



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ERWINASE 10.000 I.E./Durchstechflasche
Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Crisantaspase (Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi*), 10.000 I.E./Durchstechflasche.

Eine Durchstechflasche enthält 167 µkat (10.000 I.E.*) L-Asparaginase (L-Asparaginamido-hydrolase) aus *Erwinia chrysanthemi*.

* 1 I.E. L-Asparaginase ist die Enzymmenge, welche 1 µmol L-Asparagin pro Minute bei 37°C und pH 8,5 umsetzt.
1 I.E. = 16,6 nkat.

Nach Rekonstitution mit 2 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Injektion enthält 1 ml der verdünnten Lösung 5.000 I.E. Crisantaspase.

Nach Rekonstitution mit 1 ml 0,9%iger Natriumchloridlösung zur Injektion enthält 1 ml der verdünnten Lösung 10.000 I.E. Crisantaspase.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

Weißes lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwinase wird als Bestandteil einer krebshemmenden Kombinationstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter angewendet, hauptsächlich bei Patienten, die überempfindlich auf L-Asparaginase aus *Escherichia coli*, entweder nativ oder pegyliert (Pegaspargase), reagieren.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Erwinase sollte unter Aufsicht eines in der Behandlung der ALL erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine angemessene Durchführung der Behandlung erfordert dafür geeignete Voraussetzungen wie z.B. die Beherrschung von anaphylaktoiden Reaktionen sowie die regelmäßige Durchführung von laborchemischen Kontrolluntersuchungen.

Dosierung

Substitution von Pegaspargase (pegylierte *E. coli* Asparaginase)

Die empfohlene Dosierung beträgt 25.000 I.E./m² drei Mal pro Woche (z.B. montags/mittwochs/freitags) über zwei Wochen, im Austausch für jede vorgesehene Dosis Pegaspargase (d.h. innerhalb von 2 Wochen wird eine vorgesehene Dosis Pegaspargase durch 6 Dosen Erwinase ersetzt).

Substitution von nativer *E. coli* Asparaginase

Die empfohlene Dosierung beträgt 25.000 I.E./m², im Austausch für jede vorgesehene Dosis *E. coli* Asparaginase innerhalb eines Therapiekurses.

Substitutionsempfehlungen lokaler Behandlungsprotokolle, die sich in der Therapie der ALL im Rahmen einer krebshemmenden Kombinationstherapie bewährt haben, sollten berücksichtigt werden.

Die Dosierung kann entsprechend den lokalen Behandlungsprotokollen angepasst werden.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist für Kinder und Erwachsene gleich.

Angeichts der großen Spannbreite der mittleren Asparaginase-Aktivität, die zwischen Patienten beobachtet wurde, kann die optimale Erwinase-Dosis zwischen den Patienten variieren. Daher wird empfohlen, den Asparaginase-Spiegel zwecks Individualisierung der Dosierung zu überwachen.

Art der Anwendung

Erwinase wird intramuskulär injiziert.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Erwinase darf vor der Applikation nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Crisantaspase oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis), auch in der Vorgeschichte.
- Schwangerschaft und Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erwinase sollte nur von Ärzten, die in dieser Art von Behandlung spezialisiert sind, verwendet werden.

Als bakterielles Protein besitzt Erwinase das Potential, allergische Reaktionen auszulösen, welches sich bei wiederholter Behandlung erhöht. Zur Behandlung einer möglichen anaphylaktoiden Reaktion während der Verabreichung sollte eine entsprechende Ausrüstung bereitstehen. Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi* (Crisantaspase) hat eine andere antigene Struktur als Asparaginase aus *Escherichia coli*. Daher kann Erwinase auch bei Überempfindlichkeit auf native oder pegylierte Asparaginase aus *Escherichia coli* angewendet werden. Bei gleicher Dosierung ist die Immunogenität von Erwinase geringer als die von Asparaginase aus *Escherichia coli*. Bei Auftreten von Überempfindlichkeit muss Erwinase abgesetzt und eine angemessene Therapie begonnen werden.

