

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erwinase, 10 000 j.m./fiolkę, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kryzantaspaza (L-asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia) 10 000 j.m./fiolkę.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu:
Produkt leczniczy Erwinase zawiera 5 mg glukozy na fiolkę.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań/ do infuzji.
Biały liofilizowany proszek we fiołce.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja”) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m² pc. podawana domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia asparaginazą.

Leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego.

Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki.

Dzieci i młodzież

Dawkowanie jest takie samo u dorosłych i dzieci.

- Sposób podawania

Roztwór produktu leczniczego Erwinase można podawać w infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu domięśniowym.

Podczas dożylnego podawania produktu leczniczego Erwinase należy monitorować najniższy poziom aktywności L-asparaginazy w surowicy (przed podaniem dawki) i rozważyć zmianę sposobu podawania na podanie domięśniowe jeśli pożądaný poziom nie został osiągnięty (patrz punkt 5.2).

Przy infuzji dożylnýj, zrekonstruowany roztwór produktu leczniczego Erwinase należy dodatkowo rozcieńczyć w 100 ml soli fizjologicznej (0,9% roztworze chlorku sodu) i podawać w infuzji trwającej od 1 do 2 godzin.

Instrukcja dotycząca rekonstrukcji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Wcześniejsza ciężka reakcja nadwrażliwości na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Ciężkie zaburzenia czynności wątroby.
- Zapalenie trzustki występujące obecnie lub w wywiadzie związane z leczeniem L-asparaginazą.
- Zapalenie trzustki występujące obecnie niezwiązane z leczeniem L-asparaginazą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W celu poprawy identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy wyraźnie zanotować (lub podać) nazwę handlową i numer serii podawanego produktu w dokumentacji pacjenta.

Specjalne środki ostrożności dotyczące stosowania

Produkt leczniczy Erwinase powinni podawać wyłącznie lekarze z doświadczeniem w leczeniu nowotworów hematologicznych.

Ponieważ produkt leczniczy Erwinase może powodować uczulenia, zaleca się ostrożność w przypadku stosowania proszku lub roztworu (patrz punkt 6.6).

Reakcje nadwrażliwości

Podawanie produktu leczniczego Erwinase może powodować reakcje nadwrażliwości (reakcje na infuzję/wstrzyknięcie), w tym reakcje przybierające formę anafilaksji.

Ciężkie reakcje występują często.

Reakcje obserwowano po podaniu pierwszej lub kolejnych dawek.

Reaktywność krzyżowa między kryzantaspazą a L-asparaginazą pochodząca z *E. coli* jest niewielka lub nie występuje wcale.

Wśród reakcji występują

- reakcje ograniczające się do miejsca lub wokół miejsca podania domięśniowego lub dożylnego, oraz
- inne reakcje, w tym
 - reakcje z objawami charakterystycznymi dla reakcji anafilaktycznej, oraz
 - reakcje, którym towarzyszy gorączka (patrz punkt 4.8).

Reakcje mogą wystąpić podczas lub zaraz po podaniu. U większości pacjentów miejscowe i ogólnoustrojowe reakcje występują w ciągu pierwszych 24 godzin. Późniejszy początek reakcji zgłaszano dwa lub więcej dni po podaniu domięśniowym.

Chociaż reakcje anafilaktyczne występują niezbyt często, muszą być dostępne możliwości leczenia reakcji anafilaktycznej, jak adrenalina, dożylný glikokortykoidy i tlen. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Erwinase należy przerwać.

Jeśli pacjent otrzymał w schemacie leczenia L-asparaginazę, późniejsze ponowne leczenie tym samym lekiem (np. stosowanie w późniejszej fazie konsolidacji) wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nadwrażliwości i reakcji anafilaktycznych.

Zapalenie trzustki

Leczenie L-asparaginazą, w tym produktem leczniczym Erwinase, może powodować zapalenie trzustki. Zapalenie trzustki wywołane L-asparaginazą może ograniczać się do objawów biochemicznych i (lub) radiologicznych, może również postępować do wykształcenia objawów klinicznych i do postaci ciężkiej (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano przypadek zapalenia trzustki wywołany produktami zawierającymi L-asparaginazę, w tym produktem leczniczym Erwinase, zakończony śmiercią pacjenta.

Pacjentów należy dokładnie monitorować pod kątem oznak i objawów toksyczności trzustkowej oraz poinstruować, aby natychmiast zgłaszali potencjalne objawy zapalenia trzustki. Przy objawach klinicznych wskazujących na zapalenie trzustki należy oznaczyć poziom aktywności amylazy i lipazy w surowicy. U pacjentów leczonych L-asparaginazą zwiększony poziom aktywności amylazy i lipazy może występować z opóźnieniem, w niewielkim stopniu lub wcale.

