

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erwinase 10 000 E poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 10 000 E crisantaspase (L-asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi*).
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

Eén eenheid asparaginase-activiteit is gedefinieerd als de hoeveelheid enzym die de hydrolyse van één μmol L-asparagine per minuut katalyseert bij pH 8.6 en 37 °C.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Wit gelyofiliseerd poeder in een injectieflacon.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erwinase wordt gebruikt in combinatie met andere chemotherapeutica voor de behandeling van patiënten, hoofdzakelijk kinderen, met acute lymfoblastische leukemie die overgevoeligheid (klinische allergie of stille inactivatie) hebben ontwikkeld voor *E. coli* asparaginase of gepegyleerde asparaginase verkregen uit *E. coli*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen dosis is 25 000 E/m² IM of IV, driemaal per week (maandag, woensdag, vrijdag), gedurende twee weken, om elke dosis pegaspargase te vervangen of elke cyclus van de behandeling met asparaginase.

De behandeling kan verder worden aangepast volgens het lokale protocol.

Aangezien er grote verschillen in asparaginase-activiteit gezien zijn bij kinderen, is het mogelijk dat de optimale dosis crisantaspase tussen patiënten varieert. Daarom wordt aangeraden de asparaginasespiegel te controleren zodat de dosis individueel kan worden aangepast.

Pediatrische patiënten

Voor kinderen geldt dezelfde dosering als die voor volwassenen.

Wijze van toediening

Erwinase-oplossing kan intraveneus worden toegediend of via intramusculaire injectie.

Voor IV-infuus wordt aanbevolen de gereconstitueerde Erwinase-oplossing verder te verdunnen in 100 ml normale zoutoplossing en deze gedurende 1 tot 2 uur toe te dienen.

Voor instructies over de reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Geschiedenis van ernstige overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Ernstig verminderde leverfunctie
- Ernstige pancreatitis, nu of in het verleden, geassocieerd met L-asparaginase therapie
- Bestaande pancreatitis die niet geassocieerd is met L-asparaginase therapie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om de traceerbaarheid van biologische medicinale producten te verbeteren, moeten de handelsnaam en het partijnummer duidelijk worden geregistreerd (of vermeld) in het patiëntendossier.

Overgevoeligheidsreacties

Toediening van Erwinase kan overgevoeligheidsreacties veroorzaken (infusie-/injectiereacties), waaronder reacties die zich presenteren als anafylaxie.

Ernstige reacties zijn gebruikelijk.

Reacties zijn opgetreden na de eerste of daaropvolgende toedieningen.

Er is geen of weinig kruisreactiviteit tussen crisantaspase (L-asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi*) en L-asparaginase uit *E. coli*.

Reacties omvatten:

- reacties die zich beperken tot het gebied van, of in de buurt van, de IM- of IV-toedieningsplaats, en
- andere reacties, waaronder:
 - reacties met symptomen die overeenkomen met die van een anafylactische reactie, en
 - reacties die vergezeld gaan met koorts (zie rubriek 4.8).

Reacties kunnen aanvangen tijdens of direct na toediening. Bij het merendeel van de patiënten treden lokale en niet-lokale reacties op in de eerste 24 uur. Na intramusculaire toediening van Erwinase zijn er latere aanvangsmomenten van twee dagen of later gemeld.

Hoewel anafylaxie ongebruikelijk is, dienen er voorzieningen voor het behandelen van een anafylactische reactie aanwezig te zijn, zoals epinefrine, IV glucocorticoiden en zuurstof. Bij het optreden van ernstige overgevoeligheidsreacties dient de behandeling met Erwinase te worden gestaakt (zie rubriek 4.3).

Zodra een patiënt een behandeling met een bepaalde L-asparaginase heeft ontvangen als onderdeel van een behandelplan, wordt herbehandeling met dezelfde L-asparaginase op een later tijdstip (bijvoorbeeld tijdens een latere consolidatiefase) in verband gebracht met een toegenomen risico op overgevoeligheid en anafylactische reacties. Allergische reacties met Erwinia asparaginase bij patiënten die eerder een overgevoeligheid voor *E. coli* ontwikkelden, werden gemeld bij acute lymfoblastenleukemie (ALL)-patiënten met percentages van 3-34%.