Bei einigen Patienten können neutralisierende Antikörper gegen Asparaginase auftreten, ohne dass eine klinische Hypersensitivitätssymptomatik beobachtet wird. Diese Antikörper können jedoch zu einer mehr oder weniger schnellen Inaktivierung („silent inactivation“) führen. Deshalb erscheint eine Messung der Asparaginase-Aktivität im Serum empfehlenswert.

Die nachfolgend aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind nicht spezi-

fisch für Erwinase, sie gelten auch für andere Arzneimittel, die L-Asparaginase enthalten.

Bei Auftreten einer Pankreatitis muss die Behandlung mit Erwinase beendet werden.

Erwinase kann immunsuppressive Aktivität entwickeln. Daher besteht die Möglichkeit, dass der Einsatz des Arzneimittels bei Patienten Infektionen begünstigen kann.

Verminderte Zahl der Blutplättchen (Thrombozytopenie) oder Blutvergiftung (Sepsis) erhöhen das Risiko von Blutungen (insbesondere intrakraniell mit Schlaganfall und Koma). Patienten mit erhöhter Infektionsanfälligkeit, bereits bestehenden Gerinnungsstörungen oder Kleinkinder sind besonders gefährdet.

Kombinationstherapien mit Erwinase können zu einer schweren hepatischen Toxizität und Toxizität am zentralen Nervensystem führen.

Vorsicht ist geboten, wenn Erwinase in Kombination mit anderen hepatotoxischen Wirkstoffen gegeben wird, insbesondere bei vorliegender eingeschränkter Leberfunktion.

Vor und während der Behandlung ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich:

- Zuckerwerte im Urin sollten vor jeder Applikation ermittelt werden.
- Serum-Amylase, Lipase und Insulin-Spiegel sollten ermittelt werden, um Hyperglykämien und schwere Pankreatitis auszuschließen. Hyperglykämie kann bei Bedarf mit Insulin behandelt werden.
- Vor Behandlungsbeginn muss das Blutgerinnungsprofil kontrolliert und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Sollte eine signifikante symptomatische Koagulopathie eintreten, sollte die Behandlung mit Erwinase unterbrochen werden, bis die Koagulopathie beseitigt ist. Anschließend die Behandlung gemäß Behandlungsprotokoll fortsetzen.
- Während der Behandlung Leberwerte regelmäßig überwachen.
- Die Nierenfunktionstests und Serum-Harnsäure-Spiegel sollten überwacht werden.

Erwinase enthält Natrium, aber weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Erwinase darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Die nachfolgend aufgeführten Wechselwirkungen sind nicht spezifisch für Erwinase, sie können auch bei anderen Arzneimitteln, die L-Asparaginase enthalten, auftreten.

Erwinase kann die Toxizität von anderen Medikamenten durch die Beeinflussung der Leberfunktion erhöhen.

Bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die die Leberfunktion beeinträchtigen, kann das Risiko veränderter Leberwerte erhöht werden (z.B. erhöhte ASAT-, ALAT-, Bilirubin-Werte).



Die Verminderung von Serumprotein durch Erwinase kann die Toxizität anderer an Protein gebundener Arzneimittel erhöhen.

Zusätzlich kann L-Asparaginase durch die Hemmung der Proteinsynthese und Zellteilung den Wirkungsmechanismus anderer Substanzen, wie z.B. Methotrexat, Cytarabin, die die Zellteilung zur Entfaltung ihrer Wirkung benötigen, stören. Erwinase kann die Wirkung von Methotrexat auf maligne Zellen vermindern oder aufheben. Diese Wirkung hält so lange an, wie die Asparagin-Spiegel im Plasma supprimiert sind. Methotrexat darf nicht zusammen mit oder nach Erwinase angewendet werden, solange die Asparagin-Spiegel unter dem Normalwert liegen.

Prednison: Bei gleichzeitiger Behandlung mit Prednison kann das Risiko veränderter Blutgerinnungsfaktoren (z.B. Rückgang der Fibrinogen- und ATIII-Spiegel) und allergischer Reaktionen erhöht werden.

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien wie Coumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika.