W przypadku wystąpienia ciężkiego zapalenia trzustki, leczenie produktem leczniczym Erwinase należy ostatecznie przerwać (patrz punkt 4.3).

Znaczna hipertrójglicerydemia może przyczyniać się do wystąpienia zapalenia trzustki (patrz punkt 4.8).

Zgłaszano pojedyncze przypadki wystąpienia pierwszych oznak klinicznych zapalenia trzustki oraz wykrycia torbieli rzekomej trzustki kilka miesięcy po podaniu ostatniej dawki L-asparaginazy. Pacjentów należy monitorować pod kątem późnych oznak zapalenia trzustki.

Podczas leczenia L-asparaginazą zgłaszano występowanie przewlekłego zapalenia trzustki oraz przewlekłej niewydolności trzustki (niewydolność zewnątrz wydzielnicza z np. zaburzeniami wchłaniania; przewlekła nietolerancja glukozy/cukrzyca).

Nietolerancja glukozy

Leczenie z zastosowaniem L-asparaginazy, w tym produktu leczniczego Erwinase, może powodować nietolerancję glukozy oraz potencjalnie ciężką hiperglikemię.

U niektórych pacjentów zgłaszano kwasicę ketonową.

Pacjentów należy monitorować pod kątem wystąpienia hiperglikemii i potencjalnych powikłań.

Aby osiągnąć kontrolę hiperglikemii może być konieczne podanie insuliny oraz przerwanie leczenia L-asparaginazą.

Zaburzenia krzepnięcia

Podawanie L-asparaginazy, w tym produktu leczniczego Erwinase, powoduje obniżoną syntezę białek koagulacyjnych, antykoagulacyjnych i fibrynolitycznych, nieprawidłowe czasy krzepnięcia oraz występowanie klinicznych objawów zaburzenia krzepnięcia, które mogą prowadzić do poważnych zdarzeń zakrzepowo-zatorowych i krwawień (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić rutynowe badanie krzepliwości krwi zawierające czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny, poziom fibrynogenu i antytrombiny III. Parametry te należy regularnie monitorować podczas leczenia. Należy rozważyć zastosowanie środków zapobiegawczych. Jeśli wystąpią znaczne objawy koagulopatii, poza innymi klinicznie wskazanymi interwencjami, należy przerwać leczenie produktem leczniczym Erwinase do czasu

ustąpienia objawów. Leczenie można następnie kontynuować zgodnie z lokalnym protokołem jeśli korzyści płynące z dalszego podawania produktu leczniczego przewyższają ryzyko ponownego narażenia.

Działania na wątrobę

Leczenie L-asparaginazą, w tym produktem leczniczym Erwinase, może powodować lub wzmagać uszkodzenie/zaburzenie czynności wątroby (w tym podwyższenie poziomu transaminaz i bilirubiny, stłuszczenie wątroby i niewydolność wątroby). Ponadto, L-asparaginaza hamuje syntezę białek w wątrobie, prowadząc do np. hipoalbuminemii (patrz również Zaburzenia krzepnięcia i punkt 4.8).

W trakcie leczenia należy regularnie wykonywać badania czynności wątroby (patrz również punkt 4.5).

W przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych ze strony wątroby, leczenie produktem leczniczym Erwinase należy przerwać do całkowitego lub prawie całkowitego (Stopień 1 wg klasyfikacji CTCAE, ang. Common Terminology Criteria for Adverse Events) zaniku reakcji. Leczenie należy wznowić wyłącznie pod bardzo dokładną obserwacją.

Zaburzenia neurologiczne

Podczas leczenia każdą asparaginazą, w tym produktem leczniczym Erwinase, rzadko może wystąpić toksyczność OUN, w tym encefalopatia, napady padaczkowe oraz depresja OUN, jak również zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (ang. Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES) (patrz punkt 4.8).

PRES w obrazie rezonansu magnetycznego charakteryzuje się odwracalnymi (trwającymi od kilku dni do kilku miesięcy) zmianami/obrzękami, widocznymi głównie w tylnej części mózgu. Objawy PRES składają się zasadniczo z podwyższonego ciśnienia krwi, napadów padaczkowych, bólu głowy, zmian stanu psychicznego oraz zaburzeń widzenia (głównie ślepoty korowej lub niedowidzenia połowicznego jednoimiennego). Nie jest jasne czy PRES powodowany jest przez asparaginazę, leczenie towarzyszące innymi produktami czy choroby zasadnicze. PRES należy leczyć objawowo, łącznie z leczeniem wszelkich napadów. Może być konieczne przerwanie lub zmniejszenie dawek podawanych równocześnie immunosupresyjnych produktów leczniczych. Należy zasięgnąć porady specjalisty.

Ponieważ wystąpienie hiperamonemii może powodować lub przyczyniać się do toksyczności OUN, należy rozważyć badanie poziomu amoniaku w surowicy u pacjentów, u których wystąpiła toksyczność OUN. U pacjentów, u których wystąpiły objawy należy włączyć odpowiednie leczenie. Zgłoszono śmiertelny przypadek toksyczności OUN wywołanej L-asparaginazą.

