ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erwinase 10.000 I.E./Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Eine Durchstechflasche enthält 167 µkat (10.000 I.E.*) L-Asparaginase
(L-Asparagin-Amidohydrolase) 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.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,23 mg Natrium/Durchstechflasche

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
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-, Jugendlichen- 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 ist unter Aufsicht eines in der Behandlung der ALL erfahrenen Arztes zu verabreichen. 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./m^2 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./m^2, 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, sind zu berücksichtigen. Die Dosierung kann entsprechend den lokalen Behandlungsprotokollen angepasst werden.

Kinder und Jugendliche
Die Dosierung ist für Kinder, Jugendliche und Erwachsene gleich.

Angesichts 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-Lösung kann durch intravenöse (i.v.) Infusion oder intramuskuläre (i.m.) Injektion verabreicht werden.

Bei einer i.v.-Infusion wird empfohlen, die rekonstituierte Erwinase-Lösung in 100 ml physiologischer Infusionslösung weiter zu verdünnen und über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden zu verabreichen. Andere intravenös angewendete Arzneimittel dürfen nicht über dieselbe intravenöse Leitung wie Erwinase infundiert werden.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeit gegen Crisantaspase oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte.
- Bestehende oder frühere schwere Pankreatitis im Zusammenhang mit einer L-Asparaginase Therapie
- Bestehende Pankreatitis ohne Zusammenhang mit einer L-Asparaginase Therapie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Markenname und die Chargenbezeichnung des verabreichten Arzneimittels eindeutig in den Patientenunterlagen protokolliert (oder angegeben) werden.

Die nachfolgend aufgeführten Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind nicht spezifisch für Erwinase, sie gelten auch für andere Arzneimittel, die L-Asparaginase enthalten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
Erwinase ist nur von Ärzten, die in dieser Art von Behandlung spezialisiert sind, anzuwenden.

Überempfindlichkeitsreaktionen
Die Verabreichung von Erwinase kann Überempfindlichkeitsreaktionen (Infusions-/Injektionsreaktionen) verursachen, einschließlich Reaktionen, die als Anaphylaxie auftreten.

Schwere Reaktionen sind häufig.

Reaktionen sind nach der ersten oder nach einer späteren Verabreichung aufgetreten.
Zwischen Crisantaspase und aus E. coli gewonnener L-Asparaginase besteht kaum oder keine Kreuzreaktivität.

Zu den Reaktionen gehören
- Reaktionen, die auf die Stelle der intravenösen und intramuskulären Verabreichung oder den unmittelbar benachbarten Bereich beschränkt sind

- andere Reaktionen, darunter
    - Reaktionen mit Symptomen, die einer anaphylaktischen Reaktion entsprechen
    - Reaktionen, die mit Fieber einhergehen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Reaktionen können während oder unmittelbar nach der Verabreichung einsetzen. Bei der Mehrheit der Patienten treten innerhalb der ersten 24 Stunden lokale und nicht lokale Reaktionen auf. Später einsetzende Reaktionen wurden ebenfalls berichtet. Sie traten zwei Tage oder später nach einer intramuskulären Verabreichung auf.

Zur Behandlung einer möglichen anaphylaktoiden Reaktion während der Verabreichung muss 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 einer schweren Reaktion muss Erwinase abgesetzt (siehe Abschnitt 4.3) und eine angemessene Therapie begonnen werden.

Sobald ein Patient L-Asparaginase im Rahmen eines Therapieregimes erhalten hat, ist eine erneute Behandlung mit dem gleichen Wirkstoff zu einem späteren Zeitpunkt (z. B. die Anwendung während einer späteren Konsolidierungsphase) mit einem erhöhten Risiko für Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktische Reaktionen verbunden.

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 ist eine Messung der Asparaginase-Aktivität im Serum empfehlenswert.