Pancreatitis

Behandeling met L-asparaginase, waaronder crisantaspase, kan pancreatitis veroorzaken. Door L-asparaginase veroorzaakte pancreatitis kan beperkt blijven tot biochemische en/of radiologische manifestaties, uitgroeien tot pancreatitis met klinische symptomen en kan ernstig zijn (zie rubriek 4.8). Fatale afloop van pancreatitis veroorzaakt door L-asparaginase-producten, waaronder crisantaspase, is gemeld.

Patiënten moeten nauwlettend in de gaten worden gehouden op tekenen en symptomen van pancreastoxiciteit and moeten worden geïnstrueerd om mogelijke symptomen van pancreatitis onmiddellijk te melden. Als de verdenking van pancreatitis is gebaseerd op klinische symptomen, moeten de serum amylase en lipase worden bepaald. Bij patiënten die behandeld zijn met L-asparaginase kan de toename van serum amylase en lipase vertraagd, mild of afwezig zijn.

Erwinase moet permanent gestaakt worden bij ernstige pancreatitis (zie rubriek 4.3).

Hypertriglyceridemie, indien substantieel, kan bijdragen aan de ontwikkeling van pancreatitis (zie rubriek 4.8).

Er zijn incidentele meldingen van de eerste tekenen van klinische pancreatitis en detectie van pancreaspseudocystformatie enkele maanden na de laatste toediening van L-asparaginase. Patiënten moeten in de gaten worden gehouden voor laat optredende tekenen van pancreatitis.

Ontwikkeling van chronische pancreatitis en aanhoudende pancreasinsufficiëntie (exocriene insufficiëntie met bijvoorbeeld malabsorptie; aanhoudende glucose-intolerantie/diabetes mellitus) is gemeld met L-asparaginase behandeling.

Glucose-intolerantie

Behandeling met L-asparaginase, waaronder crisantaspase, kan glucose-intolerantie en mogelijk ernstige hyperglykemie veroorzaken.

Bij sommige patiënten is ketoacidose gemeld.

Patiënten moeten in de gaten worden gehouden voor de ontwikkeling van hyperglykemie en potentiële complicaties. Hyperglykemie kan behandeld worden met insuline en de behandeling met L-asparaginase moet mogelijk gestopt worden.

Coagulatieaandoeningen

Toediening van L-asparaginase, waaronder crisantaspase, leidt tot verminderde synthese van coagulans, anticoagulans en fibrinolytische proteïnen, abnormale coagulatie tijden, en klinische coagulatieafwijkingen die ernstige trombo-embolische voorvallen en bloedingen kunnen veroorzaken. (zie rubriek 4.8).

Patiënten *kunnen* op de baseline geëvalueerd worden op routinematige stollingsparameters, waaronder protrombinetijd, partiële tromboplastinetijd, fibrinogeenconcentraties en antitrombine III-concentraties, en moeten regelmatig gecontroleerd worden tijdens de behandeling.

Voorzorgsmaatregelen moeten worden overwogen. Indien significante symptomatische coagulopathie optreedt, naast andere klinisch geïndiceerde interventies, dient de behandeling met Erwinase worden stopgezet totdat dit is opgelost. Behandeling kan dan worden hervat volgens het lokale protocol als de voordelen van voortgezette toediening groter zijn dan het risico van hernieuwde blootstelling.

Hepatische effecten

Behandeling met L-asparaginase, waaronder crisantaspase, kan leverletsel/-dysfunctie (waaronder toename van transaminasen en bilirubine, hepatische steatose en leverfalen) veroorzaken of verergeren. Daarnaast vermindert L-asparaginase de hepatische proteïne synthese, wat leidt tot bv. hypoalbuminemie (zie ook Coagulatieaandoeningen en rubriek 4.8).

De leverfunctie moet tijdens de therapie regelmatig worden gecontroleerd. Zie ook rubriek 4.5.

In het geval van ongewenste ernstige hepatische reacties moet stopzetting van Erwinase worden overwogen totdat volledig of bijna volledig herstel is bereikt. Behandeling moet alleen onder streng toezicht worden hervat.

Neurologische aandoeningen

Toxiciteit van het CZS, waaronder encefalopathie, insulden en CZS-depressie, naast het posterieure reversibele encefalopathie syndroom (PRES), kan in een enkel geval optreden tijdens behandeling met asparaginase, waaronder crisantaspase (zie rubriek 4.8).