Vincristin: Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Vincristin kann mit einer erhöhten Toxizität und einem erhöhten Anaphylaxie-Risiko einhergehen.

Es wurde berichtet, dass die gleichzeitige Anwendung von Imatinib mit L-Asparaginase mit einer erhöhten Lebertoxizität einhergehen könnte. Daher ist bei der Anwendung von Imatinib zusammen mit Erwinase besondere Vorsicht geboten.

Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen sollte frühestens 3 Monate nach Abschluss der gesamten antileukämischen Behandlung durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Erwinase bei schwangeren Frauen vor.

Es gibt jedoch eine begrenzte Anzahl von Daten über die Anwendung von *E. coli* Asparaginase in Kombination mit anderen Antineoplastika während der Schwangerschaft. Diese Daten sind allerdings nicht ausreichend für eine abschließende Beurteilung. Basierend auf den beobachteten Effekten auf die embryonale/fetale Entwicklung während tierexperimenteller Studien (siehe Abschnitt 5.3 präklinische Daten zur Sicherheit), sollte Erwinase während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist absolut erforderlich.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Erwinase in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von Erwinase in die Muttermilch wurde nicht an Tieren untersucht. Da potenzielle schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern auftreten können, ist das Stillen kontraindiziert.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Auswirkungen von Erwinase auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen wurden nicht untersucht. Aufgrund des bekannten Nebenwirkungsprofils, wie z.B. häufig auftretende Somnolenz, Verwirrungs Zustände, Benommenheit, Übelkeit oder Erbrechen, sollte der Patient bis zum Abklingen der Symptome keine Fahrzeuge oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die zwei häufigsten Nebenwirkungen sind:

- Überempfindlichkeit, einschließlich Nesselsucht, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Kehlkopfödem, Bronchospasmen, Blutdruckabfall oder gar anaphylaktischer Schock. Bei anaphylaktischen Reaktionen müssen (gegebenenfalls unter intensivmedizinischen Bedingungen) die vitalen Parameter überwacht und/oder korrigiert werden. (Als therapeutische Maßnahmen kommen in Frage: Gabe von Sauerstoff, Katecholaminen, Glucocorticoiden, Volumensubstitution usw.). Die Erwinase-Behandlung muss sofort unterbrochen und abgesetzt werden.
- Blutgerinnungsstörungen (z.B. Thrombosen) aufgrund der gestörten Proteinsynthese sind die zweithäufigsten Nebenwirkungen. Die Störung der Blutgerinnung und Fibrinolyse (Verlängerung der Prothrombinzeit, partiellen Thromboplastinzeit und Thrombinzeit, Hypofibrinogenämie und Verringerung anderer Gerinnungsfaktoren) kann zu Thromboembolien oder Hämorrhagien führen. Es wurden Thrombosen in peripheren Blutgefäßen, in Blutgefäßen der Lunge

oder des zentralen Nervensystems beobachtet, die, je nach Lage des Gefäßverschlusses, potenziell tödlich oder mit bleibenden Spätschäden verbunden sind. Zu sonstigen Risikofaktoren, die an Gerinnungsanomalien beteiligt sind, gehören die Erkrankung selbst, gleichzeitige Steroidbehandlung und zentrale Venenkatheter. Bei rasch einsetzendem Fibrinogenabfall und über 30 % erniedrigtem Quick-Wert sollte Fibrinogen substituiert werden. Bei signifikanten Gerinnungsstörungen muss Erwinase abgesetzt werden.

In der Regel sind alle Nebenwirkungen reversibel.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In nachstehender Tabelle sind Nebenwirkungen aufgelistet, die entweder bei der Behandlung mit Erwinase (*Crisantaspase*) oder *E. coli* Asparaginase als Teil einer Chemotherapie spontan beobachtet wurden bzw. von denen in der Fachliteratur berichtet wurde. Das Nebenwirkungsspektrum von Erwinase stimmt weitgehend mit dem von *E. coli* Asparaginase überein. Aus Sicherheitsgründen sind daher auch Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit *E. coli* Asparaginase aufgetreten sind, aber unter Erwinase bisher nicht beobachtet wurden.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).