<u>Pankreatitis</u>
Die Behandlung mit L-Asparaginase einschließlich Erwinase kann zu einer Pankreatitis führen. Eine durch L-Asparaginase induzierte Pankreatitis kann auf biochemische und/oder radiologische Manifestationen beschränkt sein, sich zu einer Pankreatitis mit klinischen Symptomen entwickeln und schwer sein (siehe Abschnitt 4.8).

Über Pankreatitis mit tödlichem Ausgang aufgrund von L-Asparaginase-Produkten einschließlich Erwinase wurde berichtet.

Die Patienten müssen eingehend auf Anzeichen und Symptome einer Pankreastoxizität überwacht und angewiesen werden, mögliche Symptome einer Pankreatitis unverzüglich zu melden. Bei Verdacht auf Pankreatitis aufgrund klinischer Symptome sollten Serumamylase und Lipase bestimmt werden. Bei Patienten, die mit L-Asparaginase behandelt werden, kann der Anstieg der Serumamylase und Lipase verzögert auftreten, nur leicht ausgeprägt sein oder ganz fehlen.

Bei Auftreten einer schweren Pankreatitis muss die Behandlung mit Erwinase beendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Eine ausgeprägte Hypertriglyceridämie kann zur Entstehung einer Pankreatitis beitragen (siehe Abschnitt 4.8).

Es gibt vereinzelte Berichte über das erstmalige Einsetzen einer klinischen Pankreatitis und den Nachweis einer Pankreas-Pseudozystenbildung, die mehrere Monate nach der letzten Verabreichung von L-Asparaginase auftraten. Die Patienten müssen auf spät auftretende Anzeichen einer Pankreatitis überwacht werden.

Unter L-Asparaginase-Therapie wurde über die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis sowie einer anhaltenden Pankreasinsuffizienz (exokrine Insuffizienz mit z. B. Malabsorption, anhaltende Glukoseintoleranz/Diabetes mellitus) berichtet.

Glucoseintoleranz
Die Behandlung mit L-Asparaginase einschließlich Erwinase kann zu Glucoseintoleranz und potenziell schwerer Hyperglykämie führen.

Bei einigen Patienten wurde über eine Ketoazidose berichtet.

Die Patienten müssen auf die Entwicklung von Hyperglykämie und potenziellen Komplikationen überwacht werden. Zur Kontrolle der Hyperglykämie kann die Verabreichung von Insulin und möglicherweise ein Abbruch der Behandlung mit L-Asparaginase notwendig sein.

Gerinnungsstörungen
Die Verabreichung von L-Asparaginase einschließlich Erwinase führt zu einer verminderten Synthese von Koagulations-, Antikoagulations- und Fibrinolyseproteinen, zu anomalen Gerinnungszeiten und klinischen Gerinnungsanomalien, die schwere Thromboembolie- und Blutungsereignisse verursachen können (siehe Abschnitt 4.8).

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.

Vor Behandlungsbeginn muss das Blutgerinnungsprofil kontrolliert und während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Vorbeugende Maßnahmen müssen in Betracht gezogen werden.

Tritt eine signifikante symptomatische Koagulopathie auf, muss neben anderen klinisch indizierten Maßnahmen die Erwinase-Therapie bis zum Abklingen der Symptome ausgesetzt werden. Die Behandlung kann anschließend nach lokalem Protokoll fortgesetzt werden, wenn nach ärztlicher Einschätzung der Nutzen einer fortgesetzten Verabreichung das Risiko einer erneuten Exposition überwiegt.

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

Die Behandlung mit L-Asparaginase einschließlich Erwinase kann Leberschäden/-funktionsstörungen verursachen oder verschlimmern (einschließlich einer Zunahme von Transaminasen und Bilirubin, Lebersteatose und Leberversagen). Darüber hinaus reduziert die L-Asparaginase die Proteinsynthese in der Leber, was z. B. zu einer Hypoalbuminämie führt (siehe auch Gerinnungsstörungen und Abschnitt 4.8).

Während der Behandlung Leberwerte regelmäßig überwachen (siehe auch Abschnitt 4.5).