Zespół rozpadu guza, zaburzenia czynności nerek

Zniszczenie komórek guza może powodować hiperurykemię, zespół rozpadu guza i nefropatię moczanową. Schemat leczenia chemioterapeutycznego może powodować lub nasilać zaburzenia czynności nerek.

Należy wykonywać badania czynności nerek i monitorować poziom kwasu moczowego w surowicy.

Immunosupresja, zakażenia

W modelach zwierzęcych wykazano, że L-asparaginaza ma działanie immunosupresyjne. Stosowanie leku u ludzi może predysponować do wystąpienia infekcji, ponieważ produkt leczniczy Erwinase stosowany jest z innymi lekami, które mogą obniżyć odpowiedź immunologiczną i zwiększać ryzyko wystąpienia zakażeń.

Zawartość sodu i glukozy

Produkt leczniczy Erwinase zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na fiolkę, to znaczy, że produkt uznaje się za „wolny od sodu”.

Produkt leczniczy Erwinase zawiera 5 mg glukozy na fiolkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów z cukrzycą.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Przed podaniem asparaginazy nie należy mieszać z innymi produktami leczniczymi.

Jednoczesne stosowanie kryzantaspazy i produktów leczniczych wpływających na czynność wątroby może zwiększyć ryzyko wystąpienia zmiany w parametrach czynności wątroby (np. zwiększona aktywność AspAT, AlAT i zwiększone stężenie bilirubiny).

- **Metotreksat, cytarabina**

Jeżeli kryzantaspaza zostanie podana bezpośrednio przed podaniem lub po podaniu metotreksatu lub cytarabiny, wystąpi działanie antagonistyczne lub synergiczne niezależnie od dawki. Kryzantaspaza może zmniejszyć lub wyeliminować wpływ metotreksatu lub cytarabiny na komórki nowotworowe i ten efekt trwa tak długo, jak długo stężenie asparaginy w osoczu jest zmniejszone. Nie wiadomo do jakiego stopnia ma to wpływ na ogólną skuteczność znanych protokołów leczniczych.

Kryzantaspaza może działać także jako „czynnik ratunkowy”, jeżeli zostanie podana w ciągu 24 godzin od podania dużej dawki metotreksatu lub cytarabiny.

Nie stosować metotreksatu ani cytarabiny razem z kryzantaspazą lub po jej podaniu, jeżeli poziom asparaginy jest poniżej normy.

- **Prednizon**

Podanie kryzantaspazy w skojarzeniu z podaniem lub niezwłocznie po podaniu prednizonu może wiązać się ze zwiększeniem działania toksycznego (może zwiększyć się ryzyko zmiany parametrów krzepnięcia, obejmującej np. spadek poziomu fibrynogenu i ATIII).

- **Winkrystyna**

Podanie kryzantaspazy w skojarzeniu z lub niezwłocznie przed podaniem winkrystyny może wiązać się ze zwiększeniem działania toksycznego i ryzyka wystąpienia anafilaksji.

- **Allopurynol**

W razie wystąpienia nefropatii moczanowej zaleca się podanie allopurynolu, aby zmniejszyć stężenie kwasu moczowego.

- **Imatynib**

Donoszono, że jednoczesne podawanie imatynibu i L-asparaginazy może się wiązać ze zwiększeniem hepatotoksyczności. Dlatego stosowanie imatynibu w schemacie skojarzonym wymaga szczególnych środków ostrożności.

Interakcje farmakokinetyczne

Należy uwzględnić możliwość wystąpienia interakcji między kryzantaspazą a innymi produktami leczniczymi, których parametry farmakokinetyczne są zależne od zmian w czynności wątroby lub od poziomu białek w osoczu.

Kryzantaspaza może wpływać na interpretację badań czynności tarczycy ze względu na nagłe zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) w surowicy (patrz także „Działania niepożądane”).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania kryzantaspazy u kobiet w ciąży. Ograniczone dane dotyczące stosowania L-asparaginazy w skojarzeniu z innymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi w czasie ciąży u ludzi nie dostarczają wystarczających informacji, aby wyciągnąć wnioski.

W badaniach na zwierzętach wykazano niekorzystny wpływ na rozwój zarodka lub płodu (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Erwinase nie należy stosować w czasie ciąży, chyba, że potencjalne korzyści zdecydowanie przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny unikać zajścia w ciążę w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej i przez pewien okres po jej zakończeniu. Mężczyźni nie powinni planować mieć dzieci w trakcie chemioterapii przeciwnowotworowej i przez pewien okres po jej zakończeniu. Należy zapoznać się z aktualnymi lokalnymi wytycznymi praktyki klinicznej.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy kryzantaspaza przenika do mleka kobiecego. Nie badano wydzielania kryzantaspazy u zwierząt. Nie można wykluczyć ryzyka u dzieci karmionych piersią, dlatego nie należy stosować produktu leczniczego Erwinase w okresie karmienia piersią.

