

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Erwinase 10 000 E/ Durchstechflasche Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 10 000 E Crisantaspase (L-Asparaginase aus *Erwinia chrysanthemi*). Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

Eine Einheit Asparaginase-Aktivität ist definiert als die Enzymmenge, die die Hydrolyse von 1 µmol L-Asparagin pro Minute bei pH 8,6 und 37 °C katalysiert.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

Weißes, lyophilisiertes Pulver in einer Durchstechflasche.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Erwinase wird in Kombination mit anderen Chemotherapeutika angewendet bei Patienten, hauptsächlich Kindern, mit akuter lymphatischer Leukämie, die eine Überempfindlichkeit (klinische Allergie oder stille Inaktivierung) gegen L-Asparaginase aus *E. coli* oder pegylierte Asparaginase aus *E. coli* entwickelt haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 25 000 E/m² i.m. oder i.v. drei Mal pro Woche (montags, mittwochs, freitags) über zwei Wochen, im Austausch für jede Dosis Pegaspargase oder jeden Behandlungszyklus mit Asparaginase.

Die Behandlung kann nach lokalem Protokoll weiter angepasst werden.

Ansichts der großen Unterschiede in der Asparaginase-Aktivität, die bei Kindern beobachtet wurden, kann die optimale Crisantaspase-Dosis zwischen den Patienten variieren. Daher wird empfohlen, den Asparaginase-Spiegel zur individuellen Anpassung der Dosierung zu überwachen.

Kinder und Jugendliche

Die Dosierung ist für Kinder und Jugendliche gleich.

Art der Anwendung

Die Lösung Erwinase kann intravenös oder als intramuskuläre Injektion angewendet werden.

Für die i.v. Infusion wird empfohlen, dass die rekonstituierte Lösung Erwinase mit 100 ml normaler Kochsalzlösung weiter verdünnt und über 1 bis 2 Stunden verabreicht wird.

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

4.3 Gegenanzeigen

- Schwere Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile in der Vorgeschichte.
- Schwere Leberfunktionsstörung.
- Bestehende oder frühere schwere Pankreatitis in Verbindung mit einer L-Asparaginase-Therapie.
- Bestehende Pankreatitis nicht in Verbindung mit einer L-Asparaginase-Therapie.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels in der Patientenakte eindeutig dokumentiert (oder angegeben) werden.

Überempfindlichkeitsreaktionen

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

Schwere Reaktionen sind häufig.

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

Zu den Reaktionen gehören:

- Reaktionen, die auf die Stelle der i.m. oder i.v. 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 zwei Tage oder später nach intramuskulärer Verabreichung von Erwinase ebenfalls berichtet.

Obwohl Anaphylaxie nur gelegentlich auftritt, sollte Ausrüstung zu ihrer Behandlung, wie Adrenalin, i.v. Glucocorticoide und Sauerstoff, während der Verabreichung zur Verfügung stehen. Falls schwere Überempfindlichkeitsreaktionen auftreten, sollte die Behandlung mit Erwinase abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.3).

Sobald ein Patient eine bestimmte 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 Patienten mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die zuvor eine Überempfindlichkeit gegen *E. coli* entwickelt haben, wurden mit Prozentsätzen von 3-34% allergische Reaktionen auf *Erwinia* Asparaginase berichtet.

Pankreatitis

Die Behandlung mit L-Asparaginase, einschließlich Crisantaspase, 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 fortentwickeln und schwer sein (siehe Abschnitt 4.8). Über Pankreatitis mit tödlichem Ausgang aufgrund von L-Asparaginase-Produkten, einschließlich Crisantaspase, wurde berichtet. Die Patienten müssen engmaschig 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.

Im Fall einer schweren Pankreatitis sollte die Behandlung mit Erwinase dauerhaft abgebrochen 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 wenige 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.

Glukoseintoleranz

Die Behandlung mit L-Asparaginase, einschließlich Crisantaspase, kann zu Glukoseintoleranz 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. Eine Hyperglykämie kann durch Verabreichung von Insulin behandelt werden und möglicherweise ist ein Abbruch der Behandlung mit L-Asparaginase notwendig.

Gerinnungsstörungen

Die Verabreichung von L-Asparaginase, einschließlich Crisantaspase, 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).

