

 21. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Erwinase, pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning**

**0. D.SP.NR.**

33134

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Erwinase

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hvert hætteglas indeholder 10.000 enheder Crisantaspase (L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi).*

En enhed af asparaginaseaktivitet defineres som den mængde enzym, der katalyserer hydrolysen af en μmol L-asparagin pr. minut ved pH 8,6 og 37 °C.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Pulver til injektions-/infusionsvæske, opløsning

Hvidt, frysetørret pulver i et hætteglas.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Erwinase anvendes i kombination med andre kemoterapeutiske midler til behandling af patienter, primært børn, med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL), som har udviklet overfølsomhed (klinisk allergi eller ubemærket inaktivering) over for *E. coli* asparaginase eller pegyleret asparaginase opnået fra *E. coli*.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Den anbefalede dosis er 25.000 enheder/m2IM eller IV, tre gange om ugen (mandag, onsdag, fredag) i to uger, til at erstatte hver dosis pegaspargase eller hver behandlingscyklus med asparaginase.

Behandlingen kan yderligere tilpasses i henhold til den lokale protokol.

Da der er set store forskelle i asparaginaseaktivitet hos børn, er det muligt, at den optimale dosis af crisantaspasa varierer fra patient til patient. Det anbefales derfor, at asparaginaseniveauet kontrolleres, så dosen kan tilpasses individuelt.

*Pædiatrisk population*

Den samme dosis gælder for børn og voksne.

Administration

Erwinase opløsning kan administreres intravenøst eller ved intramuskulær injektion.

Til intravenøs infusion anbefales det, at den rekonstituerede Erwinase opløsning fortyndes yderligere i 100 ml fysiologisk saltvandsopløsning og administreres over 1 til 2 timer.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

**4.3 Kontraindikationer**

* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* Svært nedsat leverfunktion.
* Aktuel eller tidligere alvorlig pankreatitis forbundet med behandling med L-asparaginase.
* Aktuel pankreatitis, der ikke er forbundet med behandling med L-asparaginase.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres (eller angives) i patientjournalen.

Overfølsomhedsreaktioner

Administration af Erwinase kan forårsage overfølsomhedsreaktioner (infusions-/injektionsreaktioner), herunder reaktioner, der viser sig som anafylaksi.

Alvorlige reaktioner er almindelige.

Reaktioner er forekommet efter den første eller efterfølgende administration.

Der er kun lidt eller ingen krydsreaktivitet mellem Crisantaspase (L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi*) og L-asparaginase fra *E.* *coli*.

Reaktioner omfatter:

* reaktioner begrænset til området ved eller nær ved IM- eller IV-administrationsstedet og
* andre reaktioner, herunder:
* reaktioner med symptomer, der stemmer overens med en anafylaktisk reaktion og
* reaktioner ledsaget af feber (se pkt. 4.8).

Reaktioner kan begynde under eller umiddelbart efter administration. Hos de fleste patienter forekommer lokale og ikke-lokale reaktioner inden for de første 24 timer. Senere start af reaktioner er blevet rapporteret to dage eller senere efter intramuskulær administration af Erwinase.

Selv om anafylaksi er ualmindelig, bør faciliteter gøres tilgængelige til behandling heraf under administration, såsomadrenalin, intravenøse glukokortikoider og ilt. I tilfælde af alvorlige overfølsomhedsreaktioner skal behandling med Erwinase seponeres (se pkt. 4.3).

Når en patient har fået behandling med en bestemt L-asparaginase som en del af et behandlingsregimen, er genbehandling med den samme L-asparaginase på et senere tidspunkt (f.eks. brug under en senere konsolideringsfase) forbundet med en øget risiko for overfølsomhed og anafylaktiske reaktioner. Allergiske reaktioner over for *Erwinia* asparaginase hos patienter, som tidligere har udviklet en overfølsomhed over for *E. coli*, er blevet rapporteret hos patienter med akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) med procenter fra 3-34 %.

Pankreatitis

Behandling med L-asparaginase, herunder crisantaspase, kan forårsage pankreatitis. L-asparaginase-induceret pankreatitis kan være begrænset til biokemiske og/eller radiologiske manifestationer, progression til pankreatitis med kliniske symptomer og kan være alvorlig (se pkt. 4.8). Der er blevet rapporteret dødeligt udfald af pankreatitis forårsaget af L-asparaginase-produkter, herunder crisantaspase.