Płodność

W badaniach na samcach szczura obserwowano m.in. spadek liczby plemników o około 12 do 15 % przy dawkach stanowiących około 12 do 50 % dawek zalecanych dla ludzi (patrz punkt 5.3). Nie wiadomo czy wyniki te są istotne dla ludzi.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Erwinase może mieć nieznaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Zawroty głowy, senność i inne działania na ośrodkowy układ nerwowy mogą pojawiać się po podaniu produktu leczniczego Erwinase (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Dwa najczęściej występujące działania niepożądane to:

- Nadwrażliwość, w tym pokrzywka, gorączka, skurecz oskrzeli, bóle stawów, obrzęk naczyńoruchowy, niedociśnienie, inne reakcje alergiczne lub wstrząs anafilaktyczny. W razie wystąpienia ciężkiej reakcji nadwrażliwości, leczenie należy niezwłocznie przerwać i odstawić.
- Zaburzenia krzepnięcia wynikające z zaburzenia syntezy białek są drugą pod względem częstości występowania klasą reakcji niepożądanych. Zaburzenia krzepnięcia będące wynikiem zmniejszenia ilości czynników krzepnięcia i inhibitorów krzepnięcia (takich jak antytrombina III, białko C i S), hipofibrynogenemii, wydłużonego czasu protrombinowego, wydłużonego czasu częściowej tromboplastyny oraz spadku ilości plazminogenu mogą prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Zaobserwowano zakrzepicę naczyń krwionośnych obwodowych, płucnych lub ośrodkowego układu nerwowego, co potencjalnie może prowadzić do zgonu lub wiązać się ze śladowym opóźnionym działaniem zależnie od umiejscowienia zatoru. Inne czynniki ryzyka przyczyniające się do zaburzeń krzepnięcia obejmują samą chorobę,

jednocześnie stosowane leki sterydowe i centralne cewniki żyłne. (Więcej informacji na temat środków ostrożności dotyczących stosowania, patrz punkt 4.4.)

Działania niepożądane są zwykle odwracalne.

b) Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

Dane dotyczące działań niepożądanych zawarte w Tabeli nr 1 pochodzą z 3 badań klinicznych (100EUSA12, ALL07P2 oraz Erwinase Master Treatment Protocol [EMTP]), w których zastosowano produkt leczniczy Erwinase u 1,028 pacjentów (głównie pacjentów pediatrycznych), których większość cierpiała na ostra białaczkę limfoblastyczną oraz z doświadczeń zdobytych po wprowadzeniu do obrotu produktu leczniczego Erwinase i innych preparatów zawierających L-asparaginazę u pacjentów pediatrycznych i dorosłych.

Niektóre z podanych poniżej działań niepożądanych to znane skutki stosowania schematów chemioterapii wielolekowej (np. reakcje spowodowane zahamowaniem czynności szpiku kostnego, oraz zakażenia) i nie jest jasne czy i w jakim stopniu produkt leczniczy Erwinase przyczynia się do tych działań. W pojedynczych innych przypadkach działań niepożądanych do ich wystąpienia przyczynić się mogły inne produkty lecznicze stosowane w schemacie leczenia.

Definicje częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela nr. 1 Działania niepożądane		
Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenia/posocznica ^{1,2}	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Leukopenia (w tym neutropenia) ³	Bardzo często
	Trombocytopenia ³	Bardzo często
	Niedokrwistość ³	Bardzo często
	Zmniejszenie ilości białek koagulacyjnych, antykoagulacyjnych i fibrynolitycznych ⁴	Bardzo często
	Zaburzenia czasu krzepnięcia ⁵	Bardzo często
	Gorączka neutropeniczna ³	Bardzo często
	Pancytopenia	Niezbyt często
	Niedokrwistość hemolityczna	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Reakcje nadwrażliwości (nie w miejscu podania ani w okolicy miejsca podania) ⁶	Bardzo często
	Anafilaksja ⁷	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperlipidemia, w tym zwiększone stężenie cholesterolu, oraz hipertrójglicerydemia	Bardzo często
	Zwiększenie aktywności amylazy i (lub) lipazy	Bardzo często
	Zmniejszenie masy ciała ⁸	Bardzo często
	Hiperglikemia	Bardzo często