Lässt sich die Häufigkeitsrate einer Nebenwirkung auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht verlässlich berechnen, wird die Häufigkeit dieser Nebenwirkung als „nicht bekannt“ bezeichnet.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen:	
Sehr selten:	Infektionen, lebensbedrohende Sepsis.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:	
Sehr häufig:	Koagulopathien – Anomalien der Blutgerinnungsfaktoren, Abfall von Antithrombin III, Protein C, Protein S oder Blutfibrinogen ⁽¹⁾ .
Häufig:	Koagulopathien in Verbindung mit Blutung oder Thrombose, hypokoagulabler Zustand, asymptomatische Koagulopathie.
Sehr selten:	Neutropenie, febrile Neutropenie, Thrombozytopenie.
Nicht bekannt:	Leukopenie, Anämie, hämolytische Anämie, Knochenmarkdepression.
Erkrankungen des Immunsystems:	
Häufig:	Überempfindlichkeit.
Gelegentlich:	Anaphylaktische Reaktion.
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:	
Häufig:	Erhöhte Serumamylase oder -lipase.
Gelegentlich:	Hyperlipidämie ⁽¹⁾ , Hyperglykämie.
Selten:	Diabetische Ketoazidose.
Nicht bekannt:	Hyperammonämie ⁽³⁾ , Hyperurikämie*, Hypoinsulinämie, gestörte Glukosetoleranz, sekundäre Hypothyreose, Abfall des TBG-Spiegels (thyroxinbindendes Globulin), Appetitverlust, Gewichtsverlust.

Fortsetzung auf Seite 3



Fortsetzung Tabelle

Psychiatrische Erkrankungen:	
<u>Nicht bekannt:</u>	Agitiertheit, Halluzinationen.
Erkrankungen des Nervensystems:	
<u>Häufig:</u>	Lethargie, Somnolenz, Verwirrungszustand, Benommenheit, Neurotoxicität*, Grand-Mal-Konvulsion ⁽²⁾ , partielle Anfälle ⁽²⁾ , Kopfschmerzen.
<u>Selten:</u>	Aphasie, Parese, Enzephalopathie ⁽³⁾ , Bewusstseinseinschränkung, Koma.
Herzerkrankungen:	
<u>Selten:</u>	Herzinfarkt – als Folge anderer Nebenwirkungen (z. B. Thrombose, Pankreatitis).
Gefäßerkrankungen:	
<u>Häufig:</u>	Lungen-, Venen- oder Gehirnthrombosen, Blässe.
<u>Nicht bekannt:</u>	Hämorrhagie, Bluthochdruck, Hitzewallungen ⁽⁴⁾ , Blutdruckabfall ⁽⁴⁾ .
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums:	
<u>Häufig:</u>	Atembeschwerden ⁽⁴⁾
<u>Gelegentlich:</u>	Kehlkopfödem ⁽⁴⁾ , Atemstillstand, Hypoxie, Rhinitis, Bronchospasmen ⁽⁴⁾ .
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:	
<u>Häufig:</u>	Durchfall, akute Pankreatitis, Brechreiz, Erbrechen, Bauchschmerzen.
<u>Sehr selten:</u>	Hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis*, Dysphagie.
Leber- und Gallenerkrankungen:	
<u>Häufig:</u>	Erhöhte Bilirubin-, Transaminase-, Alkali-Phosphatase- oder Cholesterinwerte im Serumspegel, Hepatotoxizität.
<u>Selten:</u>	Leberfunktionsstörungen, Leberversagen.
<u>Nicht bekannt:</u>	Hepatomegalie, cholestatischer Ikterus, Hypoalbuminämie, Lebersteatose.
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:	
<u>Häufig:</u>	Hautausschlag, Nesselsucht, Juckreiz, Erytheme, Gesichtsoedem, geschwollene Lippen ⁽⁴⁾ .
<u>Nicht bekannt:</u>	Toxische epidermale Nekrolyse.
Sklett-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:	
<u>Sehr selten:</u>	Myalgie, reaktive Arthritis.
<u>Nicht bekannt:</u>	Schmerzen in den Gliedmaßen.
Erkrankungen der Nieren- und Harnwege:	
<u>Nicht bekannt:</u>	Nierenfunktionsstörung.
Allgemeine Erkrankungen:	
<u>Häufig:</u>	Pyrexie, Schüttelfrost, peripheres Ödem, Reaktionen am Verabreichungsort (inkl. Schmerzen an der Injektionsstelle, Erythem, Hämatom oder Ödem), Schmerzen.
<u>Nicht bekannt:</u>	Müdigkeit, Unwohlsein.