Bei schweren hepatischen Nebenwirkungen sollte ein Abbruch der Erwinase-Therapie bis zur vollständigen oder nahezu vollständigen (CTCAE Grad 1) Wiederherstellung in Betracht gezogen werden. Die Behandlung darf nur unter sehr engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden.

Neurologische Störungen
Bei Patienten, die nach Protokollen behandelt wurden, die L-Asparaginase einschließlich Erwinase enthalten, wurde über eine ZNS-Toxizität einschließlich Enzephalopathie, Anfällen und ZNS-Depressionen sowie über die Entwicklung des posterioren reversiblen Enzephalopathie-Syndroms (PRES) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In der Magnetresonanztomografie (MRT) ist PRES durch (innerhalb einiger Tage bis Monate) reversible Läsionen/Ödeme charakterisiert, die vorwiegend in den posterioren Hirnregionen auftreten. Die Symptome eines PRES sind im Wesentlichen erhöhter Blutdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerz, veränderter psychischer Zustand und akute Sehstörung (vorwiegend Rindenblindheit oder homonyme

Hemianopsie). Es ist nicht geklärt, ob das PRES durch Asparaginase/Erwinase, eine Begleittherapie oder durch die Grunderkrankung verursacht wird. Ein PRES wird symptomatisch behandelt; dazu gehören Maßnahmen zur Therapie etwaiger Krampfanfälle. Es kann erforderlich sein, die Gabe von begleitend angewendeten Immunsuppressiva abzubrechen oder die Dosis zu reduzieren. Es sollte fachlicher Rat eingeholt werden.

Da eine bestehende Hyperammonämie eine ZNS-Toxizität verursachen oder deren Entstehung begünstigen kann, sollte eine Messung des Serum-Ammoniakspiegels bei Patienten mit ZNS-Toxizität in Betracht gezogen werden. Bei Patienten, die Symptome zeigen, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

Es gibt Berichte über eine durch L-Asparaginase induzierte ZNS-Toxizität mit tödlichem Ausgang.

Tumorlysesyndrom, eingeschränkte Nierenfunktion
Die Zerstörung von Tumorzellen kann zu Hyperurikämie, Tumorlysesyndrom und Uratnephropathie führen. Eine Nierenfunktionsstörung kann durch die Chemotherapie verursacht oder verschlimmert werden.

Die Nierenfunktionstests und Serum-Harnsäure-Spiegel sollten überwacht werden.

Immunsuppression, Infektionen
Erwinase kann immunsuppressive Aktivität entwickeln. Daher besteht die Möglichkeit, dass der Einsatz des Arzneimittels bei Patienten Infektionen begünstigen kann. Dies sollte berücksichtigt werden, da Erwinase begleitend zu anderen Mitteln angewendet wird, die die Immunreaktion reduzieren und das Risiko für Infektionen erhöhen können.

Vor und während der Behandlung ist eine sorgfältige Überwachung erforderlich:

- Zuckerwerte im Urin sind vor jeder Applikation zu ermitteln.
- Serum-Amylase, Lipase und Insulin-Spiegel sind zu ermitteln, 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, ist die Behandlung mit Erwinase zu unterbrechen, bis die Koagulopathie beseitigt ist. Anschließend die Behandlung gemäß Behandlungsprotokoll fortsetzen.
- Während der Behandlung Leberwerte regelmäßig überwachen.
- Die Nierenfunktionstests und Serum-Harnsäure-Spiegel sind zu überwachen.

Andere besondere Patientengruppen
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formellen 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 erhalten, auftreten.

Erwinase kann die Toxizität von anderen Arzneimitteln 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.

- Methotrexat und Cytarabin

L-Asparaginase kann 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. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass eine vorherige oder gleichzeitige Verabreichung von L-Asparaginase die Wirkung von Methotrexat und Cytarabin abschwächt. Diese Wirkung hält so lange an, wie der Asparagin-Spiegel im Plasma supprimiert wird. Dementsprechend dürfen Methotrexat und Cytarabin nicht zusammen mit oder nach Erwinase angewendet werden, solange der Asparagin-Spiegel unter dem Normalwert liegt.