Patienterne skal overvåges nøje for tegn og symptomer på pankreatisk toksicitet og informeres om straks at rapportere potentielle symptomer på pankreatitis. Hvis der er mistanke om pankreatitis baseret på kliniske symptomer, skal serumamylase og lipase bestemmes. Hos patienter behandlet med L-asparaginase kan stigninger i serumamylase og lipase være forsinkede, milde eller fraværende.

Erwinase skal seponeres permanent i tilfælde af alvorlig pankreatitis (se pkt. 4.3).

Hypertriglyceridæmi kan, hvis det er markeret, bidrage til udviklingen af pankreatitis (se pkt. 4.8).

Der har været isolerede rapporter om første indtræden af klinisk pancreatitis og påvisning af pankreatisk pseudocystedannelse nogle få måneder efter den sidste administration af L-asparaginase. Patienterne skal monitoreres for sent forekommende tegn på pankreatitis.

Udvikling af kronisk pancreatitis samt vedvarende pancreasinsufficiens (eksokrin insufficiens med f.eks. malabsorption; persisterende glucoseintolerance/diabetes mellitus) er blevet rapporteret ved behandling med L-asparaginase.

Glucoseintolerans

Behandling med L-asparaginase, herunder crisantaspasa, kan forårsage glucoseintolerance og potentielt alvorlig hyperglykæmi.

Hos nogle patienter er ketoacidose blevet rapporteret.

Patienterne skal monitoreres for udvikling af hyperglykæmi og potentielle komplikationer. Hyperglykæmi kan behandles med insulin, og det kan være nødvendigt at stoppe behandling med L‑asparaginase.

Koagulationsforstyrrelser

Administration af L-asparaginase, herunder Crisantaspase, fører til nedsat syntese af koagulant, antikoagulant og fibrinolytiske proteiner, unormale koagulationstider og kliniske koagulationsabnormiteter, som kan forårsage alvorlige tromboemboliske og blødningshændelser (se pkt. 4.8).

Patienterne *kan* evalueres i forhold til baseline med hensyn til rutinemæssige koagulationsparametre, herunder protrombintid, partiel tromboplastintid, fibrinogenkoncentration og antitrombin III‑koncentrationer og bør monitoreres regelmæssigt under behandlingen.

Forebyggende foranstaltninger bør overvejes. Hvis der forekommer signifikant symptomatisk koagulopati, i tillæg til andre klinisk indicerede interventioner, skal Erwinase-behandling seponeres, indtil dette er løst. Behandlingen kan derefter genoptages i henhold til den lokale protokol, hvis fordelen ved fortsat administration opvejer risikoen ved gentagen eksponering*.*

Leverpåvirkninger

Behandling med L-asparaginase, herunder crisantaspasa, kan forårsage eller forværre leverskade/dysfunktion (herunder stigning i transaminaser og bilirubin, hepatisk steatose og hepatisk svigt). Desuden reducerer L-asparaginase syntesen af leverproteiner, hvilket fører til f.eks. hypoalbuminæmi (se også Koagulationsforstyrrelser og pkt. 4.8).

Hepatisk funktion skal monitoreres regelmæssigt under behandling. Se også pkt. 4.5.

I tilfælde af alvorlige hepatiske uønskede reaktioner skal seponering af Erwinase overvejes, indtil fuldstændig eller næsten fuldstændig bedring. Behandling må kun genoptages under meget tæt overvågning.

Neurologiske sygdomme

CNS-toksicitet, herunder encefalopati, krampeanfald og CNS-depression samt posterior reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) kan i sjældne tilfælde forekomme under behandling med enhver asparaginase, herunder crisantaspasa (se pkt. 4.8).

PRES karakteriseres ved MR-scanning som reversible (fra nogle få dage til måneder) læsioner/ødem, primært i den posteriore del af hjernen. Symptomer på PRES omfatter generelt forhøjet blodtryk, krampeanfald, hovedpiner, ændringer i mental tilstand og akut synssvækkelse (primært kortikal blindhed eller homonym hemianopsi). Det er uklart, om PRES er forårsaget af asparaginase, samtidig behandling eller de underliggende sygdomme. PRES behandles symptomatisk, herunder foranstaltninger til behandling af eventuelle krampeanfald. Afbrydelse eller dosisreduktion af samtidigt administrerede immunsuppressive lægemidler kan være nødvendig. Der bør søges ekspertrådgivning.