* Siehe Abschnitt c).

1 Als Folge der gehemmten Proteinsynthese.

2 Konvulsionen können einhergehen mit Thrombose oder metabolischer Enzephalopathie.

3 Als Folge der Ammoniaküberproduktion, bedingt durch die Wirkung von L-Asparaginase auf endogenes Asparagin und Glutamin.

4 Diese Symptome stehen häufig im Zusammenhang mit Überempfindlichkeitsreaktionen.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen der Bauchspeicheldrüse (siehe Abschnitt 4.4) – akute Pankreatitis tritt in < 10 % der Fälle auf. Es wurde vereinzelt, und bis zu vier Monate nach der letzten Applikation, von Pseudozystenbildung berichtet. Deshalb sind geeignete Untersuchungen (z. B. Ultraschall) nach Behandlungsende zu erwägen. In sehr seltenen Fällen kommt es zu hämorrhagischer oder nekrotisierender Pankreatitis mit tödlichem Ausgang. L-Asparaginase kann sich auf die endokrine Funktion der Bauchspeicheldrüse

auswirken. Hyperglykämie (die am häufigsten beobachtete Nebenwirkung) und Hypoinsulinämie können ohne Weiteres durch die Verabreichung von exogenem Insulin behandelt werden. Es wurde vereinzelt von diabetischer Ketoazidose berichtet.

Erkrankungen des Nervensystems und Herzerkrankungen treten häufig als Folge von anderen Nebenwirkungen auf (z. B. Thromboembolie) bzw. synergistisch mit den Wirkungen anderer chemotherapeutischer Arzneimittel (z. B. verzögerte Methotrexat-Clearance).

Bei Hyperurikämie ist die Verabreichung von Allopurinol indiziert, einhergehend mit der Gabe von großen Flüssigkeitsmengen und Alkalisierung des Harns.

d) Kinder und Jugendliche

Es wird davon ausgegangen, dass Häufigkeit, Art und Schweregrad der Nebenwirkungen für Kinder und Erwachsene gleich sind.

e) Sonstige spezielle Populationen

Es sind keine speziellen Einzelpopulationen bekannt, bei denen das Sicherheitsprofil von dem oben genannten Profil abweicht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Neben akuten allergischen Reaktionen oder anaphylaktischem Schock kann L-Asparaginase zu einer chronischen Vergiftung, gekennzeichnet durch eingeschränkte Leber- oder Nierenfunktion, führen. Die Gabe von L-Asparaginase sollte sofort gestoppt und eine symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX02

Wirkmechanismus

L-Asparaginase katalysiert die Deaminierung von exogenem Asparagin zu Asparaginsäure und Ammoniak.

Die biochemische Reaktion kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



Asparagin ist Bestandteil der meisten Proteine. Es ist eine normalerweise nicht essentielle Aminosäure, die für manche leukämische Zellen essentiell ist. Fehlt Asparagin, ist die Proteinsynthese unterbrochen. Dadurch wird die RNA- und DNA-Synthese gehemmt, und es kommt zu einem Stillstand der Zellproliferation.

Die Anti-Tumor-Aktivität von L-Asparaginase ist ein Ergebnis der anhaltenden Depletion des exogenen Asparagins.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Halbwertszeit von Erwinase nach i.v. Infusion beträgt 6,4 ± 0,5 Stunden.

Die Halbwertszeit von Erwinase nach i.m. Injektion beträgt etwa 16 Stunden.

L-Asparaginase penetriert geringfügig in die Cerebrospinalflüssigkeit und findet sich auch in der Lymphe.



Die Übereinstimmung des Talspiegels der Asparaginase-Aktivität im Serum von $\geq 0,1$ I.E./ml mit der Depletion des Asparagins (Asparagin $< 0,4$ µg/ml oder 3 µM) und den Serumkonzentrationen, die eine klinische Wirksamkeit vorhersagen, wurde erwiesen.

Bei wiederholter Anwendung kann das Arzneimittel durch spezifische Antikörper gebunden und eliminiert werden.

i.m. Studie

Talspiegel der Asparaginase-Aktivität im Serum nach Anwendung von Crisantaspase wurden bei 48 Patienten mit ALL im Alter zwischen ≥ 2 und ≤ 18 Jahren bestimmt, die an einer einarmigen, multizentrischen, offenen Sicherheits- und klinischen Pharmakologiestudie AALL07P2 teilnahmen. Das Hauptziel war die Bestimmung des Prozentsatzes der Patienten, die einen Talspiegel der Asparaginase-Aktivität im Serum $\geq 0,1$ I.E./ml erzielten.

Nach der intramuskulären Verabreichung einer Dosis von 25.000 I.E./m² im ersten Therapiezyklus wurde 48 Stunden nach Dosierung bei 92,5% der Patienten eine Serum-Asparaginase-Aktivität von über 0,1 I.E./ml und 72 Stunden nach Dosierung bei 88,5% der Patienten eine Serum-Asparaginase-Aktivität von mindestens 0,1 I.E./ml aufrechterhalten.

i.v. Studie

Der Talspiegel der Asparaginase-Aktivität im Serum wurde bei 24 Patienten mit ALL im Alter zwischen ≥ 1 bis ≤ 17 Jahren bestimmt, die an einer einarmigen, multizentrischen, offenen Pharmakokinetikstudie 100EUSA12 teilnahmen. Das primäre Ziel der Studie war, den Anteil an Patienten mit ALL/LBL (Lymphoblastischem Lymphom) und einer Überempfindlichkeit gegen native *E. coli* Asparaginase, Pegaspargase oder Calaspargase Pegol zu bestimmen, der in den ersten beiden Wochen der Erwinase-Therapie (3 Mal pro Woche intravenös) einen 2-Tages-NSAA-Spiegel (nadir serum asparaginase activity level; 48-Std.-Talspiegel der Asparaginase-Aktivität im Serum, gemessen nach der 5. Dosis) von $\geq 0,1$ I.E./ml aufwies.

Nach der intravenösen Verabreichung einer Dosis von 25.000 I.E./m² über 1 Stunde im ersten Therapiezyklus, wurde 48 Stunden nach Dosis 5 (primärer Endpunkt) bei 83% der Patienten eine Serum-Asparaginase-Aktivität von $\geq 0,1$ I.E./ml und 72 Stunden nach Dosis 6 (sekundärer Endpunkt) bei 43% der Patienten eine Serum-Asparaginase-Aktivität von $\geq 0,1$ I.E./ml aufrechterhalten.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität: LD₅₀ i.p. bei Mäusen: 5×10^5 I.E./kg; LD₅₀ i.v. bei Kaninchen: 12.000 I.E./kg; LD₅₀ i.p. bei Ratten: 3.200 I.E./kg.

Toxizität bei wiederholter Gabe (subakut und chronisch): Keine pathologischen Effekte wurden beobachtet bei Dosierungen bis zu 1.000 I.E./kg bei Kaninchen, bis zu 5.000 I.E./kg bei Hunden und bis zu 1.000 I.E./kg bei Rhesusaffen. Bei Ratten und Mäusen ist es bei sehr hohen Dosi-

rungen zu subduralen Blutungen und Schädigung der Nierentubuli gekommen.

Kanzerogenität und Mutagenität: Tierexperimentelle Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Crisantaspase ist ein Enzym, dessen Struktur und gut beschriebene Aktivität kein kanzerogenes oder mutagenes Potential vermuten lassen. *In vitro* fanden sich keine Karyotypänderungen, nur Verlangsamung bzw. Stillstand der Mitoserate (= zytostatische Wirkung).

Reproduktionstoxizität: Eine Plazentagängigkeit wurde bei Kaninchen gezeigt. Bei einer Dosierung von 100 I.E./kg fanden sich im Dottersack 0,25 I.E./ml nach 2 Stunden und 0,33 I.E./ml nach 4 Stunden. Aus einem Tierversuch liegen Hinweise auf Fruchtschädigungen vor (Missbildungen, Absterben des Embryos). Aufgrund der Asparaginverarmung werden teratogene Effekte vermutet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Glucose-Monohydrat

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels in der Durchstechflasche: 15 Minuten

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung, bei Aufbewahrung in einer Glas- oder transparenten Polypropylenspritze und einer Temperatur unter 25°C, wurde für bis zu 4 Stunden nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Injektionslösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Methode des Verdünnens schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus.

Wenn die gebrauchsfertige Injektionslösung nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

Hinweise zur Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank bei +2°C bis +8°C lagern.

Lagerungsbedingungen für die rekonstituierte Lösung siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflaschen aus farblosem Glas vom Glastyp 1 mit einem Nennvolumen von

3 ml, verschlossen mit 13-mm-Halobutyl-Stopfen und Aluminium-Bördelkappen. Der Inhalt ist ein weißer lyophilisierter Feststoff. Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung, Hinweise zur Anwendung und Handhabung

Nachdem Erwinase Raumtemperatur angenommen hat, wird der Inhalt jeder Durchstechflasche mit 1 oder 2 ml Natriumchloridlösung (0,9%) zur Injektion rekonstituiert. **Die 0,9%ige Natriumchloridlösung langsam gegen die Innenwand der Durchstechflasche spritzen, jedoch nicht direkt auf oder in das Pulver!** Den Inhalt durch langsames Mischen oder Drehen auflösen. Die Durchstechflasche hierbei aufrecht halten. Schaumbildung durch langes oder starkes Schütteln vermeiden.

Die Lösung sollte klar und frei von sichtbaren Partikeln sein. Wenn die Lösung zu stark geschüttelt wird, können sich feine kristalline oder fadenartige Proteinaggregate bilden. Beim Auftreten von sichtbaren Partikeln oder Proteinaggregaten muss die rekonstituierte Lösung verworfen werden.

Die Lösung sollte innerhalb von 15 Minuten nach Rekonstitution angewendet werden. Wenn es sich nicht vermeiden lässt, dass zwischen Rekonstitution und Anwendung mehr als 15 Minuten liegen, sollte die Lösung unter sterilen Bedingungen in eine sterile Glas- oder transparente Polypropylenspritze aufgezogen werden. Die Lösung in der Injektionsspritze sollte unter 25°C aufbewahrt und innerhalb von 4 Stunden angewendet werden.

Vor der Anwendung ist die rekonstituierte Lösung erneut auf sichtbare Partikel oder Proteinaggregate zu überprüfen.

Erwinase ist keine zytotoxische Substanz, sodass die Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Handhabung entsprechender Substanzen notwendig sind, hier entfallen. Trotzdem sollte bei der Herstellung und Anwendung berücksichtigt werden, dass Erwinase Reizungen hervorrufen kann.

Die Inhalation des Pulvers oder der Lösung sollte vermieden werden. Im Falle eines Kontakts mit Haut oder Schleimhäuten, insbesondere den Augen, sollten diese mindestens 15 Minuten mit reichlich Wasser gespült werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

EUSA Pharma SAS
3 allée des Séquoias
69760 Limonest
FRANKREICH
Tel.: +33 (0) 4 37 49 85 85
Fax: +33 (0) 4 37 49 85 80

Inhaber der registrierten Handelsmarke:
Public Health England,
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

15512.00.00



**9. DATUM DER ERTEILUNG DER
ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG
DER ZULASSUNG**

12. Oktober 1990/01. Juli 2002

10. STAND DER INFORMATION

01.2016

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt