive krisantaspas, kan orsaka glukosintolerans och potentiellt allvarlig hyperglykemi.

Hos vissa patienter har ketoacidosis rapporterats.

Patienter måste övervakas för utveckling av hyperglykemi och potentiella komplikationer. Hyperglykemi kan behandlas med insulin och behandling med L-asparaginas kan behöva avbrytas.

Koagulationsrubbningar

Administrering av L-asparaginas, inklusive krisantaspas, leder till minskad syntes av koagulantia, antikoagulantia och fibrinolytiska proteiner, onormala koagulationstider och kliniska koagulationsavvikelser som kan orsaka allvarliga tromboemboliska händelser och blödningshändelser (se avsnitt 4.8).

Patienter *kan* utvärderas mot baslinjen med på rutinmässiga koagulationsparametrar, inklusive protrombintid, partiell tromboplastintid, fibrinogenkoncentration och antitrombin III-koncentrationer och bör övervakas regelbundet under behandlingen.

Förebyggande åtgärder bör övervägas. Om signifikant symptomatisk koagulopati uppstår, ska, utöver andra kliniskt indikerade interventioner, behandling med Erwinase avbrytas tills detta har försvunnit. Behandlingen kan sedan återupptas enligt det lokala protokollet om nyttan med fortsatt administrering överväger risken vid *återexponering*.

Leverpåverkan

Behandling med L-asparaginas, inklusive krisantaspas, kan orsaka eller förvärra leverskada/dysfunktion (inklusive ökning av transaminaser och bilirubin, leversteatos och leversvikt). Dessutom minskar L-asparaginas leverproteinsyntesen, vilket leder till t.ex. hypoalbuminemi (se även Koagulationsstörningar och avsnitt 4.8).

Leverfunktionen bör kontrolleras regelbundet under behandlingen. Se även avsnitt 4.5.

Vid allvarliga leverbiverkningar bör utsättning av Erwinase övervägas tills återhämtningen är fullständig eller nästan fullständig. Behandlingen ska endast återupptas under mycket noggrann övervakning.

Neurologiska sjukdomar

CNS-toxicitet, inklusive encefalopati, krampanfall och CNS-depression såväl som posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES), kan i sällsynta fall förekomma under behandling med asparaginas inklusive krisantaspas (se avsnitt 4.8).

PRES karakteriseras av MRT genom reversibla (från några dagar till månader) lesioner/ödem, främst i hjärnans posteriora region. Symtomen på PRES omfattar i huvudsak förhöjt blodtryck, anfall, huvudvärk, förändringar i mentalt tillstånd och akut synnedsättning (främst kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Det är oklart om PRES orsakas av asparaginas, samtidig behandling eller underliggande sjukdomar. PRES behandlas symptomatiskt, inklusive åtgärder för att behandla eventuella anfall. Utsättning eller dosreduktion av samtidigt administrerade immunsuppressiva läkemedel kan vara nödvändig. Expertutlåtanden bör inhämtas.

Eftersom hyperammonemi, om den förekommer, kan orsaka eller bidra till CNS-toxicitet är det tillrådligt att mäta serumammoniak hos patienter med CNS-toxicitet. På symtomatiska patienter ska lämplig behandling sättas in.

Dödligt utfall av L-asparaginasinducerad CNS-toxicitet har rapporterats.

Nedsatt njurfunktion

Nedsatt njurfunktion kan orsakas eller förvärras av kemoterapibehandlingen.

Immunsuppression, infektioner

L-asparaginas har rapporterats ha immunsuppressiv aktivitet i djurförsök. Detta bör övervägas eftersom Erwinase används samtidigt med andra medel som kan minska immunsvaret och öka risken för infektioner.

Särskilda försiktighetsåtgärder vid användning

Erwinase ska endast administreras av läkare som är experter på behandling av hematologiska maligniteter.

Erwinase innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, dvs. är nästintill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts.