Da hyperammonæmi, hvis det er til stede, kan forårsage eller bidrage til CNS-toksicitet, tilrådes det at måle ammonium i serum hos patienter med CNS-toksicitet. Hos symptomatiske patienter påbegyndes behandling efter behov.

Der er rapporteret dødeligt udfald af L-asparaginase-induceret CNS-toksicitet.

Nedsat nyrefunktion

Nyreinsufficiens kan forårsages eller forværres af kemoterapibehandlingen.

Immunsuppression, infektioner

Det er blevet rapporteret, at L-asparaginase har immunosuppressiv aktivitet i dyrestudier. Dette bør tages i betragtning, da Erwinase anvendes samtidig med andre midler, der kan reducere immunrespons og øge risikoen for infektioner.

Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Erwinase bør kun administreres af læger, der er eksperter i behandling af hæmatologiske maligniteter.

Erwinase indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. dosisenhed, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført formelle interaktionsstudier.

Asparaginase må ikke blandes med andre lægemidler inden administration.

Samtidig brug af crisantaspase og lægemidler, der påvirker leverfunktionen, kan yderligere øge risikoen for en ændring i leverparametrene (f.eks. stigning i ASAT, ALAT og bilirubin).

* Methotrexat, cytarabin

Ikke-kliniske data indikerer, at tidligere eller samtidig administration af L-asparaginase svækker virkningen af methotrexat og cytarabin. Administration af L-asparaginase efter methotrexat eller cytarabin resulterer i en synergistisk effekt. Den kliniske effekt af sekvensafhængig administration af L‑asparaginase på effekten af methotrexat og cytarabin kendes ikke.

Crisantaspase fungerer også som en “redningsfaktor”, hvis det indgives 24 timer efter en høj dosis methotrexat.

* Prednison

Brug af Crisantaspase i kombination med eller umiddelbart før behandling med prednison kan være forbundet med øget toksicitet (kan øge risikoen for en ændring i koagulationsparametre, såsom et fald i fibrinogen- og ATIII-niveauer).

* Vincristin

Administration af Crisantaspasa sammen med eller umiddelbart før behandling med vincristin kan være forbundet med øget toksicitet og øget risiko for anafylaksi.

* Imatinib

Det er blevet rapporteret, at samtidig brug af imatinib med L-asparaginase kan være forbundet med øget levertoksicitet. Samtidig brug af imatinib kræver derfor særlige sikkerhedsforanstaltninger.

Farmakokinetiske interaktioner

Crisantaspase kan påvirke tolkningen af thyreoideafunktionstests på grund af et signifikant fald i koncentrationen af thyroxinbindende globulin (TBG) i serum (se også “Bivirkninger”).

Muligheden for interaktioner med lægemidler, hvis farmakokinetik påvirkes af L-asparaginase-fremkaldte ændringer i leverfunktionen eller plasmaproteinniveauer, skal tages i betragtning ved administration af L-asparaginase, herunder crisantaspasa.

Administration af allopurinol anbefales i tilfælde af uratnefropati for at reducere hyperurikæmi.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

For virkninger relateret til samtidig administration af kemoterapi henvises til produktresuméet for den valgte kemoterapi.

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af L-asparaginase til gravide kvinder. Der blev fundet teratogenicitet i dyrestudier (se pkt. 5.3).

Erwinase anbefales ikke under graviditet eller til kvinder i den fødedygtige alder og mænd, som ønsker at blive far til et barn, og som ikke bruger præventionsmidler, medmindre det er tydeligt indiceret.

Amning

Det er ukendt, om L-asparaginase udskilles i human mælk. Udskillelsen af L-asparaginase er ikke blevet undersøgt hos dyr. En risiko for børn, der ammes, kan ikke udelukkes, og derfor bør Erwinase ikke anvendes under amning.