	Ketokwasica cukrzycowa	Niezbyt często
	Hiperamonemia	Niezbyt często
	Wtórna niedoczynność tarczycy	Częstość nieznana
	Zmniejszenie ilości globuliny wiążącej tyroksynę	Częstość nieznana
	Utrata apetytu	Częstość nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Depresja lub toksyczność ośrodkowego układu nerwowego (OUN) ⁹ <ul style="list-style-type: none"> • Napady padaczkowe¹⁰ • Encefalopatia¹¹ • Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii* 	Często Niezbyt często Niezbyt często Rzadko
	Ból głowy	Często
Zaburzenia naczyniowe	Żyłne i tętnicze zdarzenia zakrzepowo-zatorowe i niedokrwienne ^{2,12}	Często
	Krwotok ²	Często
	Niedociśnienie tętnicze	Niezbyt często
	Nadciśnienie tętnicze	Częstość nieznana
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Duszność	Często
Zaburzenia żołądka i jelit	Zapalenie trzustki ^{2,13}	Często
	Wymioty	Bardzo często
	Biegunka	Często
	Ból brzucha/uczucie dyskomfortu w obrębie jamy brzusznej	Często
	Nudności	Bardzo często
	Zapalenie ślinianek	Częstość nieznana
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Zwiększone stężenie bilirubiny, zwiększenie aktywności transaminaz i fosfatazy zasadowej we krwi	Bardzo często
	Hepatotoksyczność <ul style="list-style-type: none"> • Stłuszczenie wątroby • Niewydolność wątroby • Żółtaczkę cholestatyczną • Powiększenie wątroby 	Bardzo często Niezbyt często Częstość nieznana Częstość nieznana Częstość nieznana
	Hipoproteinemia	Częstość nieznana
	Zwiększona retencja bromosulfaleiny	Częstość nieznana
	Hipoalbuminemia ¹⁴	Częstość nieznana

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Toksyczna nekroliza naskórka ²	Częstość nieznana
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból mięśniowo-szkieletowy ¹⁵	Bardzo często
	Reaktywne zapalenie stawów	Częstość nieznana
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Zaburzenia czynności nerek	Niezbyt często
	Białkomocz	Częstość nieznana
	Ostra niewydolność nerek	Częstość nieznana
	Nefropatia moczanowa	Częstość nieznana
	Pogorszenie czynności nerek	Częstość nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej	Często
	Gorączka	Często
	Reakcje w miejscu wstrzyknięcia i miejscowe reakcje nadwrażliwości ¹⁶ w tym reakcje późno ujawniające się ¹⁷	Często
	Ból	Często
	Zmęczenie	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia azotu mocznikowego we krwi i (lub) kreatyniny w surowicy ¹⁸	Bardzo często

*Patrz „Opis wybranych reakcji niepożądanych”

¹ W tym, np. zakażenia bakteryjne, wirusowe, grzybicze i oportunistyczne.

² W tym zakończony śmiercią pacjenta

³ Spowodowana depresją szpiku kostnego.

⁴ Podczas stosowania produktu leczniczego Erwinase zanotowano następujące: obniżony poziom antytrombiny III, obniżenie aktywności białka C i S; obniżony poziom fibrynogenu. Obniżony poziom plazminogenu zgłaszano podczas stosowania L-asparaginazy pochodzącej z E. coli.

⁵ W tym wydłużony czas częściowej tromboplastyny, czas protrombinowy i międzynarodowy znormalizowany wskaźnik (INR).

⁶ W tym reakcje wskazujące na reakcje anafilaktyczne (np. niedociśnienie, skurcz oskrzeli/świszczący oddech, niedotlenienie, zaburzenia oddychania/duszność, dysfagia, zapalenie błony śluzowej nosa, obrzęk naczynioruchowy, pokrzywka, wysypka, świąd, rumień, bledność, i (lub) złe samopoczucie); reakcje, którym towarzyszy gorączka, np. z dreszczami, uderzeniami gorąca, nadciśnienie tętnicze, częstoskurcz, wymioty, nudności, i (lub) ból głowy; oraz reakcje np. z objawami mięśniowo-szkieletowymi, takimi jak ból stawów i objawy skórne, takie jak plamica/wybroczyny

⁷ Ciężka i natychmiastowa reakcja systemowa.

⁸ Zgłaszano również znaczną utratę masy ciała (>20%).

⁹ Depresja OUN (np. śpiączka, senność, letarg) i inne objawy neurotoksyczności, w tym niedowład, dysfajza, halucynacje, stan splątania, pobudzenie, zawroty głowy, ból głowy, które mogą być wtórne do pierwotnej reakcji niepożądaney, takiej jak hiperglikemia, hiperamonemia, encefalopatia, posocznica, incydent mózgowo-naczyniowy, reakcje nadwrażliwości, lub skutki innej jednoczesnej farmakoterapii.

Podczas leczenia innymi produktami leczniczymi zawierającymi L-asparaginazę zgłaszano neurotoksyczność (np. senność, letarg, stan splątania, zawroty głowy, ból głowy) nie związaną z chorobą podstawową.

¹⁰ Drgawki mogą być powiązane z incydemem mózgowo naczyniowym lub encefalopatią metaboliczną.