Andererseits führt die Verabreichung von L-Asparaginase nach Methotrexat oder Cytarabin zu einem synergistischen Effekt.

Es ist nicht bekannt, inwieweit diese Effekte die Gesamtwirksamkeit etablierter Therapieprotokolle beeinträchtigen.

- Prednison

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

- Antikoagulantien

Vorsicht ist geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika.

- Vincristin

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

- Imatinib

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

- Impfstoffe

Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen erhöht das Risiko von schweren Infektionen und ist deshalb frühestens 3 Monate nach Abschluss der gesamten antileukämischen Behandlung durchzuführen.

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), darf Erwinase während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potenzielle Nutzen rechtfertigt das potenzielle Risiko für den Fetus.

Kontrazeption bei Männern und Frauen
Gebärfähige Frauen müssen bei der Behandlung mit einer Asparaginase enthaltenden Chemotherapie eine Schwangerschaft vermeiden. Eine indirekte Wechselwirkung zwischen oralen Kontrazeptiva und einer Asparaginasebehandlung kann nicht ausgeschlossen werden, daher sollte eine alternative Verhütungsmethode zur oralen Kontrazeption angewendet werden. Männern wird empfohlen, während der Chemotherapie zur Krebsbehandlung kein Kind zu zeugen. Es ist nicht bekannt wie lange eine Behandlung mit Asparaginase eine Schwangerschaft oder die Spermienqualität potentiell beeinträchtigen kann. Deshalb wird empfohlen, einen Zeitraum von mindestens 3 Monaten zwischen der Behandlung und der Zeugung eines Kindes einzuhalten.

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, sollte das Stillen während der Behandlung mit Erwinase vermieden werden

Fertilität
Befunde bei männlichen Ratten zeigten einen Rückgang der Spermienzahl um etwa 12 bis 15% bei Dosen, die etwa 12 bis 50% der empfohlenen Dosis beim Menschen entsprachen (siehe Abschnitt 5.3).

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. Somnolenz, Verwirrungszustände, Benommenheit, Übelkeit oder Erbrechen, soll der Patient bis zum Abklingen der Symptome keine Fahrzeuge oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

- Überempfindlichkeit, einschließlich Nesselsucht, Fieber, Schüttelfrost, Hautausschlag, Angioödem, Bronchospasmen, Blutdruckabfall oder 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.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 dargestellten Daten zu Nebenwirkungen stammen aus 3 klinischen Studien (100EUSA12, ALL07P2 und Erwinase Master Treatment Protocol [EMTP]) mit Erwinase bei 1.028 Patienten (hauptsächlich pädiatrische Patienten), von denen die meisten eine akute lymphatische Leukämie aufweisen, sowie aus nach der Zulassung gesammelten Erfahrungen mit Erwinase und anderen L-Asparaginase-Zubereitungen bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten.
Von einigen der unten aufgeführten Nebenwirkungen ist bekannt, dass sie mit Chemotherapieregimes mit mehreren Wirkstoffen verbunden sind (z. B. Reaktionen infolge von Knochenmarkdepressionen und Infektionen). Es ist nicht geklärt, inwieweit Erwinase dazu beiträgt.

Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen und Häufigkeit geordnet.