PRES wordt gekenmerkt in MRI door omkeerbare (van een paar dagen tot maanden) laesies, oedeem, primair in de posterieure regio van het brein. Symptomen van PRES zijn hoofdzakelijk verhoogde bloeddruk, insulden, hoofdpijn, veranderingen in de gemoedstoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Het is onduidelijk of PRES wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandeling of de onderliggende ziekten. PRES wordt

symptomatisch behandeld, waaronder maatregelen ter behandeling van insulten. Stopzetting of een dosisverlaging van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn. Er dient deskundig advies te worden ingewonnen.

Omdat hyperammoniëmie, indien aanwezig, toxiciteit van het CZS kan veroorzaken of daaraan kan bijdragen, is het raadzaam om serum ammonium te meten bij patiënten met toxiciteit van het CZS. Begin de behandeling bij symptomatische patiënten wanneer van toepassing.

Fatale afloop van door L-asparaginase geïnduceerde toxiciteit van het CZS is gemeld.

Verminderde nierfunctie

Verminderde nierfunctie kan worden veroorzaakt of verergerd door de behandeling met een chemokuur.

Immuunsuppressie, infecties

Bij dieronderzoek werd gemeld dat L-asparaginase immuunsuppressieactiviteit kan hebben. Dit moet overwogen worden omdat Erwinase gelijktijdig met andere middelen gebruikt wordt die de immunoreactie kunnen verminderen en het risico op infecties kunnen vergroten.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor gebruik

Erwinase moet alleen gebruikt worden door artsen die deskundig zijn in de behandeling van hematologische maligniteit.

Erwinase bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per dosis, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen formeel onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Asparaginase mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd vóór de toediening.

Bovendien kan het gelijktijdig gebruik van crisantaspase en geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden het risico op een verandering van leverparameters vergroten (bijvoorbeeld toename ASAT, ALAT en bilirubine).

• Methotrexaat, cytarabine

Uit niet-klinische gegevens blijkt dat het vooraf of gelijktijdig toedienen van L-asparaginase het effect van methotrexaat en cytarabine afzwakt. Toediening van L-asparaginase na methotrexaat en cytarabine heeft een synergetisch effect. Het klinisch effect van sequentie-afhankelijke toediening van L-asparaginase op de werkzaamheid van methotrexaat en cytarabine is onbekend.

Crisantaspase functioneert ook als “rescue factor” indien het 24 uur na een hoge dosis methotrexaat wordt toegediend.

• Prednison

Toediening van crisantaspase in combinatie met of onmiddellijk voorafgaand aan een behandeling met prednison kan gepaard gaan met een verhoogde toxiciteit (kan het risico van een verandering in de stollingsparameters doen toenemen, zoals een daling van de fibrinogeen- en ATIII-spiegels).

• Vincristine

Toediening van crisantaspase in combinatie met of onmiddellijk voorafgaand aan een behandeling met vincristine kan gepaard gaan met een verhoogde toxiciteit en verhoogd risico op anafylaxie.

• Imatinib

Er werd gemeld dat gelijktijdig gebruik van imatinib met L-asparaginase gepaard kan gaan met een verhoogde levertoxiciteit. Daarom vereist het gecombineerde gebruik met imatinib speciale voorzorgsmaatregelen.

Farmacokinetische interacties

Crisantaspase kan de interpretatie van schildklierfunctietests beïnvloeden door een sterke daling van het gehalte aan thyroxinebindend globuline (TBG) in het serum (zie ook “Bijwerkingen”).

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van interacties met geneesmiddelen waarvan de farmacokinetiek wordt beïnvloed door L-asparaginase geïnduceerde wijzigingen van de leverfunctie of plasma-eiwitspiegels bij toediening van L-asparaginase, inclusief crisantaspase.

Toediening van allopurinol is aangewezen bij uraat nefropathie om hyperurikemie te verminderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Voor effecten gerelateerd aan het tegelijkertijd toedienen van een chemokuur wordt verwezen naar het SPC van de gekozen chemokuur.

Zwangerschap:

Er zijn geen of slechts beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van L-asparaginase bij zwangere vrouwen. Uit dieronderzoek is teratogeniciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Erwinase wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap en aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd of aan mannen die vader willen worden en geen voorbehoedsmiddelen gebruiken, tenzij duidelijk geïndiceerd.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of L-asparaginase wordt uitgescheiden in moedermelk. De excretie van L-asparaginase is niet bestudeerd bij dieren. Er kan niet worden uitgesloten dat dit een gevaar kan opleveren voor kinderen die borstvoeding krijgen, derhalve dient Erwinase niet te worden gebruikt wanneer borstvoeding wordt gegeven.

