

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST 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. LÄKEMEDELFORM

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 ökningar 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 symtomatiskt, 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 försämrade proteinsyntes, är den näst vanligaste biverkningsklassen. Koagulationsrubbningar, 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
	Viktnedgång ⁴	Mycket vanliga
	Hyperglykemi	Mycket vanliga
	Diabetisk ketoacidosis	Mindre vanliga
	Hyperammonemi	Mindre vanliga
	Sekundär hypotyreoos	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, bröstkorg 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
	• 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
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Muskelsmärta ¹⁰	Mycket vanliga
	Reaktiv artrit	Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Nefrotoxicitet	Mindre vanliga
	Proteinuri	Ingen känd
	Akut njursvikt	Ingen känd
	Urinsyranefropati	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 fosfatas	Mycket vanliga

	Minskat tyroxinbindande globulin	Ingen känd
*Se "Beskrivning av utvalda biverkningar"		
1. Inklusive till exempel bakterie-, virus-, svamp- och opportunistiska infektioner 2. Inklusive dödlig utgång. 3. Orsakad av benmärgsdepression. 4. Allvarlig viktförlust (>20 %) har också rapporterats. 5. Möjligen sekundärt till en primär biverkning såsom hyperglykemi, hyperammonemi, encefalopati, sepsis, cerebral olycka, överkänslighetsreaktioner eller effekter av annan samtidig medicinering 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.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

I sällsynta fall har ett posteriort 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

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

www.lakemedelsverket.se

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 symtomatisk och stödjande behandling. I händelse av överdosering ska administrering av L-asparaginas omedelbart avbrytas.

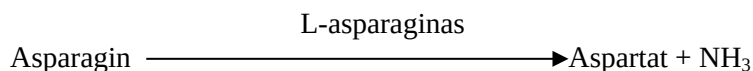
5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

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 asparaginuutarmning. 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/ m^2 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:

Serumdälvärdet 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/ m^2 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/ m^2 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, bukutstötning, 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 aluminiumförsigling 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
MC2, Penrose Wharf Business Centre
Penrose Quay
Cork
T23 XN53
Irland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

63794

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2023-09-01

Datum för förnyat godkännande: 2025-10-07

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2025-09-05