Häufigkeit gemäß MedDRA-Konvention: sehr häufig (≥1/10), häufig (≥1/100 bis <1/10), gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100), selten (≥1/10.000 bis <1/1.000), sehr selten (<1/10.000) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1: Nebenwirkungen		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektionen/Sepsis[1,2]	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Leukopenie (einschließlich Neutropenie)[3]	Sehr häufig
	Thrombozytopenie[3]	Sehr häufig
	Anämie[3]	Sehr häufig
	Rückgang von Koagulations-, Antikoagulations- und Fibrinolyseproteinen[4]	Sehr häufig
	Anomale Gerinnungszeit[5]	Sehr häufig
	Febrile Neutropenie[3]	Sehr häufig
	Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeits-reaktionen (nicht an der Applikationsstelle oder dem unmittelbar benachbarten Bereich)[6]	Sehr häufig
	Anaphylaxie[7]	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperlipidämie, einschließlich erhöhter Cholesterinspiegel, und Hypertriglyceridämie	Sehr häufig
	Amylase- und/oder Lipase-Werte erhöht	Sehr häufig
	Gewichtsverlust[8]	Sehr häufig
	Hyperglykämie	Sehr häufig
	Diabetische Ketoazidose	Gelegentlich
	Hyperammonämie	Gelegentlich
	Hyperurikämie*	Nicht bekannt
	Hypoinsulinämie	Nicht bekannt
	Glucosetoleranz gestört	Nicht bekannt
	Sekundäre Hypothyreose	Nicht bekannt
	TBG- (Thyroxin-bindendes Globulin) Spiegel erniedrigt	Nicht bekannt
	Appetitverlust	Nicht bekannt

Tabelle 1: Nebenwirkungen		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
Erkrankungen des Nervensystems	ZNS- (Zentralnervensystem) Depression oder Toxizität[9] • Krampfanfälle[10] • Enzephalopathie[11] • Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom*	Häufig Gelegentlich Häufig Selten
	Kopfschmerz	Häufig
	Bewusstseinseinschränkung	Selten
Gefäßerkrankungen	Venöse und arterielle Thrombose-, Embolie- und Ischämie-Ereignisse[2,12]	Häufig
	Blutung[2]	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich
	Hypertonie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Pankreatitis[2,13]	Häufig
	Erbrechen	Häufig
	Diarrhö	Häufig
	Abdominalschmerz/ abdominale Beschwerden	Häufig
	Übelkeit	Häufig
	Parotitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Bilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Sehr häufig
	Lebertoxizität • Lebersteatose • Leberversagen • Cholestatischer Ikterus • Hepatomegalie	Sehr häufig Gelegentlich Selten Nicht bekannt Nicht bekannt
	Hypoalbuminämie[14]	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Toxische epidermale Nekrolyse[2]	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel-Skelett-Schmerz[15]	Sehr häufig
	Reaktive Arthritis	Nicht bekannt
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nierenfunktionsstörung	Gelegentlich
Allgemeine Erkrankungen	Mukositis	Häufig

Tabelle 1: Nebenwirkungen		
Systemorganklasse	Nebenwirkungen	Häufigkeitskategorie
und Beschwerden am Verabreichungsort	Fieber	Häufig
	Überempfindlichkeits-reaktionen an der Injektionsstelle und lokal[16] einschließlich später einsetzender Reaktionen[17]	Häufig
	Ermüdung	Häufig
Untersuchungen	Blutharnstoffstickstoff und/oder Serum-Kreatinin erhöht[18]	Sehr häufig

***** Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

[1] Wie z. B. bakterielle, virale, Pilz- und opportunistische Infektionen.

[2] Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang

[3] Infolge von Knochenmarkdepression.

[4] Die folgenden sind mit Erwinase dokumentiert worden: verminderte Aktivität von Antithrombin III, Protein C und Protein S, erniedrigte Fibrinogenspiegel. Erniedrigte Plasminogenspiegel wurden für die aus *E. coli* gewonnene L-Asparaginase berichtet.

[5] Einschließlich Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit, Prothrombinzeit und der INR.

[6] Einschließlich Reaktionen, die anaphylaktischen Reaktionen entsprechen (z. B. Hypotonie, Bronchospasmus/pfeifendes Atmen, Hypoxie, Atemnot/Dyspnoe, Dysphagie, Rhinitis, Angioödem, Urtikaria, Ausschlag, Juckreiz, Erythem, Blässe und/oder Unwohlsein), fieberhafte Reaktionen, z. B. mit Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypertonie, Tachykardie, Erbrechen, Übelkeit und/oder Kopfschmerz, und Reaktionen z. B. mit muskuloskelettalen Symptomen wie Arthralgie und Hautmanifestationen wie Purpura/Petechien.