Vruchtbaarheid:

De effecten van crisantaspase op de vruchtbaarheid zijn onbekend.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Bij autorijden en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een depressie van het CZS, misselijkheid of braken.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De twee meest frequente bijwerkingen zijn:

- Overgevoeligheid, met inbegrip van netelroos, koorts, bronchospasmen, artralgie, angio-oedeem, hypotensie, andere allergische reacties of anafylactische shock. In het geval van ernstige overgevoeligheidsreactie dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet en niet te worden hervat (zie rubriek 4.4).
- Coagulatieafwijkingen, te wijten aan een eiwitsynthesestoornis, is de tweede meest frequente groep van bijwerkingen. Stollingsstoornissen als resultaat van een daling van het aantal stollingsfactoren en stollingsremmers (zoals antitrombine III, proteïne C en S), hypofibrinogenemie, verlengde protombinetijd, verlengde partiële tromboplastinetijd en een daling van het plasminogeengehalte kunnen leiden tot trombo-embolische en hemorrhagische complicaties. Trombose van bloedvaten in het perifeer, pulmonaal of centraal zenuwstelsel werden gerapporteerd, mogelijk fataal of met residueel vertraagd effecten, afhankelijk van de

plaats van de verstopping. Andere risicofactoren die bijdragen tot coagulatie-afwijkingen zijn de ziekte zelf, gelijktijdige steroïdentherapie en centraal veneuze katheters (zie rubriek 4.4).

De bijwerkingen zijn gewoonlijk omkeerbaar.

b) Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

De gegevens over bijwerkingen in Tabel 1 zijn vastgesteld aan de hand van 3 klinische onderzoeken (100EUSA12, AALL07P2, en Erwinase Master Treatment Protocol [EMTP]) met crisantaspase bij 1028 patiënten (voornamelijk pediatrische patiënten), waarvan het merendeel acute lymfoblastische leukemie heeft alsmede postmarketingervaringen met crisantaspase en andere L-asparaginasepreparaten bij pediatrische en volwassen patiënten.

Het is bekend dat sommige van de hieronder vermelde bijwerkingen verband houden met chemokuren met meerdere geneesmiddelen (bijv. reacties door beenmergdepressie en infecties).

Definities van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1\ 000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10\ 000$ tot $< 1/1\ 000$), zeer zelden ($< 1/10\ 000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 1: bijwerkingen		
Systeem/orgaanklasse	Bijwerkingen	Frequentiecategorie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties/sepsis ^{1,2}	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Leukopenie (waaronder neutropenie) ³	Zeer vaak
	Trombocytopenie ³	Zeer vaak
	Anemie ³	Zeer vaak
	Febriële neutropenie ³	Zeer vaak
	Pancytopenie	Vaak
	Hemolytische anemie	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Overgevoeligheidsreacties (niet op of bij de toedieningsplaats)*	Zeer vaak
	Anafylaxie	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Hyperlipidemie, hypercholesterolemie en hypertriglyceridemie	Zeer vaak
	Gewichtsverlies ⁴	Zeer vaak
	Hyperglykemie	Zeer vaak
	Diabetische ketoacidose	Soms
	Hyperammonieëmie	Soms
	Secundaire hypothyroïdie	Niet bekend
	Anorexie	Niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	Encefalopathie ⁵	Vaak
	Afasie ⁶	Vaak
	Hallucinaties ⁶	Vaak
	Verwarde toestand ⁶	Vaak
	Hoofdpijn ⁶	Vaak

	Lethargie ⁵	Soms
	Parese ⁶	Soms
	Duizeligheid ⁶	Soms
	Insulten ⁵	Soms
	Coma ⁵	Soms
	Posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES)*	Zelden
	Somnolentie ⁵	Niet bekend
	Agitatie ⁶	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Veneuze en arteriële trombotische, embolische en ischemische voorvallen ^{2,7}	Vaak
	Hemorragie ²	Vaak
	Hypotensie	Soms
	Hypertensie	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Dyspneu	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	Pancreatitis ^{*,2,8}	Vaak
	Braken	Zeer vaak
	Misselijkheid	Zeer vaak
	Diarree	Vaak
	Abdominale pijn/ongemak	Vaak
	Parotitis	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Hepatotoxiciteit	Zeer vaak
	Hepatische steatose	Soms
	Leverfalen	Zelden
	Cholestatische geelzucht	Niet bekend
	Hepatomegalie	Niet bekend
	Hypoproteïnemie	Niet bekend
	Hypoalbuminemie ⁹	Niet bekend
	Toegenomen broomsulfaleïne-retentie	Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Toxische epidermale necrolyses ²	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Skeletspierstelselpijn ¹⁰	Zeer vaak
	Reactieve artritis	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Nefrotoxiciteit	Soms
	Proteïnurie	Niet bekend
	Acuut nierfalen	Niet bekend
	Uraat nefropathie	Niet bekend
	Verminderde nierfunctie	Niet bekend