¹¹ Encefalopatia może być konsekwencją hiperamonemii.

¹² W tym obwodowe, płucne, mózgowe (np. zakrzepica zatok żylnych mózgu), sercowe (np. zawał mięśnia sercowego), jelitowe, nerkowe, wątrobowe.

¹³ W tym martwicze, krwotoczne i tworzenie się torbieli rzekomych.

¹⁴ Hipoalbuminemia może się objawiać jako obrzęk obwodowy.

¹⁵ W tym bóle mięśni, bóle stawów, bóle

kończyn.

¹⁶ W tym pokrzywka, wysypka, świąd, rumień, ból, obrzęk, opuchlizna, stwardnienie, krwiak w miejscu podania.

¹⁷ Podczas stosowania innego produktu leczniczego zawierającego L-asparaginazę zgłaszano opóźnioną miejscową reakcję skórną z pęcherzami.

¹⁸ W tym podwyższenie poziomu mieszczące się w granicach norm laboratoryjnych.

c) Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zespół odwracalnej tylnej encefalopatii

Podczas stosowania schematów leczenia zawierających asparaginazę obserwowano zespół odwracalnej tylnej encefalopatii (PRES) (patrz punkt 4.4).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku większości białek terapeutycznych, u pacjentów mogą potencjalnie wykształcić się przeciwciała przeciwko substancji leczniczej, w tym przypadku przeciw kryzantaspazie.

Podczas badania z zastosowaniem produktu leczniczego Erwinase podawanego domięśniowo (badanie ALL07P2), u 6 spośród 56 (11 %) pacjentów leczonych produktem leczniczym Erwinase wykształciły się przeciwciała przeciw kryzantaspazie. Wśród tych 6 pacjentów, u których wykształciły się przeciwciała, u jednego wystąpiła reakcja nadwrażliwości (2 %, 1 z 56). U żadnego spośród powyższych 6 pacjentów nie wykształciły się przeciwciała neutralizujące.

Podczas badania z zastosowaniem produktu leczniczego Erwinase podawanego dożylnie (badanie 100EUSA12), u 4 spośród 30 (13,3 %) pacjentów leczonych produktem leczniczym Erwinase wykształciły się przeciwciała przeciw kryzantaspazie. Wśród tych 4 pacjentów u 3 wystąpiły reakcje nadwrażliwości (10 %, 3 z 30). U żadnego spośród powyższych 4 pacjentów nie wykształciły się przeciwciała neutralizujące.

Testy immunogenności są w wysokim stopniu zależne od wrażliwości i specyfiki samego testu. Na ich wyniki mogą wpływać takie czynniki, jak metodologia testu, sposób obchodzenia się z próbką, okres czasu w którym pobrano próbkę, leki towarzyszące i choroba zasadnicza. Dlatego porównanie częstości występowania przeciwciał przeciw kryzantaspazie z częstością występowania przeciwciał przeciw innym substancjom leczniczym może wprowadzać w błąd.

d) Dzieci i młodzież

Częstość występowania toksyczności trzustkowej i wątrobowej oraz żylnych zdarzeń zakrzepowozatorowych może być wyższa u nastolatków i młodych osób dorosłych niż u dzieci.

e) Inne szczególne populacje

Nie określono indywidualnych populacji pacjentów, w których profil bezpieczeństwa byłby inny od opisanego powyżej.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie asparaginazy. Brak dostępnych danych dotyczących eliminacji (otrzewnowej lub przez hemodializę) produktu leczniczego. Pacjenci, którzy przypadkowo otrzymali zbyt dużą dawkę L-asparaginazy, powinni być pod ścisłą obserwacją i otrzymywać odpowiednie leczenie objawowe i podtrzymujące. Przedawkowanie L-asparaginazy może spowodować przewlekłe zatrucie charakteryzujące się zaburzeniem czynności wątroby lub nerek. Jeśli to nastąpi podawanie L-asparaginazy należy natychmiast przerwać.

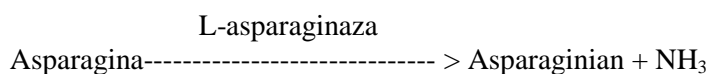
5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe
Kod ATC: L01XX02

Mechanizm działania

L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Reakcję biochemiczną można schematycznie przedstawić następująco:



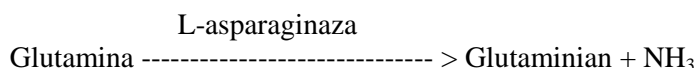
Asparagina znajduje się w większości białek i w przypadku jej braku zostaje wstrzymana synteza białek, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek.

Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy.

Komórki nowotworowe obecne w ostrej białaczce limfoblastycznej (ang. *acute lymphoblastic leukemia*, ALL), ostrej białaczce szpikowej (ang. *acute myeloid leukemia*, AML) i chłoniakach nieziarniczych (ang. *non-Hodgkin lymphoma*) (zwłaszcza w postaciach limfoblastycznych) nie wykazują aktywności syntetazy asparaginy i są zależne od egzogennej asparaginy.

Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałego wyczerpania zasobów egzogennej asparaginy.

Podkreślano również, że L-asparaginaza oprócz działania charakterystycznego dla L-asparaginazy, posiada również istotne działanie charakterystyczne dla glutaminazy. Katalizuje deaminację glutaminy do kwasu glutaminowego z wydzielaniem amoniaku według następującego wzoru:



Glutamina może prowadzić do alternatywnej syntezy asparaginy, dlatego wyczerpaniu zasobów asparaginy może towarzyszyć wyczerpanie zasobów glutaminy. Aczkolwiek dokładny potencjał tego działania charakterystycznego dla glutaminazy pozostaje nieznany.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania produktu leczniczego Erwinase po podaniu dożylnym wynosi $6,4 \pm 0,5$ godziny. Okres półtrwania produktu leczniczego Erwinase po podaniu domięśniowym wynosi około 16 godzin. L-asparaginaza przenika w niewielkim stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego i przenika także do chłonki.

Wykazano, że najniższe stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące $\geq 0,1$ j.m./ml koreluje z eliminacją asparaginy (asparagina $< 0,4$ mcg/ml lub $3 \mu\text{M}$) i poziomem w surowicy, na podstawie którego można przewidzieć aktywność kliniczną.

Badanie dotyczące podawania domięśniowego:

Najniższe stężenie kryzantaspazy w surowicy określono u 48 pacjentów z ALL w wieku od ≥ 2 lat do ≤ 18 lat włączonych do wieloośrodkowego, jednoramiennego otwartego badania AALL07P2, oceniającego bezpieczeństwo i farmakologię kliniczną. Główną miarą wyników było określenie odsetka pacjentów, u których stwierdzono najmniejsze stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące co najmniej $0,1$ j.m./ml.

Po podaniu domięśniowym w dawce $25\ 000$ j.m./m² w czasie pierwszego kursu aktywność asparaginazy w surowicy utrzymuje się powyżej $0,1$ j.m./ml po 48 godzinach od podania u 92,5% pacjentów i wynosi co najmniej $0,1$ j.m./ml po 72 godzinach u 88,5% pacjentów.

Badanie dotyczące podawania dożylnego:

Najniższe stężenie asparaginazy w surowicy określono u 24 pacjentów z ALL w wieku od ≥ 1 roku do ≤ 17 lat włączonych do wieloośrodkowego, jednoramiennego, otwartego badania AALL07P2, oceniającego parametry farmakokinetyczne. Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów z dwudniowym najniższym stężeniem asparaginazy w surowicy (stężenie po 48 godzinach oceniane po piątej dawce) wynoszącym $\geq 0,1$ j.m./ml w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia produktem leczniczym Erwinase (trzy razy w tygodniu, dawka dożylna) u pacjentów z ALL/LBL, u których stwierdzono nadwrażliwość na natywną pochodzącą z *E. coli* asparaginazę, pegaspargazę lub kalaspargazę pegol.

Po podaniu dożylnym w ciągu jednej godziny dawki $25\ 000$ j.m./m² w czasie pierwszego kursu aktywność asparaginazy w surowicy utrzymywała się $\geq 0,1$ j.m./ml po 48 godzinach od podania dawki 5 (główny punkt końcowy) u 83% pacjentów i $\geq 0,1$ j.m./ml po 72 godzinach od podania dawki 6 (drugorzędowy punkt końcowy) u 43% pacjentów.

Przeciwciała neutralizujące

Podobnie jak w przypadku innych preparatów zawierających L-asparaginazę, przy wielokrotnym podawaniu zgłaszano wykształcenie się swoistych przeciwciał neutralizujących, które osłabiają działanie L-asparaginazy.

Działania na płyn mózgowo-rdzeniowy

Po podaniu domięśniowym dawki $25\ 000$ j.m./m² pc. kryzantaspazy na tydzień przez 16 tygodni, poziom L-asparaginy w płynie mózgowo-rdzeniowym był niewykrywalny po 3 dniach od ostatniego podania u 5 z 8 dzieci (62,5%) oraz u 2 z 8 dzieci (25%) po piątym i po szóstym podaniu podczas ponownej terapii indukcyjnej.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Reakcje niepożądane, których nie zaobserwowano podczas badań klinicznych, ale które zaobserwowano u zwierząt przy poziomie narażenia podobnym do klinicznego poziomu narażenia i które mogą być potencjalnie istotne klinicznie były następujące:

Toksyczność reprodukcyjna

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej wykazano przenikanie L-asparaginazy przez łożysko u królików. Działanie teratogenne zaobserwowano u królików, szczurów i myszy w przypadku podawania w dawkach mniejszych lub równych dawkom klinicznie istotnym. U królików zaobserwowano malformacje płuc, nerek i szkieletu (rozszczip kręgosłupa, wypadanie trzewi, brak ogona). W wyniku leczenia ciężarnych szczurów i myszy stwierdzono egzencefalię i nieprawidłowości szkieletowe.