Fertilitet

Effekten af crisantaspase på fertiliteten kendes ikke.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der foreligger ingen data. Der skal tages højde for mulig CNS-depression, kvalme og opkastning, når man fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

**4.8 Bivirkninger**

**a) Sammenfatning af sikkerhedsprofilen**

De to hyppigste bivirkninger er:

* Overfølsomhed, herunder nældefeber, feber, bronkospasmer, artralgi, angioødem, hypotension, andre allergiske reaktioner eller anafylaktisk chok.I tilfælde af alvorlig overfølsomhedsreaktion skal behandlingen straks afbrydes og ikke genoptages (se pkt. 4.4).
* Koagulationsabnormiteter på grund af nedsat proteinsyntese er den næsthyppigste klasse af bivirkninger.Koagulationsforstyrrelser som følge af en reduktion i antallet af koagulationsfaktorer og koagulationshæmmere (såsom antitrombin III, protein C og S), hypofibrinogenæmi, øget protrombintid, øget delvis tromboplastintid og en reduktion i plasminogenniveauet kan resultere i tromboemboliske og hæmoragiske komplikationer. Trombose af blodkar i det perifere, pulmonale eller centralnervesystemerne er blevet rapporteret, potentielt dødelig eller med forsinket resteffekt, afhængigt af okklusionsstedet. Andre risikofaktorer, der bidrager til koagulationsabnormiteter, omfatter selve sygdommen, samtidig steroidbehandling og centrale venekatetre (se pkt. 4.4).

Bivirkningerne er generelt reversible.

**b) Skema over bivirkninger**

Dataene om bivirkninger i tabel 1 er blevet fastlagt på basis af 3 kliniske studier (100EUSA12, AALL07P2 og Erwinaze Master Treatment Protocol [EMTP]) med crisantaspase hos 1028 patienter (primært pædiatriske patienter), hvoraf størstedelen havde lymfoblastleukæmi, såvel som erfaringer efter markedsføring med crisantaspase og andre L-asparagin-præparater hos pædiatriske og voksne patienter.

Nogle af de bivirkninger, der er angivet nedenfor, vides at være forbundet med kemoterapeutiske regimer med flere stoffer (f.eks. reaktioner som følge af knoglemarvsdepression og infektioner).

Hyppigheden er defineret som: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10 000 til < 1/1 000), meget sjælden (< 1/10 000), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