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Mucositis	Vaak
	Pyrexie	Vaak
	Injectieplaats- en lokale overgevoelighedsreacties ¹¹	Vaak
	waaronder vertraagde reacties ¹²	
	Vermoeidheid	Vaak
Onderzoeken	Vermindering van coagulans, anticoagulans en fibrinolytische proteïnen ¹³	Zeer vaak
	Coagulatielijd abnormal ¹⁴	Zeer vaak
	Verhoogde amylase en/of lipase	Zeer vaak
	Verhoogd bloed bilirubine, transaminasen en alkalische fosfatase	Zeer vaak
	Afgenomen thyroxine-bindend globuline	Niet bekend
*Zie "Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen"		
<p>¹ Waaronder, bijvoorbeeld, bacteriële, virale, schimmel- en opportunistische infecties.</p> <p>² Waaronder fatale aflopen.</p> <p>³ Veroorzaakt door beenmergdepressie.</p> <p>⁴ Ernstig gewichtsverlies (>20%) is ook gemeld.</p> <p>⁵ Mogelijk secundair aan een primaire bijwerking zoals hyperglykemie, hyperammoniëmie, encefalopathie, sepsis, cerebrovasculair accident, overgevoeligheds-reacties of effecten van andere gelijktijdige geneesmiddeltherapie</p> <p>⁶ Neurotoxiciteit, niet gerelateerd aan een onderliggende klinische conditie, is gemeld met andere L-asparaginase producten.</p> <p>⁷ Waaronder perifeer, pulmonaal, cerebraal (bijvoorbeeld sinustrombose), cardiaal (bijvoorbeeld myocardinfarct), intestinaal, renaal en hepatisch.</p> <p>⁸ Waaronder necrotiserende, hemorragische en pseudo-cystevorming.</p> <p>⁹ Hypoalbuminemie kan symptomatisch zijn met een perifeer oedeem.</p> <p>¹⁰ Waaronder myalgie, artralgie, pijn in extremiteit.</p> <p>¹¹ Waaronder urticaria, huiduitslag, pruritus, erytheem, pijn, oedeem, zwelling, induratie, hematoom op de injectieplaats.</p> <p>¹² Een vertraagde lokale huidreactie met blaren is gemeld met een ander L-asparaginase product.</p> <p>¹³ De volgende zijn gedocumenteerd met crisantaspase: antitrombine III verlaagd, proteïne-C en proteïne-S activiteit; afgenomen fibrinogeenspiegels. Verlaagde plasminogeenspiegels zijn gemeld met van E. coli afgeleide L-asparaginase.</p> <p>¹⁴ Waaronder verlengde geactiveerde partiële tromboplastinetijd, protrombinetijd en INR.</p>		

c) Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen.

Overgevoeligheid

Overgevoeligheid waaronder reacties consistent met anafylactische reacties (bijv. hypotensie, bronchospasme/pepende ademhaling, hypoxie, ademnood/dyspneu, dysfagie, rinitis, angio-oedeem, urticaria, huiduitslag, pruritus, erytheem, bleekheid en/of malaise); febrile reacties, met koude rillingen, overmatig blozen, hypertensie, tachycardie, braken, misselijkheid en/of hoofdpijn) en reacties bijvoorbeeld met skeletspierstelselsymptomen zoals artralgie en huidmanifestaties zoals purpura/petechia (zie rubriek 4.4).

Pancreatitis

Door L-asparaginase geïnduceerde pancreatitis kan beperkt blijven tot biochemische en/of radiologische manifestaties, uitgroeien tot pancreatitis met klinische symptomen en ernstig zijn (zie rubriek 4.4).

Fatale afloop van pancreatitis veroorzaakt door L-asparaginase producten, waaronder crisantaspaseis gemeld.