Płodność

W badaniu wpływu na płodność i wczesny rozwój zarodka u szczurów, kryzantaspaza nie wykazywała działania na płodność samców i samic po podaniu domięśniowym w dawkach nieprzekraczających 2000 j.m./kg (około 50% dawki zalecanej u ludzi po dostosowaniu do całkowitej powierzchni ciała) podawanych co drugi dzień, przy całkowitej liczbie 35 dawek. Wyniki badania dla samców szczura wykazały obniżenie liczby plemników o około 12 do 15% przy dawkach od 500 do 2000 j.m./kg (około 12 do 50% dawki zalecanej dla ludzi).

Działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono badań nieklinicznych w celu oceny rakotwórczego lub mutagennego potencjału kryzantaspazy.

Kryzantaspaza jest enzymem, którego struktura i dobrze udokumentowana aktywność nie wskazują na żadne potencjalne działanie rakotwórcze ani mutagenne. W badaniach *in vitro*, nie następowały zmiany kariotypu, jedynie spowolnienie lub zatrzymanie procesu mitozy (działanie cytostatyczne).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Glukoza jednowodna

Sodu chlorek

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

Kwas octowy (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

W związku z tym, nie należy podawać innych dożylnych produktów leczniczych przez ten sam dostęp dożylny podczas podawania infuzji produktu leczniczego Erwinase.

6.3 Okres ważności

(a) Okres ważności produktu w opakowaniu: 3 lata. (b) Okres ważności po rekonstytucji zgodnie ze wskazówkami: 15 minut w oryginalnym pojemniku, 4 godziny w sterylnej strzykawce szklanej lub polipropylenowej (patrz punkt 6.6) przechowywanej w temperaturze poniżej 25°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C do 8°C).

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Pudełko zawierające pięć fiolek, każda o nominalnej pojemności 3 ml, wykonanych z bezbarwnego szkła typu I, zamkniętych korkiem z gumy halobutylovej 13 mm do liofilizacji i aluminiowym uszczelnieniem, zawierających białą substancję stałą w postaci liofilizatu.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Roztwór produktu leczniczego Erwinase można podawać w infuzji dożylniej lub wstrzyknięciu domięśniowym.

Przy infuzji dożylniej zrekonstruowany roztwór produktu leczniczego Erwinase należy dodatkowo rozcieńczyć w 100 ml soli fizjologicznej (0,9% roztworze chlorku sodu) i podawać w infuzji trwającej od 1 do 2 godzin.

Zawartość każdej fiołki rozpuścić w 1 ml lub 2 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań.

Po rekonstytucji w 1 ml otrzymany roztwór ma stężenie 10 000 j.m./ml.

Po rekonstytucji w 2 ml otrzymany roztwór ma stężenie 5 000 j.m./ml.

Powoli dodawać rozcieńczalnik po wewnętrznej ścianie fiołki, nie wtryskiwać bezpośrednio na proszek lub do proszku. Odczekać, aż zawartość się rozpuści, delikatnie mieszając lub obracając fiołkę trzymaną w pozycji pionowej, unikając kontaktu roztworu z korkiem. Unikać tworzenia się piany w związku z nadmiernym lub gwałtownym mieszaniem.

Roztwór powinien być przejrzysty i nie zawierać widocznych cząstek. W przypadku zbyt gwałtownego wstrząsania mogą być widoczne niewielkie krystaliczne agregaty lub smugi białka. W przypadku widocznych cząstek lub agregatów białka roztwór po rekonstytucji należy wyrzucić.

Roztwór należy podać w terminie 15 minut od rekonstytucji. Jeżeli nie można podać roztworu w ciągu 15 minut od rekonstytucji, roztwór należy pobrać aseptycznie do sterylnej strzykawki szklanej lub polipropylenowej w celu dalszego przechowywania. Taki roztwór należy podać w ciągu 4 godzin i przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Produkt leczniczy Erwinase nie jest cytotoksycznym produktem leczniczym i nie wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności wymaganych w przypadku takich produktów leczniczych. Niemniej jednak, w czasie przechowywania lub podawania produktu leczniczego Erwinase należy uwzględnić to, że może uczulać.

Należy unikać wdychania proszku lub roztworu. W przypadku kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi, zwłaszcza z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Jazz Pharmaceuticals France SAS
City One, 84 Quai Charles de Gaulle
69006 Lyon
FRANCJA
Tel: +48 221042097
Email: medinfo-pl@jazzpharma.com

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

22588

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 27 lipca 2015

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**