Patienten *können* auf routinemäßige Gerinnungsparameter, einschließlich Prothrombinzeit, partielle Thromboplastinzeit, Fibrinogen-Konzentration und Antithrombin-III-Konzentrationen, im Vergleich zum Ausgangswert beurteilt werden und sollten während der Behandlung regelmäßig überwacht werden.

Vorbeugende Maßnahmen sollten in Betracht gezogen werden. Tritt eine signifikante symptomatische Koagulopathie auf, sollte neben anderen klinisch indizierten Maßnahmen die Behandlung mit Erwinase bis zum Abklingen der Symptome ausgesetzt werden. Die Behandlung kann anschließend nach lokalem Protokoll wieder aufgenommen werden, wenn der Nutzen einer fortgesetzten Verabreichung das Risiko einer erneuten Exposition überwiegt.

Hepatische Wirkungen

Die Behandlung mit L-Asparaginase, einschließlich Crisantaspase, kann Leberschäden/-funktionsstörungen verursachen oder verschlimmern (einschließlich einer Zunahme von Transaminasen und Bilirubin, Lebersteatose und Leberversagen). Darüber hinaus reduziert

L-Asparaginase die Proteinsynthese in der Leber, was z. B. zu einer Hypoalbuminämie führt (siehe auch Gerinnungsstörungen und Abschnitt 4.8).

Die Leberfunktion sollte während der Behandlung regelmäßig überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei schweren hepatischen Nebenwirkungen sollte ein Abbruch der Behandlung mit Erwinase bis zur vollständigen oder nahezu vollständigen Wiederherstellung in Betracht gezogen werden. Die Behandlung sollte nur unter sehr engmaschiger Überwachung wieder aufgenommen werden.

Neurologische Störungen

Während der Behandlung mit einer beliebigen Asparaginase, einschließlich Crisantaspase, kann in seltenen Fällen eine ZNS-Toxizität einschließlich Enzephalopathie, Krampfanfälle und ZNS-Depression sowie das posteriore reversible Enzephalopathie-Syndrom (PRES) auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

In der 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, eine Begleittherapie oder 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, wird eine Messung des Serum-Ammoniakspiegels bei Patienten mit ZNS-Toxizität empfohlen. Bei Patienten, die Symptome zeigen, ist eine entsprechende Behandlung einzuleiten.

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

Nierenfunktionsstörung

Eine Nierenfunktionsstörung kann durch die Chemotherapie verursacht oder verschlimmert werden.

Immunsuppression, Infektionen

Es wurde über immunsuppressive Aktivität von L-Asparaginase in Tierversuchen berichtet. Dies sollte berücksichtigt werden, da Erwinase begleitend zu anderen Mitteln angewendet wird, welche die Immunreaktion reduzieren und das Risiko für Infektionen erhöhen können.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Erwinase darf nur von Ärzten, die auf die Behandlung von hämatologischen Malignomen spezialisiert sind, verabreicht werden.

Erwinase enthält Natrium

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Asparaginase darf vor der Verabreichung nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

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

- **Methotrexat, Cytarabin**

Präklinische Daten deuten darauf hin, dass eine vorherige oder gleichzeitige Verabreichung von L-Asparaginase die Wirkung von Methotrexat und Cytarabin abschwächt. Die Verabreichung von L-Asparaginase nach Methotrexat oder Cytarabin führt zu einem synergistischen Effekt. Die klinische Wirkung einer sequenzabhängigen Anwendung von L-Asparaginase auf die Wirksamkeit von Methotrexat und Cytarabin ist nicht bekannt.

Crisantaspase dient auch als „Rescue-Faktor“ bei Verabreichung 24 Stunden nach einer hohen Dosis Methotrexat.

- **Prednison**

Unmittelbar vorausgehende Anwendung von Crisantaspase oder in Kombination mit Prednison kann mit erhöhter Toxizität (das Risiko einer Veränderung der Gerinnungsparameter, wie Rückgang der Fibrinogen- und ATIII-Spiegel, kann erhöht sein) einhergehen.

- **Vincristin**

Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Verabreichung von Crisantaspase 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. Die gleichzeitige Anwendung von Imatinib erfordert daher besondere Vorsichtsmaßnahmen.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen

Crisantaspase kann sich aufgrund einer signifikanten Abnahme der Konzentration des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) im Serum auf die Interpretation von Schilddrüsenfunktionstests auswirken (siehe auch „Nebenwirkungen“).