Posterieur reversibel encefalopathie syndroom

In zeldzame gevallen is een posterieur reversibel encefalopathie syndroom (PRES) waargenomen tijdens therapie met asparaginase. (zie rubriek 4.4).

Immunogeniteit

Zoals met de meeste therapeutische proteïnen kunnen patiënten mogelijk antistoffen (ADA) tegen crisantaspase ontwikkelen.

In een onderzoek naar de behandeling met crisantaspase door IM-toediening (Onderzoek AALL07P2), ontwikkelde 6 van de 56 (11%) met crisantaspase behandelde patiënten antistoffen tegen crisantaspase. Van deze 6 ADA-positieve patiënten kreeg één een overgevoeligheidsreactie (2%, 1 van 56). Geen van deze 6 patiënten had neutraliserende antistoffen.

In een onderzoek naar de behandeling met Erwinase door IV-toediening (Onderzoek 100EUSA12), ontwikkelde 4 van de 30 (13,3%) met Erwinase behandelde patiënten antistoffen tegen crisantaspase. Van deze 4 patiënten kregen 3 overgevoeligheidsreacties (10%, 3 van 30). Geen van deze 4 patiënten had neutraliserende antistoffen.

Immunogeniteitstesten zijn sterk afhankelijk van de gevoeligheid en specificiteit van de test en kunnen door diverse factoren beïnvloed worden, zoals: testmethodologie, monsterbehandeling, tijdstip van de monstername, gelijktijdige medicatie en onderliggende ziektes. Om deze redenen kan een vergelijking van de incidentie van antistoffen tegen crisantaspase met de incidentie van antilichamen tegen andere producten misleidend zijn.

d) Pediatriche patiënten

Vergeleken met kinderen kan de incidentie van hepatische en pancreatische toxiciteiten en van veneuze trombo-embolische voorvallen verhoogd zijn bij adolescenten en jongvolwassenen.

e) Andere speciale populaties

Er werden geen speciale individuele patiëntenpopulaties geïdentificeerd bij wie het veiligheidsprofiel verschilt van het hierboven omschreven veiligheidsprofiel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten.

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be

Afdeling Vigilantie

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Er is geen antidotum tegen asparaginase overdoses bekend. Er zijn geen gegevens beschikbaar over de eliminatie (peritoneale of hemodialyse) van het product. Een overdosis asparaginase kan chronische intoxicatie veroorzaken, gekenmerkt door verminderde nierfunctie of leverfunctie. Patiënten die per ongeluk een overdosis L-asparaginase krijgen, moeten nauwlettend in de gaten gehouden worden en elke toepasselijke symptomatische en ondersteunende behandeling krijgen. Bij een overdosis moet toediening van L-asparaginase onmiddellijk worden stopgezet.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

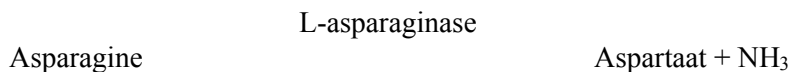
5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen

ATC-code: L01XX02

Werkingsmechanisme

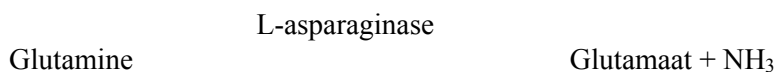
L-asparaginase katalyseert de deaminatie van asparagine in asparaginezuur waarbij ammoniak vrijkomt. De biochemische reactie kan schematisch als volgt worden voorgesteld:



Asparagine is in de meeste proteïnen geïncorporeerd en de proteïnesynthese wordt gestopt bij afwezigheid van asparagine waarbij de RNA- en DNA-synthese wordt geremd met als gevolg het stoppen van de celproliferatie.

Omdat lymfoblastische cellen geen asparagine synthetase activiteit vertonen zijn ze afhankelijk van exogene asparagine. De antitumor activiteit van L-asparaginase is een gevolg van aanhoudende depletie van exogeen asparagine.

Het is ook opgemerkt dat L-asparaginase, naast L-asparaginase activiteit, ook significante glutaminase activiteit vertoont. Het katalyseert de deaminatie van glutamine in glutaminezuur waarbij ammoniak vrijkomt, en wel als volgt:



Glutamine kan leiden tot alternatieve asparagine synthese en glutaminedepletie kan daarom samengaan met asparaginedepletie. Het exacte potentiaal van deze glutaminase activiteit blijft echter onbekend.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De halfwaardetijd van crisantaspase na i.v. infusie is $6,4 \pm 0,5$ uur.

De halfwaardetijd van crisantaspase na i.m. infusie is ongeveer 16 uur.

L-asparaginase dringt in geringe mate door in de cerebrospinale vloeistof en wordt ook in lymfe aangetroffen.

Er werd aangetoond dat een minimale serumactiviteit van asparaginase $\geq 0,1$ E/ml gecorreleerd was met asparaginedepletie (asparagine $< 0,4$ mcg/ml of $3 \mu\text{M}$) en met serumspiegels die klinische doeltreffendheid voorspellen.

i.m.-onderzoek:

De minimale serumconcentraties van crisantaspase werden bepaald bij 48 ALL patiënten met een leeftijd tussen 2 en 18 jaar die opgenomen waren in een single-arm, multicentrische, open-label studie over de veiligheid en klinische farmacologie AALL07P2. De belangrijkste meting was de bepaling van het deel patiënten dat een minimale serumspiegel van asparaginase groter dan of gelijk aan 0,1 E/ml bereikte.

Na intramusculaire toediening voor de eerste cyclus met een dosering van 25 000 E/m² werd de asparaginase-activiteit in het serum boven 0,1 E/ml behouden op 48 uur na de dosis bij 92,5% van de patiënten en minstens op 0,1 E/ml na 72 uur bij 88,5% van de patiënten.

i.v.-onderzoek:

De minimale serumactiviteit van asparaginase werd bepaald bij 24 ALL patiënten met een leeftijd tussen 1 en 17 jaar die opgenomen waren in een single-arm, multicentrische, open-label studie 100EUSA12. De primaire doelstelling van het onderzoek was bepaling van de proportie patiënten met nadir (minimale) serumactiviteit van asparaginase na 2 dagen (48-uurwaarden gemeten na de vijfde dosis) die $\geq 0,1$ E/ml was in de eerste 2 weken van behandeling met crisantaspase (drie keer per week i.v.) bij patiënten met ALL/LBL die hypersensitiviteit hadden ontwikkeld voor native E. coli asparaginase, pegaspargase, of calaspargase pegol.

Na intraveneuze toediening voor de eerste cyclus met een dosering van 25 000 E/m² over 1 uur werd de asparaginase-activiteit in het serum $\geq 0,1$ E/ml behouden op 48 uur na dosis 5 bij 83% van de patiënten (primair eindpunt) en $\geq 0,1$ E/ml op 72 uur na dosis 6 bij 43% van de patiënten (secundair eindpunt).

Neutraliserende antistoffen

Zoals met andere L-asparaginase preparaten is de ontwikkeling van specifieke neutraliserende antistoffen gemeld bij herhaaldelijke toediening en wordt in verband gebracht met afgenomen L-asparaginase activiteit.

Cerebrospinale vocht activiteit

Na IM-toediening van 25 000 E/m² crisantaspase per week gedurende 16 weken waren de CSF L-asparaginespiegels niet detecteerbaar 3 dagen na de laatste toediening bij 5 van de 8 kinderen (62,5%), en bij 2 van de 8 kinderen (25%) na zowel de 5e als de 6e toediening tijdens versterkte re-inductietherapie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Reproductiviteitstoxiciteit

In toxische reproductiviteitsstudies werd overdracht van L-asparaginase door de placenta bij konijnen aangetoond. Er werden teratogene effecten gezien bij konijnen, ratten en muizen bij of onder de klinisch relevante doses. Bij konijnen werden misvormingen van de longen, nieren en skelet (spina bifida, abdominale expulsie, geen staart) gezien. Behandeling van zwangere ratten en muizen produceerde exencefalie en skeletanomalieën.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen relevante bevindingen over mannelijke of vrouwelijke embryonische ontwikkelingen bij ratten bij doses tot 50% van de aanbevolen menselijke dosis na correctie voor het totale lichaamsoppervlak, wat ook de hoogst geteste dosis in dit onderzoek was.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucose monohydraat
Natriumchloride

Natriumhydroxide
Azijnzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door de afwezigheid van compatibiliteitsstudies mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie. Dienovereenkomstig moeten andere intraveneuze medicinale producten niet toegediend worden via dezelfde intraveneuze infuuslijn als er Erwinase toegediend wordt.

6.3 Houdbaarheid

Houdbaarheid van het verpakte product

3 jaar.