[7] Schwere unmittelbare systemische Reaktion.

[8] Schwerer Gewichtsverlust (> 20%) wurde ebenfalls berichtet.

[9] ZNS-Depression (z. B. Koma, Somnolenz, Lethargie) und andere Erscheinungsformen von Neurotoxizität einschließlich Parese, Aphasie, Halluzinationen, Verwirrtheit, Agitiertheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerz, möglicherweise als Folge einer primären Nebenwirkung wie Hyperglykämie, Hyperammonämie, Enzephalopathie, Sepsis, zerebrovaskuläres Ereignis, Überempfindlichkeitsreaktionen oder Auswirkungen einer anderen gleichzeitigen Arzneimitteltherapie.
Neurotoxizität (z. B. Somnolenz, Lethargie, Verwirrtheit, Schwindelgefühl, Kopfschmerz) ohne Bezug zu einer zugrunde liegenden klinischen Erkrankung wurde bei anderen L-Asparaginase-Produkten berichtet.

[10] Krampfanfälle können mit einem zerebrovaskulären Ereignis oder einer metabolischen Enzephalopathie verbunden sein.

[11] Enzephalopathie kann eine Folge von Hyperammonämie sein.

[12] Einschließlich periphere, pulmonale, zerebrale (z. B. Sinusthrombose), kardiale (z. B. Myokardinfarkt), intestinale, renale und hepatische Ereignisse.

[13] Einschließlich nekrotisierender und hämorrhagischer Pankreatitis und Bildung von Pseudozysten.

[14] Symptom einer Hypoalbuminämie kann ein peripheres Ödem sein.

[15] Einschließlich Myalgie, Arthralgie, Schmerz in einer Extremität

[16] Einschließlich Urtikaria an der Injektionsstelle, Ausschlag, Pruritus, Erythem, Schmerz, Ödem, Schwellung, Induration, Hämatom

[17] Eine verzögert auftretende lokale Hautreaktion mit Blasenbildung wurde mit einem anderen L-Asparaginase-Produkt berichtet.

[18] Einschließlich Erhöhungen innerhalb des Normalbereich der Laborwerte

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom
In seltenen Fällen ist bei der Anwendung asparaginasehaltiger Therapieregimes ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) beobachtet worden, (siehe Abschnitt 4.4).

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

Immunogenität
Wie bei den meisten therapeutischen Proteinen können Patienten möglicherweise Antikörper (ADA) gegen Crisantaspase entwickeln.

In einer Studie mit intramuskulär verabreichter Erwinase (Studie ALL07P2) entwickelten 6 von 56 (11%) mit Erwinase behandelten Patienten Antikörper gegen Crisantaspase. Bei einem von diesen sechs ADA-positiven Patienten trat eine Überempfindlichkeitsreaktion auf (2%, 1 von 56). Keiner dieser 6 Patienten hatte neutralisierende Antikörper.

In einer Studie mit intravenös verabreichter Erwinase (Studie 100EUSA12) entwickelten 4 von 30 (13,3%) mit Erwinase behandelten Patienten Antikörper gegen Crisantaspase. Von diesen 4 Patienten zeigten 3 Überempfindlichkeitsreaktionen (10%, 3 von 30). Keiner dieser 4 Patienten hatte neutralisierende Antikörper.

Immunogenitätstests sind stark von der Sensitivität und Spezifität des Tests abhängig und können durch mehrere Faktoren beeinflusst werden, wie: Testmethodik, Probenhandhabung, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankung. Aus diesen Gründen kann ein Vergleich der Häufigkeit von Antikörpern gegen Crisantaspase mit der Häufigkeit von Antikörpern gegen andere Produkte irreführend sein.

d) Kinder und Jugendliche

Bei Jugendlichen und jungen Erwachsenen kann im Vergleich zu Kindern die Häufigkeit von Toxizitäten der Leber und Bauchspeicheldrüse sowie von venösen thromboembolischen Ereignissen erhöht sein.