|  |
| --- |
| **Tabel 1: Bivirkninger** |
| Systemorganklasse | Bivirkninger | Hyppighed |
| Infektioner og parasitære sygdomme | Infektioner/sepsis1,2 | Meget almindelig |
| Blod og lymfesystem | Leukopeni (herunder neutropeni)3 | Meget almindelig |
| Trombocytopeni3 | Meget almindelig |
| Anæmi3 | Meget almindelig |
| Febril neutropeni3 | Meget almindelig |
| Pancytopeni | Almindelig |
| Hæmolytisk anæmi | Ikke kendt |
| Immunsystemet | Overfølsomhedsreaktioner (ikke på eller nær administrationsstedet)\* | Meget almindelig |
| Anafylaksi | Ikke almindelig |
| Metabolisme og ernæring | Hyperlipidæmi, herunder forhøjet kolesterol og hypertriglyceridæmi | Meget almindelig |
| Vægttab4 | Meget almindelig |
| Hyperglykæmi | Meget almindelig |
| Diabetisk ketoacidose | Ikke almindelig |
| Hyperammonæmi | Ikke almindelig |
| Sekundær hypothyreoidisme | Ikke kendt |
| Anoreksi | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Encefalopati5 | Almindelig |
| Afasi6 | Almindelig |
| Hallucinationer6 | Almindelig |
| Forvirringstilstand6 | Almindelig |
| Hovedpine6 | Almindelig |
| Letargi5 | Ikke almindelig |
| Parese6 | Ikke almindelig |
| Svimmelhed6 | Ikke almindelig |
| Anfald5 | Ikke almindelig |
| Koma5 | Ikke almindelig |
| Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES)\* | Sjælden |
| Somnolens5 | Ikke kendt |
| Agitation6 | Ikke kendt |
| Vaskulære sygdomme | Venøse og arterielle trombotiske, emboliske og iskæmiske hændelser2,7 | Almindelig |
| Blødning2 | Almindelig |
| Hypotension | Ikke almindelig |
| Hypertension | Ikke kendt |
| Luftveje, thorax og mediastinum | Dyspnø | Almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | Pankreatitis\*,2,8 | Almindelig |
| Opkastning | Meget almindelig |
| Kvalme | Meget almindelig |
| Diarré | Almindelig |
| Mavesmerter/ubehag | Almindelig |
| Parotitis | Ikke kendt |
| Lever og galdeveje | Levertoksicitet | Meget almindelig |
| • Hepatisk steatose | Ikke almindelig |
| • Hepatisk svigt | Sjælden |
| • Kolestatisk gulsot | Ikke kendt |
| • Hepatomegali | Ikke kendt |
| Hypoproteinæmi | Ikke kendt |
| Hypoalbuminæmi9 | Ikke kendt |
| Øget retention af bromsulphalein | Ikke kendt |
| Hud og subkutane væv | Toksisk epidermal nekrolyse2 | Ikke kendt |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Muskuloskeletale smerter10 | Meget almindelig |
| Reaktiv artritis | Meget sjælden |
| Nyrer og urinveje | Nefrotoksicitet | Ikke almindelig |
| Proteinuri | Ikke kendt |
| Akut nyresvigt | Ikke kendt |
| Neuropati med urinsyre | Ikke kendt |
| Nedsat nyrefunktion | Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Mucositis | Almindelig |
| Pyreksi | Almindelig |
| Injektionssted og lokale overfølsomhedsreaktioner11 inklusive sent debuterende reaktioner12 | Almindelig |
| Træthed | Almindelig |
| Undersøgelser | Reduktion af koagulant, antikoagulant og fibrinolytiske proteiner13 | Meget almindelig |
| Unormal koagulationstid14 | Meget almindelig |
| Forhøjet amylase og/eller lipase | Meget almindelig |
| Forhøjet bilirubin i blodet, transaminaser, alkalisk fosfatase | Meget almindelig |
| Nedsat thyroxinbindende globulin | Ikke kendt |
| \*Se “Beskrivelse af udvalgte bivirkninger” |
| 1 Inklusive f.eks. bakterielle, virale, svampe- og opportunistiske infektioner.2 Inklusive dødelige udfald.3 Forårsaget af knoglemarvsdepression.4 Der er også rapporteret et alvorligt vægttab (>20 %).5 Muligvis sekundært til en primær bivirkning såsom hyperglykæmi, hyperammonæmi, encefalopati, sepsis, hjerneblødning, overfølsomhedsreaktioner eller virkninger af anden samtidig medicin.6 Neurotoksicitet, der ikke er relateret til en underliggende klinisk tilstand, er blevet rapporteret med andre L-asparaginase-produkter.7 Inklusive perifer, pulmonal, cerebral (f.eks. sinustrombose), hjerte (f.eks. myokardieinfarkt), intestinal, renal og hepatisk.8 Inklusive nekrotiserende, hæmoragisk og pseudocystdannelse.9 Hyperalbuminæmi kan være symptomatisk med perifert ødem.10 Inklusive myalgi, artralgi, smerter i ekstremiteter.11 Inklusive nældefeber, hududslæt, kløe, erytem, smerter, ødem, hævelse, induration på injektionsstedet.12 En forsinket lokal hudreaktion med blister er blevet rapporteret med et andet L-asparaginase-produkt.13 Følgende er blevet dokumenteret med Crisantaspase: aktiviteten af antitrombin III sænket, protein C og protein S; nedsatte fibrinogenniveauer.Lavere plasminogenniveauer er blevet rapporteret med *E. coli*-afledt L-asparaginase.14 Inklusive forlænget aktiveret partiel tromboplastintid. |

**c) Beskrivelse af udvalgte bivirkninger**

Overfølsomhed

Inklusive reaktioner i overensstemmelse med anafylaktiske reaktioner (f.eks. hypotension, bronkospasme/hvæsen, hypoxi, åndedrætsbesvær/dyspnø, dysfagi, rhinitis, angioødem, nældefeber, udslæt, kløe, erytem, bleghed og/eller utilpashed), febrile reaktioner, med kulderystninger, rødmen, hypertension, takykardi, opkastning, kvalme og/eller hovedpine) og reaktioner f.eks. med muskuloskeletale symptomer som artralgi og hudmanifestationer, såsom purpura/petekkier (se pkt. 4.4).

Pankreatitis

L-asparaginase-induceret pankreatitis kan være begrænset til biokemiske og/eller radiologiske manifestationer, udvike sig til pankreatitis med kliniske symptomer og være alvorlig (se pkt. 4.4).

Der er blevet rapporteret dødeligt udfald af pankreatitis forårsaget af L-asparaginase-produkter, herunder crisantaspase.

Posteriort reversibelt encefalopatisyndrom

I sjældne tilfælde er der observeret et posteriort reversibelt encefalopatisyndrom (PRES) under behandling med asparaginase (se pkt. 4.4).

*Immunogenicitet*

Som med de fleste terapeutiske proteiner kan patienter potentielt udvikle antilægemiddel-antistoffer (ADA) mod crisantaspasa.

I et studie med behandling med Crisantaspase ved IM-administration (studie AALL07P2) udviklede 6 ud af 56 (11 %) patienter, der blev behandlet med crisantaspase, antistoffer mod crisantaspase. Ud af disse 6 ADA-positive patienter oplevede en patient en overfølsomhedsreaktion (2 %, 1 ud af 56). Ingen af disse 6 patienter havde neutraliserende antistoffer.

I et studie med behandling med crisantaspase ved IV-administration (studie 100EUSA12) udviklede 4 ud af 30 (13,3 %) patienter, der blev behandlet med crisantaspasse, antistoffer mod crisantaspase. Ud af disse 4 patienter oplevede tre patienter en overfølsomhedsreaktion (10 %, 3 ud af 30). Ingen af disse 4 patienter havde neutraliserende antistoffer.

Immunogenicitetsanalyser afhænger i høj grad af analysens sensitivitet og specificitet og kan påvirkes af flere faktorer, f.eks.: analysemetodologi, prøvehåndtering, tidspunkt for prøveindsamling, samtidig medicinering og underliggende sygdom. Derfor kan sammenligning af forekomsten af antistoffer over for crisantaspase med forekomsten af antistoffer over for andre produkter være misvisende.

**d) Pædiatrisk population**

Sammenlignet med børn kan forekomsten af lever- og pancreastoksiciteter og venøse tromboemboliske hændelser være forhøjet hos unge og unge voksne.

**e) Andre særlige populationer**

Der er ikke identificeret nogen særlige individuelle patientpopulationer, hvor sikkerhedsprofilen afviger fra den ovenfor definerede.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen,

Axel Heides Gade 1,

DK-2300 København S,

Websted: www.meldenbivirkning.dk.

**4.9 Overdosering**

Der er ingen kendt modgift mod overdoser af asparaginase. Der foreligger ingen data om produktets eliminering (peritoneal eller ved hæmodialyse). En overdosis af asparaginase kan forårsage kronisk forgiftning, karakteriseret ved nedsat lever- eller nyrefunktion. Patienter, som ved et uheld får en overdosis af L-asparaginase, skal overvåges nøje og modtage passende symptomatisk og understøttende behandling. I tilfælde af overdosering skal indgivelse af L-asparaginase straks afbrydes.

**4.10 Udlevering**

BEGR (kun til sygehuse)

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antineoplastiske stoffer, ATC-kode:L01XX02.

Virkningsmekanisme

L-asparaginase katalyserer deamineringen af asparagin til aspartinsyre med frigivelse af ammoniak. Den biokemiske reaktion kan afbildes skematisk som følger:

 L-asparaginase

Asparagin Aspartat + NH3

Asparagin findes inkorporeret i de fleste proteiner, og proteinsyntese standses ved fraværet, hvorved RNA- og DNA-syntese hæmmes med deraf følgende stop af celleproliferation.

Da lymfoblastiske celler ikke udviser nogen syntesetaseaktivitet, er de afhængige af eksogen asparagin. L-asparaginases anti-tumoraktivitet er et resultat af løbende udtømning af eksogen asparagin.

Det er også blevet bemærket, at L-asparaginase ud over dets L-asparaginase-aktivitet har en signifikant glutaminaseaktivitet. Det katalyserer deamineringen af glutamin i glutaminsyre med frigivelse af ammoniak som følger:

 L-asparaginase

Glutamin Glutamat + NH3

Glutamin kan føre til alternativ asparaginsyntese, og derfor kan glutaminudtynding supplere udtynding af asparagin. Det nøjagtige potentiale for denne glutaminaseaktivitet er dog stadig ukendt.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Crisantaspases halveringstid efter intravenøs infusion er 6,4 ± 0,5 timer.

Crisantaspases halveringstid efter intramuskulær injektion er ca. 16 timer.

L-asparaginase trænger i mindre grad gennem cerebrospinalvæsken og findes også i lymfe.

Det blev påvist, at en minimal serumaktivitet af asparaginase >0,1 enheder/ml var korreleret med udtømning af asparaginase (asparaginase <0,4 mcg/ml eller 3 μM) og med serumniveauer, som forudsiger effekt.

IM-studieg

De laveste serumkoncentrationer af Crisantaspase blev bestemt hos 48 akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) patienter mellem 2 og 18 år, som var inkluderet i et enkeltarmet, multicenter-, ikke-blindet studie vedrørende sikkerhed og klinisk farmakologi, AALL07P2. Det vigtigste resultatmål var bestemmelse af andelen af patienter, som opnåede et minimums serum-asparaginaseniveau, der var større end eller lig med 0,1 enheder/ml.

Efter intramuskulær administration ved en dosis på 25.000 enheder/m2i første behandlingsforløb, var aktiviteten af serumasparaginase opretholdt over 0,1 enheder/ml ved 48 timer efter dosering hos 92,5 % af patienterne og mindst 0,1 enheder/ml efter 72 timer hos 88,5 % af patienterne.

IV-studie

Aktiviteten af minimum serum-asparaginase blev bestemt hos 24 akut lymfoblastisk leukæmi (ALL) patienter mellem 1 og 17 år, som var inkluderet i et ikke-blindet, enkeltarmet, multicenter-, farmakokinetisk studie, 100EUSA12. Det primære formål med studiet var at bestemme andelen af patienter med aktivitetsniveauer af nadir (minimum) serumasparaginase efter 2 dage (48-timers niveauer taget efter den femte dosis), som var ≥0,1 enheder/ml i de første 2 uger af behandlingen med crisantaspase (tre gange om ugen IV) hos patienter med ALL/LBL, som havde udviklet overfølsomhed over for nativ *E. coli*-asparaginase, pegaspargase eller calaspargase pegol.

Efter intravenøs administration over 1 time ved en dosis på 25.000 enheder/m2 i første behandlingsforløb, var aktiviteten af serumasparaginase opretholdt ≥ 0,1 enheder/ml i 48 timer efter femte dosis (primært endepunkt) hos 83 % af patienterne og ≥ 0,1 enheder/ml 72 timer efter sjette dosis (sekundært endepunkt) hos 43 % af patienterne.

Neutraliserende antistoffer

Som med andre L-asparaginase-præparater er udvikling af specifikke neutraliserende antistoffer blevet rapporteret ved gentagen dosering og er forbundet med reduceret L-asparaginase-aktivitet.

Cerebrospinalvæskeaktivitet

Efter intramuskulær administration af 25.000 enheder/m2crisantaspase pr. uge i 16 uger kunne L-asparaginniveauer i CSV ikke påvises 3 dage efter sidste administration hos 5 ud af 8 børn (62,5 %) og hos 2 ud af 8 børn (25 %) efter både femte og sjette administration under forstærket re-induktionsbehandling.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Reproduktionstoksicite

I reproduktionstoksicitetsstudier er det påvist, at L-asparaginase krydsede placenta hos kaniner. Teratogene virkninger er blevet observeret hos kaniner, rotter og mus ved eller under de klinisk relevante doser. Der sås misdannelser af lunger, nyrer og skelet (spina bifida, abdominal uddrivning, ingen hale) hos kaniner. Behandling af drægtige rotter og mus frembragte exencefali og knogleanomalier.

Fertilitet

Der er ingen relevante fund vedrørende embryonale udviklinger hos han- og hunrotter ved doser på op til 50 % af den anbefalede humane dosis, når de blev justeret for hele kroppens overfladeareal, hvilket var den højeste dosis, der blev testet i dette studie.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Glucosemonohydrat

Natriumchlorid

Natriumhydroxid

Eddikesyre

**6.2 Uforligeligheder**

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler. Se pkt. 4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion. Derfor må andre intravenøse lægemidler ikke infunderes gennem den samme intravenøse slange som brugt ved administration af Erwinase.

**6.3 Opbevaringstid**

3 år.

Efter rekonstitution til injektion

Kemisk og fysisk stabilitet af den rekonstituerede injektionsvæske, opløsning, er påvist at være 15 minutter i den originale beholder og 4 timer i en glas- eller polypropylensprøjte, hvis opbevaret under 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den rekonstituerede injektionsvæske, opløsning anvendes straks, medmindre rekonstitutionsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og betingelser efter åbning.

Stabiliteten af det fortyndede lægemiddel til infusion

Kemisk og fysisk stabilitet under brug af det fortyndede lægemiddel til infusion er påvist at være 4 timer, hvis det opbevares under 25 °C i en infusionspose af polyvinylchlorid (PVC). Holdbarhed er ikke blevet undersøgt for andre typer infusionsposer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør den fortyndede opløsning til infusion anvendes straks, medmindre rekonstitutions- og fortyndingsmetoden udelukker risikoen for mikrobiel kontaminering. Hvis det ikke bruges straks, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og betingelser efter åbning.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Opbevaringsforhold efter rekonstitution af lægemidlet, se pkt. 6.3.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Hætteglas med 3 ml nominel kapacitet, fremstillet af klart, neutralt type I-glas, lukket med 13 mm bromobutylgummi frysetørrende propper og aluminiumsforseglinger indeholdende et hvidt frysetørret fast stof.

Pakningsstørrelser: 5 hætteglas, i æske.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Indholdet af hvert hætteglas skal rekonstitueres i 1 ml eller 2 ml saltvandsopløsning (0,9 %) til injektion.

Når det rekonstitueres med 1 ml, er den resulterende koncentration 10 000 enheder/ml. Når det rekonstitueres med 2 ml, er den resulterende koncentration 5 000 enheder/ml.

Tilsæt langsomt saltvandsopløsningen (0,9 %) til injektion mod den indre hætteglasvæg, tilsæt den ikke direkte på eller i pulveret. Lad indholdet opløses ved forsigtig blanding eller hvirvling, idet hætteglasset holdes opret. Undgå, at opløsningen kommer i kontakt med proppen. Undgå skumdannelse ved overdreven eller kraftig rysten.

Opløsningen skal være klar uden synlige partikler. Fine krystallinske eller trådlignende proteinaggregater kan være synlige, hvis det rystes for kraftigt, hvilket resulterer i synlig skumdannelse. Hvis der er nogen synlige partikler eller proteinaggregater til stede, skal den rekonstituerede opløsning kasseres.

Den rekonstituerede opløsning skal administreres inden for 15 minutter efter rekonstitution. Hvis en forsinkelse på mere end 15 minutter mellem rekonstitution og administration ikke kan undgås, skal opløsningen trækkes tilbage i en aseptisk glas- eller polypropylensprøjte under sterile forhold. Den rekonstituerede opløsning skal derefter opbevares under 25 °C og anvendes inden for 4 timer.

Til intravenøs infusion anbefales det, at den rekonstituerede Erwinase opløsning fortyndes yderligere i 100 ml fysiologisk saltvandsopløsning (0,9 %). For at gøre klargøring lettere kan den rekonstituerede Erwinase-opløsning overføres direkte til en pose, der er forfyldt med 100 ml saltvand (0,9 %) til infusion.

Det anbefales, at den fortyndede infusionsopløsning anvendes umiddelbart efter klargøring. Hvis den ikke anvendes med det samme, kan den fortyndede infusion, opløsning opbevares i infusionsposen (se pkt. 6.3).

Erwinase er ikke et cytotoksisk lægemiddel og kræver ikke de særlige forholdsregler, der er nødvendige for at håndtere sådanne midler. Ved forberedelse eller administration af Erwinase skal der dog tages højde for, at det kan være sensibiliserende.

Inhalering af pulveret eller opløsningen bør undgås. I tilfælde af, at det kommer i kontakt med huden eller slimhinderne, især med øjnene, skal de skylles med rigeligt vand i mindst 15 minutter.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Porton Biopharma Limited

Lee View House, 13 South Terrace

T12 T0CT Cork

Irland

**Repræsentant**

CampusPharma AB

Karl Gustavsgatan 1A

411 25 Göteborg

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

68347

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. marts 2023

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. december 2023