Stabiliteit van het gereconstitueerde geneesmiddel voor injectie

Chemische en fysieke stabiliteit van de gereconstitueerde oplossing voor injectie is aangetoond tot 15 minuten in de originele verpakking, en 4 uur in een glazen of polypropyleen spuit, indien bewaard bij een temperatuur onder 25 °C

Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing voor injectie direct gebruikt worden tenzij de reconstitutiemethode het risico op microbiologische contaminatie uitsluit. Indien niet direct gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden.

Stabiliteit van het verdunde geneesmiddel voor infusie

Chemische en fysieke stabiliteit tijdens gebruik van verdunde geneesmiddel voor infusie is aangetoond voor 4 uur indien opgeslagen bij een temperatuur onder 25 °C in een polyvinylchloride (PVC) infuuszak. Stabiliteit is niet onderzocht bij andere typen infusiezakken.

Vanuit microbiologisch oogpunt moet het verdunde geneesmiddel voor infusie direct gebruikt worden tenzij de reconstitutiemethode en verdunning het risico op microbiologische contaminatie uitsluit. Indien niet direct gebruikt, is de gebruiker verantwoordelijk voor de bewaartijden en -omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Voor de bewaarcondities van het gereconstitueerde en verdunde geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 injectieflacons met een nominale capaciteit van 3 ml, gemaakt van doorzichtig neutraal type I glas, afgesloten met een 13 mm broombutylrubberen stop voor vriesdrogen en met een aluminium buitenverzegeling, die een witte glyofiliseerde vaste stof bevatten.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van elke injectieflacon dient te worden gereconstitueerd in 1 of 2 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie.

Bij reconstitutie met 1 ml, is de resulterende concentratie 10 000 E/ml. Bij reconstitutie met 2 ml, is de resulterende concentratie 5 000 E/ml.

Voeg de natriumchlorideoplossing (0,9%) voor injectie langzaam toe tegen de binnenste wand van de injectieflacon, voeg ze niet rechtstreeks toe aan of in het poeder. Laat de inhoud oplossen door de injectieflacon voorzichtig te mengen of te zwenken waarbij de injectieflacon rechtop wordt gehouden. Vermijd contact van de oplossing met de dop. Vermijd schuimvorming door te veel of te krachtig te schudden.

De oplossing moet helder zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Het is mogelijk dat fijne kristallijne of draadvormige deeltjes van eiwitaggregaten zichtbaar zijn als te krachtig wordt geschud. Als er in de gereconstitueerde oplossing zichtbare deeltjes of eiwitaggregaten zichtbaar zijn, moet de oplossing worden weggegooid.

De gereconstitueerde oplossing moet binnen 15 minuten na reconstitutie gebruikt worden. Als een periode van langer dan 15 minuten tussen reconstitutie en toediening onvermijdbaar is, moet de oplossing onder steriele omstandigheden in een aseptische glazen of transparante polypropyleen spuit worden opgezogen. De gereconstitueerde oplossing moet dan onder 25 °C worden bewaard en binnen 4 uur worden gebruikt.

Voor IV-infusie wordt aanbevolen de gereconstitueerde Erwinase-oplossing verder te verdunnen in 100 ml natriumchlorideoplossing (0,9%). Om de preparatie te vergemakkelijken, kan de gereconstitueerde Erwinase-oplossing direct overgebracht worden in een voorgevulde zak met 100 ml natriumchlorideoplossing (0,9%) voor infusie.

Het is aanbevolen om de verdunde oplossing voor infusie direct na preparatie toe te dienen. Indien niet direct gebruikt, kan de verdunde oplossing voor infusie in de infuuszak worden bewaard (zie rubriek 6.3).

Erwinase is geen cytotoxisch geneesmiddel en de speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwerking van deze middelen zijn dan ook niet vereist. Niettemin dient men zich er bij het bereiden of toedienen van Erwinase van bewust te zijn dat het sensibiliserend kan zijn.

Inhalatie van het poeder of van de oplossing dient te worden vermeden. Bij aanraking met de huid of de slijmvliezen, in het bijzonder met de ogen, dient men deze gedurende minstens 15 minuten overvloedig met water te spoelen.

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Porton Biopharma Limited
MC2, Penrose Wharf Business Centre,
Penrose Quay,
Cork,
T23 XN53Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE600551

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23/06/2024

Datum van laatste verlenging: 30/04/2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2025

Datum van goedkeuring : 10/2025