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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Gegen Überdosierungen von Asparaginase ist kein Antidot bekannt. Es liegen keine Daten über die Elimination (peritoneal oder durch Hämodialyse) des Produkts vor. Patienten, die versehentlich eine Überdosierung von L-Asparaginase erhalten, sollten eingehend überwacht werden und eine angemessene symptomatische und unterstützende Behandlung erhalten.

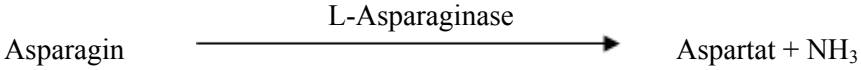
5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

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:

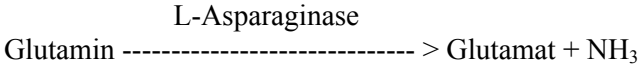


Asparagin ist Bestandteil der meisten Proteine. Es ist eine normalerweise nicht essentielle Aminosäure, die für manche leukämische Zellen essentiell ist. Fehlt Asparagin, ist die Proteinsynthese unterbrochen. Dadurch wird die RNA- und DNA-Synthese gehemmt, und es kommt zu einem Stillstand der Zellproliferation.

Die mit einer akuten lymphatischen Leukämie (ALL), akuten myeloischen Leukämie (AML) und Non-Hodgkin-Lymphom (insbesondere der lymphatischen Form) assoziierten neoplastischen Zellen zeigen keine Asparaginsynthetase-Aktivität und sind auf exogenes Asparagin angewiesen.

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

Es wurde auch festgestellt, dass L-Asparaginase zusätzlich zu ihrer L-Asparaginase-Aktivität eine signifikante Glutaminase-Aktivität aufweist. Sie katalysiert die Desaminierung von Glutamin zu Glutaminsäure mit Freisetzung von Ammoniak wie folgt:



Glutamin kann zu einer alternativen Asparaginsynthese führen, daher kann die Depletion von Glutamin die Depletion von Asparagin ergänzen. Das genaue Potenzial dieser Glutaminase-Aktivität ist jedoch noch nicht bekannt.

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 ≥ 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.

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 ≥ 0,1 I.E./ml erzielten.

Nach der intramuskulären Verabreichung einer Dosis von 25.000 I.E./m^2 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 ≥ 0,1 I.E./ml aufwies.

Nach der intravenösen Verabreichung einer Dosis von 25.000 I.E./m^2 über 1 Stunde im ersten Therapiezyklus, wurde 48 Stunden nach Dosis 5 (primärer Endpunkt) bei 83 % der Patienten eine Serum-Asparaginase-Aktivität von ≥ 0,1 I.E./ml und 72 Stunden nach Dosis 6 (sekundärer Endpunkt) bei 43 % der Patienten eine Serum-Asparaginase-Aktivität von ≥ 0.1 I.E./ml aufrechterhalten.

Neutralisierende Antikörper
Wie bei anderen L-Asparaginase-Präparaten wurde bei wiederholter Gabe die Entwicklung spezifischer neutralisierender Antikörper beobachtet, die mit einer verminderten L-Asparaginase-Aktivität verbunden ist.

Aktivität in der Cerebrospinalflüssigkeit (CSF)
Nach intramuskulärer Anwendung von 25.000 E/m^2 Crisantaspase pro Woche über einen Zeitraum von 16 Wochen waren bei 5 von 8 Kindern (62,5%) 3 Tage nach der letzten Gabe keine L-Asparaginspiegel im CSF nachweisbar. Bei 2 von 8 Kindern (25%) war dies nach der 5. und 6. Anwendung im Rahmen einer verstärkten Reinduktionstherapie der Fall.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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 Dosierungen 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.

In einer Studie zur Fertilität und frühen Embryonalentwicklung bei Ratten hatte Crisantaspase bei intramuskulärer Gabe in Dosen bis zu 2.000 IE/kg (dies entspricht etwa 50% der empfohlenen menschlichen Dosis, angepasst an die Gesamtkörperoberfläche) jeden zweiten Tag bei insgesamt 35 Dosen keinen Einfluss auf die männliche oder weibliche Fertilität. Die Befunde bei männlichen Ratten zeigten einen Rückgang der Spermienzahl um etwa 12 bis 15% bei Dosen von 500 bis 2.000 IE/kg (entspricht etwa 12 bis 50% der empfohlenen Dosis beim Menschen).

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. Dementsprechend dürfen andere intravenös angewendete Arzneimittel nicht über dieselbe intravenöse Leitung wie Erwinase infundiert werden.

Siehe Abschnitt 4.5.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche: 3 Jahre

Stabilität des rekonstituierten Arzneimittels zur Injektion
Chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung konnte für bis zu 15 Minuten im Originalbehältnis gezeigt werden und für 4 Stunden in einer Glas- oder Polypropylen-Spritze, wenn die Lagerungstemperatur unter 25°C betrug.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die rekonstituierte Lösung zur Injektion sofort verwendet werden, es sei denn die Art der Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Verwenders.

Stabilität des verdünnten Arzneimittels zur Infusion
Chemische und physikalische Stabilität der im Gebrauch befindlichen verdünnten Lösung aus der Rekonstituierung konnte für 4 Stunden nach Rekonstitution gezeigt werden, wenn die Lösung unter 25°C gelagert wurde.

Aus mikrobiologischer Sicht muss die verdünnte Lösung zur Infusion sofort verwendet werden, es sei denn die Art der Rekonstitution und Verdünnung schließt das Risiko einer mikrobiologischen Kontamination aus. Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Verwenders.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.6.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (+2 °C bis +8 °C).

Lagerungsbedingungen für die rekonstituierte und verdünnte 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-Gefriertrocknungsstopfen aus Gummi und Aluminium-Bördelkappen. Der Inhalt ist ein weißer lyophilisierter Feststoff.

Packungsgröße: 5 Durchstechflaschen.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nachdem Erwinase Raumtemperatur angenommen hat, wird der Inhalt jeder Durchstechflasche mit 1 oder 2 ml Natriumchloridlösung (0,9 %) zur Injektion rekonstituiert.

Bei Rekonstitution mit 1 ml ergibt sich eine Konzentration 10.000 IE/ml. Bei Rekonstitution mit 2 ml ergibt sich eine Konzentration 5.000 IE/ml.

Die 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 und darauf achten, dass die Lösung nicht mit dem Stopfen in Kontakt kommt. Schaumbildung durch langes oder starkes Schütteln vermeiden.

Bei einer i.v.-Infusion wird empfohlen, die rekonstituierte Erwinase-Lösung in 100 ml Natriumchloridlösung (0,9 %) zu verdünnen.
Die Lösung muss 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 rekonstituierte Lösung muss innerhalb von 15 Minuten nach Rekonstitution verwendet werden. Wenn es nicht vermeidbar ist, dass der Zeitraum zwischen Rekonstitution und Administration 15 Minuten übersteigt, muss die Lösung unter sterilen Bedingung in eine sterile Glas- oder transparente Polypropylenspritze abgezogen werden. Die rekonstituierte Lösung sollte dann unter 25°C gelagert werden und innerhalb von 4 Stunden verabreicht werden.

Die verdünnte Lösung zur Infusion sollte innerhalb von 4 Stunden nach Rekonstitution verbraucht werden. Diese Lösung sollte unter 25°C gelagert werden.

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

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

Die Inhalation des Pulvers oder der Lösung ist zu vermeiden. Im Falle eines Kontakts mit Haut oder Schleimhäuten, insbesondere den Augen, sind diese mindestens 15 Minuten mit reichlich Wasser zu spülen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Jazz Pharmaceuticals France SAS

City One, 84 Quai Charles de Gaulle
69006 Lyon
Frankreich
Telefonnummer: +49 3056796128
E-mail: medinfo-de@jazzpharma.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-23357

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. November 1999
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 23. Mai 2013

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2019

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.