Asparaginas ska inte blandas med andra läkemedel före administrering.

Samtidig användning av krisantaspas och läkemedel som påverkar leverfunktionen kan ytterligare öka risken för en förändring av leverparametrar (t.ex. ökning av ASAT, ALAT och bilirubinvärden).

- **Metotrexat, cytarabin**

Icke-kliniska data indikerar att tidigare eller samtidig administrering av L-asparaginas dämpar effekten av metotrexat och cytarabin. Administrering av L-asparaginas efter metotrexat eller cytarabin ger en synergistisk effekt. Den kliniska effekten av sekvensberoende administrering av L-asparaginas på effekten av metotrexat och cytarabin är okänd.

Krisantaspas fungerar också som en ”räddningsfaktor” om det administreras 24 timmar efter en hög dos metotrexat.

- **Prednison**

Användning av krisantaspas i kombination med eller omedelbart före behandling med prednison kan vara förenat med ökad toxicitet (kan öka risken för en förändring av koagulationsparametrarna, såsom en minskning av fibrinogen- och ATIII-nivåerna).

- **Vinkristin**

Administrering av krisantaspas samtidigt med eller omedelbart före behandling med vinkristin kan förknippas med ökad toxicitet och ökad risk för anafylaxi.

- **Imatinib**

Det har rapporterats att samtidig användning av imatinib och L-asparaginas kan vara förknippad med ökad levertoxicitet. Samtidig användning av imatinib kräver därför särskilda försiktighetsåtgärder.

Farmakokinetiska interaktioner

Krisantaspas kan påverka tolkningen av sköldkörtelfunktionstester på grund av en signifikant minskning av nivån av tyroxinbindande globulin (TBG) i serum (se även ”Biverkningar”).

Risken för interaktioner med läkemedel vars farmakokinetik påverkas av L-asparaginas-inducerade förändringar i leverfunktion eller plasmaproteinnivåer bör beaktas vid administrering av L-asparaginas, inklusive krisantaspas.

Administrering av allopurinol rekommenderas vid uratnefropati för att minska hyperurikemi.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

För effekter relaterade till samtidig administrering av kemoterapi, se produktresumén för den valda kemoterapin.

Graviditet:

Det finns inga eller begränsade data från användning av L-asparaginas hos gravida kvinnor.

Teratogenicitet har påvisats i djurstudier (se avsnitt 5.3).

Erwinase rekommenderas inte under graviditet eller till fertila kvinnor och män som vill bli far till ett barn och som inte använder preventivmedel, om det inte är tydligt indicerat.

Amning:

Det är inte känt om L-asparaginas utsöndras i human bröstmjolk. Utsöndringen av L-asparaginas har inte studerats hos djur. En risk för barn som ammas kan inte uteslutas, därför bör inte Erwinase användas under amning.

Fertilitet:

Effekterna av krisantaspas på fertiliteten är inte kända.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga data finns tillgängliga. Potentiell CNS-depression, illamående och kräkningar bör beaktas vid bilkörning och användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De två vanligaste biverkningarna är:

- Överkänslighet, inklusive nässelfeber, feber, bronkospasmer, artralgi, angioödem, hypotoni, andra allergiska reaktioner eller anafylaktisk chock. Vid allvarlig överkänslighetsreaktion ska behandlingen avbrytas omedelbart och inte återupptas (se avsnitt 4.4).
- Koagulationsavvikelser, på grund av försämrad proteinsyntes, är den näst vanligaste biverkningsklassen. Koagulationsrubbnings, till följd av minskat antal koagulationsfaktorer och koagulationshämmare (såsom antitrombin III, protein C och S), hypofibrinogenemi, ökad protrombintid, ökad partiell tromboplastintid och en minskning av plasminogennivån, kan resultera i tromboemboliska och blödningskomplikationer. Trombos i blodkärl i perifera, pulmonella eller centrala nervsystemet har rapporterats, potentiellt dödlig eller med kvarstående fördröjda effekter beroende på ocklusionens läge. Andra riskfaktorer som bidrar till koagulationsavvikelser inkluderar själva sjukdomen, samtidig behandling med steroider och centrala venkatetrar (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna är i allmänhet reversibla.

b) Sammanfattning av biverkningar i tabellform

Uppgifterna om biverkningar i tabell 1 har fastställts på grundval av 3 kliniska studier (100EUSA12, AALL07P2 och Erwinaze Master Treatment Protocol [EMTP]) med krisantaspas hos 1 028 patienter (främst pediatrika patienter), varav majoriteten hade lymfatisk leukemi, samt erfarenheter efter att krisantaspas och andra L-asparaginaser har introducerats hos pediatrika patienter och hos vuxna.

Vissa av de biverkningar som listas nedan är kända för att vara förknippade med kemoterapeutiska regimer med flera medel (t.ex. reaktioner till följd av benmärgsdepression och infektioner).

Frekvenserna definieras som: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$ till $< 1/100$) sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 1: Biverkningar		
System-/organklass	Biverkningar	Frekvenskategori
Infektioner och infestationer	Infektioner/sepsis ^{1,2}	Mycket vanliga
Blodet och lymfsystemet	Leukopeni (inklusive neutropeni) ³	Mycket vanliga
	Trombocytopeni ³	Mycket vanliga
	Anemi ³	Mycket vanliga
	Febril neutropeni ³	Mycket vanliga
	Pancytopeni	Vanliga
	Hemolytisk anemi	Ingen känd
Immunsystemet	Överkänslighetsreaktioner (inte vid eller nära administreringsstället)*	Mycket vanliga
	Anafylaxi	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Hyperlipidemi, inklusive förhöjt kolesterol och hypertriglyceridemi	Mycket vanliga
	Viktminskning ⁴	Mycket vanliga
	Hyperglykemi	Mycket vanliga
	Diabetisk ketoacidosis	Mindre vanliga
	Hyperammonemi	Mindre vanliga
	Sekundär hypotyreos	Ingen känd
	Anorexi	Ingen känd
Centrala och perifera nervsystemet	Encefalopati ⁵	Vanliga
	Afasi ⁶	Vanliga
	Hallucinationer ⁶	Vanliga
	Förvirringstillstånd ⁶	Vanliga
	Huvudvärk ⁶	Vanliga
	Letargi ⁵	Mindre vanliga
	Pares ⁶	Mindre vanliga
	Yrsel ⁶	Mindre vanliga
	Krampanfall ⁵	Mindre vanliga
	Koma ⁵	Mindre vanliga

	Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)*	Sällsynta
	Somnolens ⁵	Ingen känd
	Agitation ⁶	Ingen känd
Hjärtat	Venösa och arteriella trombotiska, emboliska och ischemiska händelser ^{2,7}	Vanliga
	Blödning ²	Vanliga
	Hypotoni	Mindre vanliga
	Hypertoni	Ingen känd
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dyspné	Vanliga
Magtarmkanalen	Pankreatit*, ^{2,8}	Vanliga
	Kräkningar	Mycket vanliga
	Illamående	Mycket vanliga
	Diarré	Vanliga
	Buksmärtor/obehag	Vanliga
	Parotit	Ingen känd
Lever och gallvägar	Levertoxicitet	Mycket vanliga
	<ul style="list-style-type: none"> • Leversteatos • Leversvikt • Kolestatisk gulsot • Hepatomegoli 	Mindre vanliga Sällsynta Ingen känd Ingen känd
	Hypoproteinemi	Ingen känd
	Hypoalbuminemi ⁹	Ingen känd
	Ökad bromsulfalinretention	Ingen känd
Hud och subkutan vävnad	Toxisk epidermal nekrolys ²	Ingen känd
Muskuloskeletal systemet och bindväv	Muskelsmärta ¹⁰	Mycket vanliga
	Reaktiv artrit	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Nefrotoxicitet	Mindre vanliga
	Proteinuri	Ingen känd
	Akut njursvikt	Ingen känd
	Urinsyraneuropati	Ingen känd
	Nedsatt njurfunktion	Ingen känd
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Mukosit	Vanliga
	Pyrexia	Vanliga
	Reaktioner vid injektionsstället och lokala överkänslighetsreaktioner ¹¹ inklusive sen debut reaktioner ¹²	Vanliga
	Trötthet	Vanliga
Undersökningar	Minskning av koagulantia, antikoagulantia och fibrinolytiska proteiner ¹³	Mycket vanliga
	Onormal koagulationstid ¹⁴	Mycket vanliga
	Ökad amylase och/eller lipase	Mycket vanliga
	Förhöjt blodbilirubin, transaminaser, alkaliskt fosfat	Mycket vanliga

	Minskat tyroxinbindande globulin	Ingen känd
*Se "Beskrivning av utvalda biverkningar"		
<ol style="list-style-type: none"> 1. Inklusive till exempel bakterie-, virus-, svamp- och opportunistiska infektioner 2. Inklusive dödlig utgång. 3. Orsakad av benmärgsdepression. 4. Allvarlig vikt förlust (>20 %) har också rapporterats. 5. Möjligen sekundärt till en primär biverkning såsom hyperglykemi, hyperammonemi, encefalopati, sepsis, cerebral olycka, överkänslighetsreaktioner eller effekter av annan samtidig mediciner 6. Neurotoxicitet som inte är relaterad till ett underliggande kliniskt tillstånd har rapporterats med andra L-asparaginasprodukter. 7. Inklusive perifer, pulmonell, cerebral (t.ex. sinustrombos), hjärt- (t.ex. hjärtinfarkt), tarm-, njure- och lever. 8. Inklusive nekrotiserande, hemorragisk och pseudocystbildning 9. Hyperalbuminemi kan vara symtomatisk med perifert ödem. 10. Inklusive myalgi, artralgi, smärta i extremiteter. 11. Inklusive urtikaria, hudutslag, klåda, erytem, smärta, ödem, svullnad, induration vid injektionsstället. 12. En fördröjd lokal hudreaktion med blåsor har rapporterats i samband med en annan L-asparaginasprodukt. 13. Följande har dokumenterats med krisantaspas: antitrombin III sänkt, protein C och protein S aktivitet; sänkta fibrinogennivåer. Sänkta plasminogennivåer har rapporterats med L-asparaginas från <i>E. coli</i>. 14. Inklusive förlängd aktiverad partiell tromboplastintid. 		

c) Beskrivning av utvalda biverkningar.

Överkänslighet

Inklusive reaktioner som överensstämmer med anafylaktiska reaktioner (t.ex. hypotoni, bronkospasm/väsande andning, hypoxi, andnöd/dyspné, dysfagi, rinit, angioödem, urtikaria, utslag, klåda, erytem, blekhet och/eller sjukdomskänsla); feberreaktioner, med frossa, rodnad, högt blodtryck, takykardi, kräkningar, illamående och / eller huvudvärk) och reaktioner t.ex. med muskuloskeletala symtom såsom artralgi och hudmanifestationer, såsom purpura / petechiae (se avsnitt 4.4).

Pankreatit

L-asparaginasinducerad pankreatit kan begränsas till biokemiska och/eller radiologiska manifestationer, progrediera till pankreatit med kliniska symtom och vara svår (se avsnitt 4.4).

Dödligt utfall av pankreatit på grund av L-asparaginasprodukter, inklusive krisantaspas, har rapporterats.

Posterioert reversibelt encefalopatisyndrom

I sällsynta fall har ett posterioert reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) observerats under behandling med asparaginas (se avsnitt 4.4).

Immunogenicitet

Liksom med de flesta terapeutiska proteiner kan patienter eventuellt utveckla antikroppar mot läkemedlet (ADA) mot krisantaspas.

I en studie med krisantaspasbehandling genom administrering av intramuskulärt (studie AALL07P2) utvecklade 6 av 56 (11 %) patienter som behandlades med krisantaspas antikroppar mot krisantaspas. Av dessa 6 ADA-positiva patienter upplevde 1 en överkänslighetsreaktion (2 %, 1 av 56). Ingen av dessa 6 patienter hade neutraliserande antikroppar.

I en studie med krisantaspasbehandling genom intravenös administrering (studie 100EUSA12), utvecklade 4 av 30 (13,3 %) patienter som behandlades med krisantaspas antikroppar mot krisantaspas. Av dessa 4 patienter upplevde 3 en överkänslighetsreaktion (10 %, 3 av 30). Ingen av dessa 4 patienter hade neutraliserande antikroppar.

Immunogenicitetsanalyser är i hög grad beroende av analysens sensitivitet och specificitet och kan påverkas av flera faktorer såsom: analysmetodik, provhantering, tidpunkt för provtagning, samtidig medicinering och underliggande sjukdom. På grund av dessa skäl kan jämförelsen mellan incidensen av antikroppar mot krisantaspas och incidensen av antikroppar mot andra produkter vara missledande.

d) Pediatrisk population

Jämfört med barn, kan incidensen av lever- och pankreastoxicitet och venösa tromboemboliska händelser öka hos ungdomar och unga vuxna.

e) Andra speciella populationer

Inga särskilda individuella patientpopulationer har identifierats där säkerhetsprofilen skiljer sig från den som definierats ovan.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-/riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till.

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för
läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av asparaginas. Inga data finns tillgängliga för eliminering (peritoneal eller via hemodialys) av produkten. En överdos av asparaginas kan orsaka kronisk förgiftning som kännetecknas av nedsatt lever- eller njurfunktion. Patienter som av misstag får en överdos av L-asparaginas ska övervakas noggrant och få lämplig symptomatisk och stödjande behandling. I händelse av överdosering ska administrering av L-asparaginas omedelbart avbrytas.

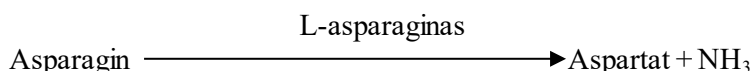
5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antineoplastiska medel, ATC-kod: L01XX02

Verkningsmekanism

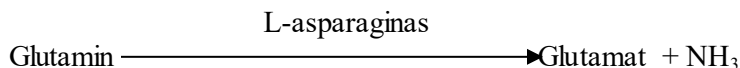
L-asparaginas katalyserar deamineringen av asparagin till asparaginsyra med frisättning av ammoniak. Den biokemiska reaktionen kan avbildas schematiskt enligt följande:



Asparagin finns i de flesta proteiner och proteinsyntesen stoppas i dess frånvaro, vilket hämmar RNA- och DNA-syntesen vilket orsakar stopp för cellulär proliferation.

Eftersom lymfatiska celler inte uppvisar någon syntetasaktivitet är de beroende av exogent asparagin. Antitumöraktiviteten hos L-asparaginas är ett resultat av pågående utarmning av exogent asparagin.

Det har också noterats att L-asparaginas, utöver dess L-asparaginasaktivitet, har en betydande glutaminasaktivitet. Den katalyserar deamineringen av glutamin i glutaminsyra med frisättning av ammoniak enligt följande:



Glutamin kan leda till alternativ asparaginsyntes och därför kan glutaminutarmning komplettera asparaginutarmning. Den exakta potentialen för denna glutaminasaktivitet är dock fortfarande okänd.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Halveringstiden för krisantaspas efter intravenös infusion är $6,4 \pm 0,5$ timmar.

Halveringstiden för krisantaspas efter im-injektion är cirka 16 timmar.

L-asparaginas penetrerar i liten utsträckning genom till cerebrospinalvätskan och återfinns även i lymfa.

Det visades att en minsta serumaktivitet av asparaginas $\geq 0,1$ enheter/ml var korrelerad med asparaginasutarmning (asparagin $< 0,4 \mu\text{g/ml}$ eller $3 \mu\text{M}$) och med serumnivåer som förutsäger effekt.

IM-studie:

Dalkoncentrationerna av krisantaspas i serum fastställdes hos 48 ALL-patienter i åldern 2 till 18 år som ingick i en enarmad, multicenter, öppen studie av säkerhet och klinisk farmakologi, AALL07P2. Det viktigaste effektmåttet var att fastställa andelen patienter som uppnådde en lägsta asparaginasnivå i serum som var högre än eller lika med $0,1$ enheter/ml.

Efter intramuskulär administrering med en dos på $25\,000$ enheter/m² under den första behandlingsskuren bibehölls serumasparaginasaktiviteten över $0,1$ enheter/ml 48 timmar efter dos hos 92,5 % av patienterna och minst $0,1$ enheter/ml efter 72 timmar hos 88,5 % av patienterna.

IV-studie:

Serumdalkoncentrationen för asparaginasaktivitet bestämdes hos 24 ALL-patienter i åldern 1 till 17 år som rekryterats till en enarmad, öppen, multicenterstudie med farmakokinetik, 100EUSA12. Det primära målet med studien var att fastställa andelen patienter med nadir (dal) serumasparaginasaktivitetsnivåer efter 2 dagar (48-timmarsnivåer tagna efter den femte dosen) som var $\geq 0,1$ enheter/ml under de första 2 veckornas behandling med krisantaspas (tre gånger per vecka intravenöst) hos patienter med ALL/LBL som hade utvecklat överkänslighet mot nativ *E. coli* asparaginas, pegaspargas eller calaspargase pegol.

Efter intravenös administrering under 1 timme med en dos på $25\,000$ enheter/m² för den första behandlingsskuren bibehölls serumasparaginasaktiviteten $\geq 0,1$ enheter/ml 48 timmar efter dos 5 (primärt effektmått) hos 83 % av patienterna och $\geq 0,1$ enheter/ml 72 timmar efter dos 6 (sekundärt effektmått) hos 43 % av patienterna.

Neutraliserande antikroppar

Liksom med andra L-asparaginaspreparat har utveckling av specifika neutraliserande antikroppar rapporterats vid upprepad dosering och förknippas med minskad L-asparaginasaktivitet.

Cerebrospinalvätskans aktivitet

Efter intramuskulär administrering av $25\,000$ enheter/m² krisantaspas per vecka i 16 veckor, var CSF L-asparaginnivåerna i ryggmärgsvätska ej detekterbara 3 dagar efter den sista administreringen hos 5 av 8 barn (62,5 %) och hos 2 av 8 barn (25 %) efter både den 5:e och 6:e administreringen under förstärkt återinduktionsbehandling.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Reproduktionstoxicitet:

I reproduktionstoxikologiska studier sågs att L-asparaginas passerar över placentan hos kaniner. Teratogena effekter har observerats hos kaniner, råttor och möss vid eller under de kliniskt relevanta doserna. Missbildningar i lungorna, njurarna och skelettet (spina bifida, bukstötning, ingen svans) sågs hos kaniner. Behandling av dräktiga råttor och möss gav upphov till exencefali och skelettanomalier.

Fertilitet

Det finns inga relevanta fynd på embryonal utveckling hos han- och honråttor vid doser upp till 50 % av den rekommenderade humana dosen justerad för total kroppsytta, vilket var den högsta dos som testades i denna studie.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Glukosmonohydrat

Natriumklorid

Natriumhydroxid

Ättiksyra

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel. Se avsnitt 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och andra former av interaktion. Följaktligen får inte andra intravenösa läkemedel infunderas via samma intravenösa kanal som vid administrering av Erwinase.

6.3 Hållbarhet

Produktens hållbarhet som förpackad för försäljning

3 år.

Hållbarhet efter beredning för injektion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av det utspädda läkemedlet för injektion har visats vara 15 minuter i originalbehållaren och 4 timmar i en spruta av glas eller polypropen om det förvaras under 25 °C.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, såvida inte beredningsmetoden förhindrar risk för mikrobiell kontaminering, skall den rekonstituerade lösningen för infusion användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.

Hållbarhet för det utspädda läkemedlet för infusion

Kemisk och fysikalisk stabilitet vid användning av det utspädda läkemedlet för infusion har visats vara 4 timmar om det förvaras under 25 °C i en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC).

Hållbarhetslängden har inte studerats för andra typer av infusionspåsar.

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, såvida inte beredningsmetoden och utspädningen förhindrar risk för mikrobiell kontaminering, skall den utspädda lösningen för infusion användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstider och förvaringsförhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (+2 °C till +8 °C).

Förvaringsanvisningar för det utspädda läkemedlet efter beredning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Kartong med 5 injektionsflaskor med nominell kapacitet på 3 ml, tillverkade av klart neutralt typ I-glas, försluten med 13 mm frystorkande propp av brombutylgummi och aluminiumförsegling som innehåller ett vitt frystorkat fast ämne.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion (och övrig hantering)

Innehållet i varje injektionsflaska ska beredas i 1 ml eller 2 ml natriumkloridlösning 9 mg/ml (0,9 %) för injektion.

Efter rekonstituering med 1 ml är den resulterande koncentrationen 10 000 enheter/ml. Efter rekonstituering med 2 ml är den resulterande koncentrationen 5 000 enheter/ml.

Tillsätt långsamt natriumkloridlösningen (0,9 %) för injektion mot den inre injektionsflaskans vägg. Tillsätt den inte direkt på eller i pulvret. Låt innehållet lösas upp genom försiktig blandning eller omrörning, medan injektionsflaskan hålls upprätt. Undvik att lösningen kommer i kontakt med stopparen. Undvik skumbildning på grund av överdriven eller kraftig skakning.

Lösningen ska vara klar utan synliga partiklar. Fina kristallina eller trådliknande partiklar av proteinaggregat kan synas om skakningen är för kraftig, vilket resulterar i synlig skumbildning. Om det finns synliga partiklar eller proteinaggregat ska den rekonstituerade lösningen kasseras.

Den färdigberedda lösningen ska administreras inom 15 minuter efter beredning. Om det inte går att undvika en fördröjning på mer än 15 minuter mellan beredning och administrering ska lösningen dras upp i en aseptisk spruta av glas eller en polypropen under sterila förhållanden. Den beredda lösningen ska sedan förvaras vid högst 25 °C och användas inom 4 timmar.

För intravenös infusion rekommenderas att den beredda Erwinase-lösningen späds ytterligare i 100 ml natriumkloridlösning (0,9 %). För att underlätta beredningen kan den rekonstituerade Erwinase-lösningen överföras direkt till en påse förfylld med 100 ml natriumkloridlösning (0,9 %) för infusion.

Det rekommenderas att den utspädda infusionslösningen används omedelbart efter beredning. Om den inte används omedelbart kan den utspädda infusionslösningen förvaras i infusionspåsen (se avsnitt 6.3).

Erwinase är inte ett cytotoxiskt läkemedel och kräver inte de särskilda försiktighetsåtgärder som behövs för att hantera sådana medel. Vid beredning eller administrering av Erwinase bör man dock ta hänsyn till att läkemedlet kan vara sensibiliserande.

Inhalation av pulvret eller lösningen ska undvikas. Om den kommer i kontakt med hud eller slemhinnor, särskilt med ögonen, ska dessa sköljas med rikligt med vatten i minst 15 minuter.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Porton Biopharma Limited
Lee View House, 13 South Terrace
Cork, T12 T0CT
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

39408

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 07 oktober 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

01.09.2023