Die Möglichkeit von Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, deren Pharmakokinetik durch L-Asparaginase-induzierte Veränderungen der Leberfunktion oder der Plasmaproteinspiegel beeinflusst wird, sollten bei der Anwendung von L-Asparaginase, einschließlich Crisantaspase, berücksichtigt werden.

Die Anwendung von Allopurinol wird im Fall einer Uratnephropathie empfohlen, um die Hyperurikämie zu reduzieren.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Information zu den Wirkungen, die mit einer gleichzeitigen Verabreichung einer Chemotherapie verbunden sind, entnehmen Sie bitte der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels der gewählten Chemotherapie.

Schwangerschaft:

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von L-Asparaginase bei Schwangeren vor. In Tierstudien wurde Teratogenität festgestellt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Erwinase während der Schwangerschaft oder bei Frauen im gebärfähigen Alter sowie bei Männern, die ein Kind zeugen möchten, und die nicht verhüten, wird nicht empfohlen, es sei denn, es ist eindeutig indiziert.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob L-Asparaginase in die Muttermilch übergeht. Die Ausscheidung von L-Asparaginase in die Muttermilch wurde nicht an Tieren untersucht. Da ein Risiko für die gestillten Kinder nicht ausgeschlossen werden kann, darf Erwinase während der Stillzeit nicht angewendet werden.

Fertilität:

Die Auswirkungen von Crisantaspase auf die Fertilität sind nicht bekannt.

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

Es liegen keine Daten vor. Bei der Teilnahme am Straßenverkehr und dem Bedienen von Maschinen sollten potenzielle ZNS-Depression, Übelkeit und Erbrechen berücksichtigt werden.

4.8 Nebenwirkungen

a) Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die zwei häufigsten Nebenwirkungen sind:

- Überempfindlichkeit, einschließlich Nesselsucht, Fieber, Bronchospasmen, Arthralgie, Angioödem, Hypotonie, andere allergische Reaktionen oder anaphylaktischer Schock. Bei schweren Überempfindlichkeitsreaktionen muss die Behandlung sofort abgebrochen werden und darf nicht wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Gerinnungsanomalien aufgrund einer beeinträchtigten Proteinsynthese sind die zweithäufigste Klasse von Nebenwirkungen. Gerinnungsstörungen als Folge einer Verringerung der Anzahl von Gerinnungsfaktoren und Gerinnungshemmern (wie Antithrombin III, Proteine C und S), Hypofibrinogenämie, Erhöhung der Prothrombinzeit, Erhöhung der partiellen Thromboplastinzeit und eine Verringerung des Plasminogen-Spiegels können zu thromboembolischen und hämorrhagischen Komplikationen führen. Es wurden Thrombosen in peripheren Blutgefäßen, in Blutgefäßen der Lunge oder des zentralen Nervensystems berichtet, 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 (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind in der Regel reversibel.

b) Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die in Tabelle 1 dargestellten Daten zu Nebenwirkungen stammen aus 3 klinischen Studien (100EUSA12, AALL07P2 und Erwinaze Master Treatment Protocol [EMTP]) mit Crisantaspase bei 1028 Patienten (hauptsächlich pädiatrische Patienten), von denen die meisten eine akute lymphatische Leukämie aufweisen, sowie aus nach der Zulassung gesammelten Erfahrungen mit Crisantaspase 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).

Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: 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 $< 1/1\,000$), sehr selten ($< 1/10\,000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht berechenbar).

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
	Febrile Neutropenie ³	Sehr häufig
	Panzytopenie	Häufig
	Hämolytische Anämie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitsreaktionen (nicht an der Verabreichungsstelle oder dem unmittelbar benachbarten Bereich)*	Sehr häufig
	Anaphylaxie	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Hyperlipidämie, einschließlich erhöhter Cholesterinspiegel und Hypertriglyceridämie	Sehr häufig
	Gewichtsabnahme ⁴	Sehr häufig
	Hyperglykämie	Sehr häufig
	Diabetische Ketoazidose	Gelegentlich
	Hyperammonämie	Gelegentlich
	Sekundäre Hypothyreose	Nicht bekannt
	Anorexie	Nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Enzephalopathie ⁵	Häufig
	Aphasie ⁶	Häufig
	Halluzinationen ⁶	Häufig
	Verwirrheitszustand ⁶	Häufig
	Kopfschmerzen ⁶	Häufig
	Lethargie ⁵	Gelegentlich
	Parese ⁶	Gelegentlich
	Schwindelgefühl ⁶	Gelegentlich
	Krampfanfälle ⁵	Gelegentlich
	Koma ⁵	Gelegentlich
	Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)*	Selten
	Somnolenz ⁵	Nicht bekannt
	Agitiertheit ⁶	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen	Venöse und arterielle Thrombose-, Embolie- und Ischämie-Ereignisse ^{2,7}	Häufig

	Blutung ²	Häufig
	Hypotonie	Gelegentlich
	Hypertonie	Nicht bekannt
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dyspnoe	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Pankreatitis* ^{2,8}	Häufig
	Erbrechen	Sehr häufig
	Übelkeit	Sehr häufig
	Durchfall	Häufig
	Abdominalschmerz/Abdominale Beschwerden	Häufig
	Parotitis	Nicht bekannt
Leber- und Gallenerkrankungen	Hepatotoxizität	Sehr häufig
	• Lebersteatose	Gelegentlich
	• Leberversagen	Selten
	• Cholestatischer Ikterus	Nicht bekannt
	• Hepatomegalie	Nicht bekannt
	Hypoproteinämie	Nicht bekannt
	Hypoalbuminämie ⁹	Nicht bekannt
	Erhöhte Bromsulfaleinretention	Nicht bekannt
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Toxisch-epidermale Nekrolyse ²	Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Muskel-Skelett-Schmerz ¹⁰	Sehr häufig
	Reaktive Arthritis	Sehr selten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nephrotoxizität	Gelegentlich
	Proteinurie	Nicht bekannt
	Akutes Nierenversagen	Nicht bekannt
	Uratnephropathie	Nicht bekannt
	Nierenfunktionsstörung	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und	Mukositis	Häufig
	Fieber	Häufig

Beschwerden am Verabreichungsort	Überempfindlichkeitsreaktionen an der Injektionsstelle und lokal ¹¹ einschließlich später einsetzender Reaktionen ¹²	Häufig	
	Ermüdung	Häufig	
Untersuchungen	Abnahme von Koagulations-, Antikoagulations- und Fibrinolyseproteinen ¹³	Sehr häufig	
	Anomale Gerinnungszeit ¹⁴	Sehr häufig	
	Erhöhte Amylase- und/oder Lipase-Werte	Sehr häufig	
	Blutbilirubin, Transaminasen, alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Sehr häufig	
	Thyroxin-bindendes Globulin erniedrigt	Nicht bekannt	
*Siehe „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“			
1	Wie z. B. bakterielle, virale, Pilz- und opportunistische Infektionen.	8	Einschließlich nekrotisierender, hämorrhagischer Pankreatitis und Bildung von Pseudozysten.
2	Einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang.	9	Symptom einer Hyperalbuminämie kann ein peripheres Ödem sein.
3	Infolge von Knochenmarkdepression.	10	Einschließlich Myalgie, Arthralgie, Schmerzen in einer Extremität.
4	Schwerer Gewichtsverlust (> 20 %) wurde ebenfalls berichtet.	11	Einschließlich Urtikaria, Hautausschlag, Pruritus, Erythem, Schmerzen, Ödem, Schwellung, Induration an der Injektionsstelle.
5	Möglicherweise als Folge einer primären Nebenwirkung wie Hyperglykämie, Hyperammonämie, Enzephalopathie, Sepsis, zerebrovaskuläres Ereignis, Überempfindlichkeitsreaktionen oder Auswirkungen von anderen Begleitmedikamenten.	12	Eine verzögert auftretende lokale Hautreaktion mit Blasenbildung wurde mit einem anderen L-Asparaginase-Produkt berichtet.
6	Neurotoxizität ohne Bezug zu einer zugrunde liegenden klinischen Erkrankung wurde bei anderen L-Asparaginase-Produkten berichtet.	13	Folgendes wurde für Crisantaspase dokumentiert: verminderte Aktivität von Antithrombin III, Protein C und Protein S, erniedrigte Fibrinogen-Spiegel. Erniedrigte Plasminogen-Spiegel wurden für die aus <i>E. coli</i> stammende L-Asparaginase berichtet.
7	Einschließlich periphere, pulmonale, zerebrale (z. B. Sinusthrombose), kardiale (z. B. Myokardinfarkt), intestinale, renale und hepatische Ereignisse.	14	Einschließlich Verlängerung der aktivierten partiellen Thromboplastinzeit.

c) Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Überempfindlichkeit

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, mit Schüttelfrost, Hitzegefühl, Hypertonie, Tachykardie, Erbrechen, Übelkeit und/oder Kopfschmerz) und Reaktionen z. B. mit muskuloskelettalen Symptomen wie Arthralgie und Hautmanifestationen wie Purpura/Petechien (siehe Abschnitt 4.4).

Pankreatitis

Eine durch L-Asparaginase induzierte Pankreatitis kann auf biochemische und/oder radiologische Manifestationen beschränkt sein, sich zu einer Pankreatitis mit klinischen Symptomen fortentwickeln und schwer sein (siehe Abschnitt 4.4).

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

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom

In seltenen Fällen ist unter der Therapie mit Asparaginase ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

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

In einer Studie mit intramuskulärer Crisantaspase-Behandlung (Studie AALL07P2) entwickelten 6 von 56 (11 %) der mit Crisantaspase 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 i.v. Crisantaspase-Behandlung (Studie 100EUSA12) entwickelten 4 von 30 (13,3 %) der mit Crisantaspase behandelten Patienten Antikörper gegen Crisantaspase. Bei 3 von diesen 4 Patienten trat eine Überempfindlichkeitsreaktion auf (10 %, 3 von 30). Keiner dieser 4 Patienten hatte neutralisierende Antikörper.

Immunogenitätsassays sind stark von der Sensitivität und Spezifität des Assays abhängig und können durch mehrere Faktoren beeinflusst werden, wie: Assaymethodik, Probenhandhabung, Zeitpunkt der Probennahme, Begleitmedikation und Grunderkrankung. Aus diesen Gründen kann ein Vergleich der Häufigkeit von Antikörpern gegen Crisantaspase mit der Inzidenz 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) Andere spezielle Patientengruppen

Es sind keine speziellen Einzelpopulationen bekannt, bei denen das Sicherheitsprofil von dem oben definierten 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

Gegen Überdosierungen von Asparaginase ist kein Antidot bekannt. Es liegen keine Daten über die Elimination (peritoneal oder durch Hämodialyse) des Produkts vor. L-Asparaginase kann zu einer

durch Leber- oder Nierenfunktionsstörung gekennzeichneten chronischen Intoxikation führen. Patienten, die versehentlich eine Überdosierung von L-Asparaginase erhalten, müssen eingehend überwacht werden und eine angemessene symptomatische und unterstützende Behandlung erhalten. Im Falle einer Überdosierung sollte die Anwendung von L-Asparaginase sofort beendet werden.

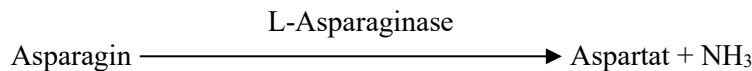
5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX02

Wirkmechanismus

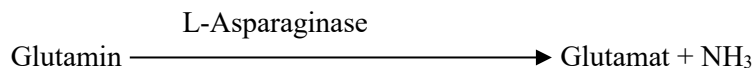
L-Asparaginase katalysiert die Deaminierung von exogenem Asparagin zu Asparaginsäure und Ammoniak. Die biochemische Reaktion kann schematisch wie folgt dargestellt werden:



Asparagin ist Bestandteil der meisten Proteine. Fehlt Asparagin, kommt die Proteinsynthese zum Erliegen, wodurch die RNA- und DNA-Synthese gehemmt wird und es zu einem Stillstand der Zellproliferation kommt.

Die lymphatischen Zellen weisen keine Synthetase-Aktivität auf; sie sind von exogenem Asparagin abhängig. Die Anti-Tumor-Aktivität der L-Asparaginase ist ein Ergebnis der anhaltenden Depletion des exogenen Asparagins.

Es wurde außerdem festgestellt, dass L-Asparaginase zusätzlich zu seiner L-Asparaginase Aktivität über signifikante Glutaminase-Aktivität verfügt. L-Asparaginase katalysiert die Deaminierung von Glutamin in Glutaminsäure unter Freisetzung von Ammoniak, wie folgt:



Glutamin kann zu alternativer Asparagin Synthese führen und daher kann eine Glutamin-Depletion die Asparagin-Depletion ergänzen. Das genaue Potenzial dieser Glutaminase-Aktivität bleibt jedoch unbekannt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Halbwertszeit von Crisantaspase nach i.v. Infusion beträgt $6,4 \pm 0,5$ Stunden.

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

L-Asparaginase dringt in geringem Maße bis in die Cerebrospinalflüssigkeit vor und ist auch in Lymphe nachweisbar.

Eine Korrelation der minimalen Asparaginase-Aktivität im Serum von $> 0,1$ E/ml mit der Depletion des Asparagins (Asparagin $< 0,4$ µg/ml oder 3 µM) und den Serumkonzentrationen, die eine klinische Wirksamkeit vorhersagen, wurde nachgewiesen.

i.m. Studie:

Der Talspiegel-Konzentration der Crisantaspase im Serum wurde 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. Der primäre Endpunkt war die Bestimmung des Anteils an Patienten, die einen Asparaginase-Talspiegel im Serum von $\geq 0,1$ E/ml erzielten.

Nach der intramuskulären Verabreichung einer Dosis von 25 000 E/m² im ersten Therapiezyklus wurde 48 Stunden nach Dosisgabe bei 92,5 % der Patienten eine Asparaginase-Aktivität im Serum von über 0,1 E/ml und 72 Stunden nach Dosisgabe bei 88,5 % der Patienten eine Asparaginase-Aktivität im Serum von mindestens 0,1 E/ml aufrechterhalten.

i.v. Studie:

Der Talspiegel der Asparaginase-Aktivität im Serum wurde bei 24 Patienten mit ALL im Alter von 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 und einer Überempfindlichkeit gegen native *E. coli* Asparaginase, Pegaspargase oder Calaspargase Pegol zu bestimmen, der in den ersten beiden Wochen der Crisantaspase-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 $\geq 0,1$ E/ml aufwies.

Nach der intravenösen Verabreichung einer Dosis von 25 000 E/m² über 1 Stunde im ersten Therapiezyklus wurde 48 Stunden nach Dosis 5 (primärer Endpunkt) bei 83 % der Patienten eine Asparaginase-Aktivität im Serum von $\geq 0,1$ E/ml und 72 Stunden nach Dosis 6 (sekundärer Endpunkt) bei 43 % der Patienten eine Asparaginase-Aktivität im Serum von $\geq 0,1$ 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/m² 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-Asparagin-Spiegel in der 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

Reproduktionstoxizität

In Studien zur Reproduktionstoxizität wurde bei Kaninchen der Übergang von L-Asparaginase in die Plazenta beobachtet. Bei Kaninchen, Ratten und Mäusen wurden bei oder unterhalb der klinisch relevanten Dosen teratogene Wirkungen beobachtet. Missbildungen der Lunge, Nieren und des Skeletts (Spina bifida, abdominale Ausstülpung, kein Schwanz) wurden bei Kaninchen beobachtet. Die Behandlung von trächtigen Ratten und Mäusen führte zu Exenzephalie und Skelettanomalien.

Fertilität

Es gibt keine relevanten Befunde hinsichtlich der männlichen und weiblichen Embryonalentwicklung bei Ratten bei Dosen bis zu 50 % der für den Menschen empfohlenen Dosis nach Anpassung für die gesamte Körperoberfläche. Dies war die höchste in dieser Studie untersuchte Dosis.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Glucose-Monohydrat
Natriumchlorid

Natriumhydroxid
Essigsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden. Siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen. Dementsprechend dürfen andere intravenöse Arzneimittel nicht über denselben intravenösen Zugang infundiert werden, über den Erwinase verabreicht wird.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Dauer der Haltbarkeit des Produkts in der Verkaufsverpackung
3 Jahre.

Haltbarkeit nach der Rekonstitution zur Injektion

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Injektionslösung wurde für 15 Minuten im Originalbehältnis und für 4 Stunden in einer Glas- oder Polypropylen-spritze, wenn die Aufbewahrung bei einer Temperatur unter 25 °C erfolgt, nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die rekonstituierte Injektionslösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die rekonstituierte Injektionslösung nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

Stabilität des verdünnten Arzneimittels zur Infusion

Die chemische und physikalische Stabilität wurde während der Anwendung des verdünnten Arzneimittels zur Infusion, bei Aufbewahrung in einem Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) und einer Temperatur unter 25 °C, für 4 Stunden nachgewiesen. Die Dauer der Haltbarkeit wurde für andere Arten von Infusionsbeuteln nicht untersucht.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die verdünnte Infusionslösung sofort verwendet werden, es sei denn, die Rekonstitutionsmethode und die Verdünnung schließen das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die rekonstituierte Infusionslösung nicht sofort verwendet wird, liegen Dauer und Bedingungen der Aufbewahrung in der Verantwortung des Anwenders.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Karton mit 5 Durchstechflaschen mit 3 ml Nominalvolumen aus farblosem neutralem Typ-I-Glas, verschlossen mit 13-mm-Gefriertrocknungsstopfen aus Halobutyl-Gummi und Aluminium-Bördelkappen. Der Inhalt ist ein weißer lyophilisierter Feststoff.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Der Inhalt jeder Durchstechflasche sollte in 1 ml oder 2 ml Kochsalzlösung (0,9 %) zur Injektion rekonstituiert werden.

Bei Rekonstitution mit 1 ml ergibt sich eine Konzentration von 10 000 E/ml. Bei Rekonstitution mit 2 ml ergibt sich eine Konzentration von 5 000 E/ml.

Die Kochsalzlösung (0,9 %) zur Injektion langsam gegen die Innenwand der Durchstechflasche fließen lassen. Die Lösung nicht direkt auf oder in das Pulver geben. Den Inhalt durch vorsichtiges Mischen oder Drehen auflösen und dabei die Durchstechflasche in aufrechter Position halten. Kontakt der Lösung mit dem Stopfen vermeiden. Schaumbildung aufgrund von langem oder starkem Schütteln vermeiden.

Die Lösung sollte klar und frei von sichtbaren Partikeln sein. Feine kristalline oder fadenartige Partikel aus Proteinaggregaten können sichtbar werden, wenn die Lösung zu stark geschüttelt wird, was zu sichtbarer Schaumbildung führt. Beim Auftreten von sichtbaren Partikeln oder Proteinaggregaten muss die rekonstituierte Lösung verworfen werden.

Die rekonstituierte Lösung sollte innerhalb von 15 Minuten verabreicht werden. Wenn es sich eine Verzögerung von mehr als 15 Minuten zwischen der Rekonstitution und der Verabreichung nicht vermeiden lässt, sollte die Lösung unter sterilen Bedingungen in eine sterile Glas- oder transparente Polypropylenpritze aufgezogen werden. Die rekonstituierte Lösung sollte dann unter 25 °C aufbewahrt und innerhalb von 4 Stunden verwendet werden.

Für die i.v. Infusion wird empfohlen, die rekonstituierte Lösung von Erwinase mit 100 ml Kochsalzlösung (0,9 %) zu verdünnen. Die rekonstituierte Lösung von Erwinase kann zur Vereinfachung der Zubereitung direkt in einen mit 100 ml Kochsalzlösung (0,9 %) zur Infusion befüllten Beutel überführt werden.

Es wird empfohlen, die verdünnte Infusionslösung unmittelbar nach der Zubereitung zu verwenden. Wenn die verdünnte Infusionslösung nicht unmittelbar verwendet wird, kann sie im Infusionsbeutel aufbewahrt werden (siehe Abschnitt 6.3).

Erwinase ist keine zytotoxische Substanz, sodass die Vorsichtsmaßnahmen, die bei der Handhabung entsprechender Substanzen notwendig sind, hier entfallen. Trotzdem sollte bei der Zubereitung 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 beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Porton Biopharma Limited
MC2, Penrose Wharf Business Centre,
Penrose Quay, Cork,
T23 XN53
Irland

8. ZULASSUNGSNUMMER

7005446.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. Oktober 2021

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30 April 2025

10. STAND DER INFORMATION

05. September 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig