

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Erwinase 10 000 enheter pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 10 000 enheter krisantaspase (L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi*).  
For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

En enhet med asparaginaseaktivitet er definert som mengden enzym som katalyserer hydrolysen av én µmol L-asparagin per minutt ved pH 8,6 og 37 °C.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til injeksjons-/infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt, lyofilisert pulver i hetteglass.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjon(er)

Erwinase brukes i kombinasjon med andre kjemoterapeutiske midler for å behandle pasienter, hovedsakelig barn, med akutt lymfoblastisk leukemi som har utviklet hypersensitivitet (klinisk allergi eller stille inaktivering) til *E. coli* asparaginase eller pegylert asparaginase som er oppnådd fra *E. coli*.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Den anbefalte dosen er 25 000 enheter/m<sup>2</sup> intramuskulært eller intravenøst, tre ganger ukentlig (mandag, onsdag, fredag) i to uker, for å erstatte hver dose med pegaspargase eller hver syklus av behandlingen med asparaginase.

Behandlingen kan ytterligere tilpasses i henhold til lokal protokoll.

Ettersom det er sett store forskjeller i asparaginaseaktivitet hos barn, er det mulig at den optimale dosen av krisantaspase varierer mellom pasienter. Det anbefales derfor at asparaginasenivået kontrolleres slik at dosen kan tilpasses individuelt.

#### *Pediatriske populasjon*

Den samme dosen gjelder for barn som voksne.

#### Administrasjonsmåte

Erwinase-oppløsning kan administreres intravenøst eller ved intramuskulær injeksjon.

For intravenøs infusjon anbefales det at den rekonstituerte Erwinase-oppløsningen fortynnes ytterligere i 100 ml fysiologisk saltløsning og administreres i løpet av 1 til 2 timer.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

### 4.3 Kontraindikasjoner

- Kjent overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

- Alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- Nåværende eller tidligere alvorlig pankreatitt forbundet med L-asparaginasebehandling.
- Nåværende pankreatitt ikke forbundet med L-asparaginasebehandling.

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer av det administrerte legemidlet journalføres (eller angis) i pasientens journal.

##### Hypersensitive reaksjoner

Administrering av Erwinase kan forårsake hypersensitivitetsreaksjoner (infusjons-/injeksjonsreaksjoner), inkludert reaksjoner som fremstår som anafylaksi.

Alvorlige reaksjoner er vanlige.

Reaksjoner har forekommet etter de første eller etterfølgende administreringene.

Det er liten eller ingen kryssreaktivitet mellom krisantaspase (L-asparaginase fra *Erwinia chrysanthemi*) og L-asparaginase fra *E. coli*.

Reaksjoner inkluderer:

- reaksjoner begrenset til området ved eller i nærheten av stedet for intramuskulær- eller intravenøs administrering og
- andre reaksjoner, inkludert:
  - reaksjoner med symptomer som samsvarer med en anafylaktisk reaksjon og
  - reaksjoner ledsaget av feber (se pkt. 4.8).

Reaksjoner kan begynne under eller umiddelbart etter administrering. Hos de fleste pasienter oppstår lokale og ikke-lokale reaksjoner i løpet av de første 24 timene. Senere innsettende reaksjoner har blitt rapportert to dager eller senere etter intramuskulær administrering av Erwinase.

Selv om anafylaksi er uvanlig, bør det være tilgjengelige hjelpemidler for behandling under administrering, slik som adrenalin, glukokortikoider til intravenøs bruk og oksygen. Ved alvorlige overfølsomhetsreaksjoner bør behandling med Erwinase seponeres (se pkt. 4.3).

Når en pasient har fått behandling med en bestemt L-asparaginase som en del av et behandlingsregime, er ny behandling med samme L-asparaginase på et senere tidspunkt (f.eks. bruk i en senere konsolideringsfase) assosiert med en økt risiko for hypersensitivitet og anafylaktiske reaksjoner. Allergiske reaksjoner på *Erwinia* asparaginase hos pasienter som tidligere har utviklet hypersensitivitet overfor *E. coli*, har blitt rapportert hos pasienter med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) med prosentandeler fra 3-34 %.

##### Pankreatitt

Behandling med L-asparaginase, inkludert krisantaspase, kan forårsake pankreatitt. L-asparaginase-indusert pankreatitt kan begrenses til biokjemiske og/eller radiologiske manifestasjoner, progresjon til pankreatitt med kliniske symptomer og kan være alvorlig (se pkt. 4.8). Dødelig utfall av pankreatitt på grunn av L-asparaginaseprodukter, inkludert krisantaspase, er rapportert.

Pasienter må overvåkes nøye for tegn og symptomer på pankreastoksisitet og instrueres om å rapportere potensielle symptomer på pankreatitt. Hvis pankreatitt mistenkes basert på kliniske symptomer, skal serumamylase og lipase bestemmes. Hos pasienter som behandles med L-asparaginase kan økninger av serumamylase og lipase være forsinket, milde eller fraværende.

Erwinase bør seponeres permanent ved alvorlig pankreatitt (se pkt. 4.3).

Hypertriglyseridemi, hvis markant, kan bidra til utvikling av pankreatitt (se pkt. 4.8).

Det har vært isolerte rapporter om første start av klinisk pankreatitt og påvisning av pankreatisk pseudocystedannelse noen måneder etter siste administrasjon av L-asparaginase. Pasienter må overvåkes for sene tegn på pankreatitt.

Utvikling av kronisk pankreatitt samt vedvarende pankreasinsuffisiens (eksokrininsuffisiens med f.eks. malabsorpsjon, vedvarende glukoseintoleranse/diabetes mellitus) er rapportert ved L-asparaginasebehandling.

#### Glukoseintoleranse

Behandling med L-asparaginase, inkludert krisantaspase, kan føre til glukoseintoleranse og potensielt alvorlig hyperglykemi.

Hos noen pasienter er ketoacidose rapportert.

Pasienter må overvåkes for utvikling av hyperglykemi og potensielle komplikasjoner. Hyperglykemi kan behandles med insulin, og behandling med L-asparaginase kan måtte stoppes.

#### Koagulasjonssykdommer

Administrering av L-asparaginase, inkludert krisantaspase, fører til redusert syntese av koagulanter, antikoagulanter og fibrinolytiske proteiner, unormale koagulasjonstider og kliniske koagulasjonsabnormaliteter som kan forårsake alvorlige tromboemboliske hendelser og blødningshendelser (se pkt. 4.8).

Pasienter kan evalueres mot baseline på rutinemessige koagulasjonsparametere, inkludert protrombintid, partiell tromboplastintid, fibrinogenkonsentrasjon og antitrombin III-konsentrasjoner, og bør overvåkes regelmessig under behandling.

Forebyggende tiltak bør vurderes. Hvis betydelig symptomatisk koagulopati forekommer, skal Erwinase-behandlingen holdes tilbake inntil dette er løst, i tillegg til andre klinisk indiserte intervensjoner. Behandlingen kan da gjenopptas i henhold til lokal protokoll dersom fordelene med fortsatt administrasjon oppveier risikoen for ny eksponering.

#### Levereffekter

Behandling med L-asparaginase, inkludert krisantaspase, kan forårsake eller forverre leverskade/dysfunksjon (inkludert økning i transaminaser og bilirubin, hepatisk steatose og leversvikt). I tillegg reduserer L-asparaginase hepatisk proteinsyntese, som fører til f.eks. hypoalbuminemi (se også Koagulasjonsforstyrrelser og pkt. 4.8).

Leverfunksjonen bør overvåkes regelmessig under behandling. Se også pkt. 4.5.

Ved alvorlige leverbivirkninger bør seponering av Erwinase vurderes inntil fullstendig eller nesten fullstendig bedring. Behandlingen skal kun settes i gang igjen under svært nøye overvåkning.

#### Nevrologiske lidelser

CNS-toksisitet, inkludert encefalopati, anfall og CNS-depresjon, samt posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) kan forekomme sjelden under behandling med enhver asparaginase inkludert krisantaspase (se pkt. 4.8).

PRES karakteriseres i MR ved reversible (fra noen få dager til måneder) lesjoner/ødem, primært i den posteriore delen av hjernen. Symptomer på PRES inkluderer i hovedsak forhøyet blodtrykk, anfall, hodepine, endringer i mental tilstand og akutt synshemming (primært kortikal blindhet eller homonym hemianopsi). Det er uklart om PRES er forårsaket av asparaginase, samtidig behandling eller underliggende sykdommer. PRES behandles symptomatisk, inkludert tiltak for å behandle anfall. Seponering eller dosereduksjon av immunosuppressive legemidler som gis samtidig, kan være nødvendig. Ekspert råd bør søkes.

Ettersom hyperammonemi, hvis dette forekommer, kan forårsake eller bidra til CNS-toksisitet, anbefales det å måle serum ammoniakk hos pasienter med CNS-toksisitet. Hos symptomatiske pasienter skal behandlingen startes etter behov.

Dødelig utfall av L-asparaginaseindusert CNS-toksisitet har blitt rapportert.

#### Nedsatt nyrefunksjon

Nedsatt nyrefunksjon kan forårsakes eller forverres av kjemoterapiregimet.

#### Immunsuppresjon, infeksjoner

L-asparaginase er rapportert å ha immunosuppressiv aktivitet i dyreforsøk. Dette bør vurderes, da Erwinase brukes samtidig med andre midler som kan redusere immunresponsen og øke risikoen for infeksjoner.

#### Spesielle forholdsregler for bruk

Erwinase bør kun administreres av leger som er eksperter i behandling av hematologiske maligniteter.

#### Erwinase inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per dose, og er så godt som «natriumfritt».

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen formelle interaksjonsstudier med kliniske legemidler er blitt utført.

Asparaginase skal ikke blandes med andre legemidler før administrering.

Samtidig bruk av krisantaspase og legemidler som påvirker leverfunksjonen kan i tillegg øke risikoen for endringer i leverparametere (f.eks. økning av ASAT, ALAT og bilirubin).

- **Metotreksat, cytarabin**

Ikke-kliniske data indikerer at tidligere eller samtidig administrasjon av L-asparaginase svekker effekten av metotreksat og cytarabin. Administrasjon av L-asparaginase etter metotreksat eller cytarabin resulterer i en synergistisk effekt. Den kliniske effekten av sekvensavhengig L-asparaginase-administrasjon på effekten av metotreksat og cytarabin er ukjent.

Krisantaspase fungerer også som en «redningsfaktor» hvis det administreres 24 timer etter en høy dose med metotreksat.

- **Prednison**

Bruk av krisantaspase i kombinasjon med eller rett før behandling med prednison kan være forbundet med økt toksisitet (kan øke risikoen for en endring i koagulasjonsparametere, som f.eks. en reduksjon i fibrinogen- og ATIII-nivåer).

- **Vinkristin**

Administrering av krisantaspase samtidig med eller rett før behandling med vinkristin kan være forbundet med økt toksisitet og økt risiko for anafylaksi.

- **Imatinib**

Det er rapportert at samtidig bruk av imatinib med L-asparaginase kan være forbundet med økt levertoksisitet. Samtidig bruk av imatinib krever derfor spesielle forholdsregler.

#### Farmakokinetiske interaksjoner

Krisantaspase kan påvirke tolkningen av thyreoidea-funksjonsanalyser på grunn av en signifikant reduksjon i nivået av tyroksinbindende globulin (TBG) i serum (se også «Bivirkninger»).

Muligheten for interaksjoner med legemidler med farmakokinetikk som er påvirket av L-asparaginase-induserte endringer i leverfunksjonen eller plasmaproteinnivåer bør tas i betraktning ved administrering av L-asparaginase, inkludert krisantaspase.

Administrasjon av allopurinol anbefales ved uratnefropati for å redusere hyperurikemi.

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

For virkninger relatert til samtidig administrering av en kjemoterapi, se preparatomtalen for den valgte kjemoterapien.

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av L-asparaginase hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Erwinase er ikke anbefalt under graviditet eller for kvinner i fertil alder og menn som ønsker å bli far til et barn og som ikke bruker prevensjonsmidler, med mindre det er klart indikert.

#### Amming

Det er ukjent om L-asparaginase blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Utskillelsen av L-asparaginase har ikke blitt studert hos dyr. En risiko for barn som ammes kan ikke utelukkes, derfor bør ikke Erwinase brukes under amming.

#### Fertilitet

Effekten av krisantaspase på fertilitet er ikke kjent.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Det finnes ingen tilgjengelige data. Det skal tas hensyn til potensiell CNS-depresjon, kvalme og oppkast ved bilkjøring og bruk av maskiner.

### **4.8 Bivirkninger**

#### **a) Oppsummering av sikkerhetsprofilen**

De to hyppigste bivirkningene er:

- Hypersensitivitet, inkludert elveblest, feber, bronkospasmer, artralgi, angioødem, hypotensjon, andre allergiske reaksjoner eller anafylaktisk sjokk. Ved alvorlig hypersensitivitetsreaksjon bør behandlingen avbrytes umiddelbart og ikke gjenopptas (se pkt. 4.4).
- Koagulasjonsabnormaliteter, på grunn av proteinsyntesehemming, er den nest hyppigste bivirkningsklassen. Koagulasjonsforstyrrelser som følge av en reduksjon i antall koagulasjonsfaktorer og koaguleringshemmere (som f.eks. antitrombin III, protein C og S), hypofibrinogenemi, økt protrombintid, økt partiell tromboplastintid og en reduksjon i plasminogennivået kan føre til tromboemboliske og hemoragiske komplikasjoner. Trombose i perifere eller pulmonære blodkar eller sentralnerve-blodkar har blitt rapportert, potensielt dødelige eller med gjenværende forsinkede virkninger avhengig av okklusjonens plassering. Andre risikofaktorer som bidrar til koagulasjonsabnormaliteter inkluderer selve sykdommen, samtidig steroidbehandling og sentrale venekatetre (se pkt. 4.4).

Bivirkningene er generelt reversible.

#### **b) Bivirkningstabell**

Dataene om bivirkninger i tabell 1 er etablert på grunnlag av 3 kliniske studier (100EUSA12, AALL07P2 og Erwinaze Master Treatment Protocol [EMTP]) med krisantaspase hos 1028 pasienter (primært pediatriske pasienter), hvorav de fleste hadde lymfoblastisk leukemi, samt post-marketing-erfaring med krisantaspase- og andre L-asparaginase-preparater hos pediatriske og voksne pasienter.

Noen av bivirkningene oppført nedenfor er kjent for å være forbundet med kjemoterapeutiske behandlinger med flere agenser (f.eks. reaksjoner som følge av benmargsdepresjon og infeksjoner).

Frekvensgrupperingen er definert etter følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1\ 000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

| <b>Tabell 1: Bivirkninger</b>                          |                                                                                   |                   |
|--------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| Organklassesytem                                       | Bivirkninger                                                                      | Frekvensskategori |
| Infeksiøse og parasittære sykdommer                    | Infeksjoner/sepsis <sup>1,2</sup>                                                 | Svært vanlige     |
| Sykdommer i blod og lymfatiske organer                 | Leukopeni (inkludert nøytropeni) <sup>3</sup>                                     | Svært vanlige     |
|                                                        | Trombocytopeni <sup>3</sup>                                                       | Svært vanlige     |
|                                                        | Anemi <sup>3</sup>                                                                | Svært vanlige     |
|                                                        | Febril nøytropeni <sup>3</sup>                                                    | Svært vanlige     |
|                                                        | Pancytopeni                                                                       | Vanlige           |
|                                                        | Hemolytisk anemi                                                                  | Ikke kjent        |
| Forstyrrelser i immunsystemet                          | Hypersensitivitetsreaksjoner (ikke på eller i nærheten av administrasjonsstedet)* | Svært vanlige     |
|                                                        | Anafylaksi                                                                        | Mindre vanlige    |
| Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer           | Hyperlipidemi, inkludert økt kolesterol og hypertriglyseridemi                    | Svært vanlige     |
|                                                        | Vekttap <sup>4</sup>                                                              | Svært vanlige     |
|                                                        | Hyperglykemi                                                                      | Svært vanlige     |
|                                                        | Diabetisk ketoacidose                                                             | Mindre vanlige    |
|                                                        | Hyperammonemi                                                                     | Mindre vanlige    |
|                                                        | Sekundær hypotyreose                                                              | Ikke kjent        |
|                                                        | Anoreksi                                                                          | Ikke kjent        |
| Nevrologiske sykdommer                                 | Encefalopati <sup>5</sup>                                                         | Vanlige           |
|                                                        | Afasi <sup>6</sup>                                                                | Vanlige           |
|                                                        | Hallusinasjoner <sup>6</sup>                                                      | Vanlige           |
|                                                        | Forvirret tilstand <sup>6</sup>                                                   | Vanlige           |
|                                                        | Hodepine <sup>6</sup>                                                             | Vanlige           |
|                                                        | Letargi <sup>5</sup>                                                              | Mindre vanlige    |
|                                                        | Parese <sup>6</sup>                                                               | Mindre vanlige    |
|                                                        | Svimmelhet <sup>6</sup>                                                           | Mindre vanlige    |
|                                                        | Anfall <sup>5</sup>                                                               | Mindre vanlige    |
|                                                        | Koma <sup>5</sup>                                                                 | Mindre vanlige    |
|                                                        | Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)*                                 | Sjeldne           |
|                                                        | Somnolens <sup>5</sup>                                                            | Ikke kjent        |
|                                                        | Agitasjon <sup>6</sup>                                                            | Ikke kjent        |
| Karsykdommer                                           | Venøse og arterielle trombotiske, emboliske og iskemiske hendelser <sup>2,7</sup> | Vanlige           |
|                                                        | Blødning <sup>2</sup>                                                             | Vanlige           |
|                                                        | Hypotensjon                                                                       | Mindre vanlige    |
|                                                        | Hypertensjon                                                                      | Ikke kjent        |
| Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum | Dyspné                                                                            | Vanlige           |
| Gastrointestinale sykdommer                            | Pankreatitt*, <sup>2,8</sup>                                                      | Vanlige           |
|                                                        | Oppkast                                                                           | Svært vanlige     |
|                                                        | Kvalme                                                                            | Svært vanlige     |
|                                                        | Diaré                                                                             | Vanlige           |
|                                                        | Abdominale smerter/ubehag                                                         | Vanlige           |
|                                                        | Parotitt                                                                          | Ikke kjent        |
| Sykdommer i lever og galleveier                        | Hepatotoksisitet                                                                  | Svært vanlige     |
|                                                        | • Leversteatose                                                                   | Mindre vanlige    |

|                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                     |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
|                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Leversvikt</li> <li>• Kolestatisk gulsott</li> <li>• Hepatomegali</li> </ul>                                                                                   | Sjeldne<br>Ikke kjent<br>Ikke kjent |
|                                                           | Hypoproteinemia                                                                                                                                                                                         | Ikke kjent                          |
|                                                           | Hypoalbuminemi <sup>9</sup>                                                                                                                                                                             | Ikke kjent                          |
|                                                           | Økt bromsulfaleinretensjon                                                                                                                                                                              | Ikke kjent                          |
| Hud- og underhudssykdommer                                | Toksisk epidermal nekrolyse <sup>2</sup>                                                                                                                                                                | Ikke kjent                          |
| Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett                 | Muskel- og skjelettsmerter <sup>10</sup>                                                                                                                                                                | Svært vanlige                       |
|                                                           | Reaktiv artritt                                                                                                                                                                                         | Svært sjeldne                       |
| Sykdommer i nyre og urinveier                             | Nefrotoksisitet                                                                                                                                                                                         | Mindre vanlige                      |
|                                                           | Proteinuri                                                                                                                                                                                              | Ikke kjent                          |
|                                                           | Akutt nyresvikt                                                                                                                                                                                         | Ikke kjent                          |
|                                                           | Urinsyrenefropati                                                                                                                                                                                       | Ikke kjent                          |
|                                                           | Nedsatt nyrefunksjon                                                                                                                                                                                    | Ikke kjent                          |
|                                                           |                                                                                                                                                                                                         |                                     |
| Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet | Mukositt                                                                                                                                                                                                | Vanlige                             |
|                                                           | Pyreksi                                                                                                                                                                                                 | Vanlige                             |
|                                                           | Hypersensitivitetsreaksjoner på injeksjonssted og lokalt <sup>11</sup> , inkludert sent innsettende reaksjoner <sup>12</sup>                                                                            | Vanlige                             |
|                                                           | Fatigue                                                                                                                                                                                                 | Vanlige                             |
| Undersøkelser                                             | Reduksjon av koagulant-, antikoagulasjons- og fibrinolytiske proteiner <sup>13</sup>                                                                                                                    | Svært vanlige                       |
|                                                           | Unormal koagulasjonstid <sup>14</sup>                                                                                                                                                                   | Svært vanlige                       |
|                                                           | Økt amylase og/eller lipase                                                                                                                                                                             | Svært vanlige                       |
|                                                           | Økt blodbilirubin, transaminaser, alkalisk fosfatase                                                                                                                                                    | Svært vanlige                       |
|                                                           | Redusert tyroksinbindende globulin                                                                                                                                                                      | Ikke kjent                          |
| *Se «Beskrivelse av utvalgte bivirkninger»                |                                                                                                                                                                                                         |                                     |
| 1                                                         | Inkludert for eksempel bakterielle, virale, sopp- og opportunistiske infeksjoner.                                                                                                                       |                                     |
| 2                                                         | Inkludert fatale utfall.                                                                                                                                                                                |                                     |
| 3                                                         | Forårsaket av benmargsdepresjon.                                                                                                                                                                        |                                     |
| 4                                                         | Alvorlig vekttap (>20 %) har også blitt rapportert.                                                                                                                                                     |                                     |
| 5                                                         | Mulig sekundært til en primær bivirkning som hyperglykemi, hyperammonemi, encefalopati, sepsis, cerebral ulykke, hypersensitivitetsreaksjoner eller effekter av andre legemidler administrert samtidig. |                                     |
| 6                                                         | Nevrotoksisitet som ikke er relatert til en underliggende klinisk tilstand, er rapportert med andre L-asparaginaseprodukter.                                                                            |                                     |
| 7                                                         | Inkludert perifer, pulmonal, cerebral (f.eks. sinustrombose), hjerteinfarkt (f.eks. myokardinfarkt), tarm, nyre og lever.                                                                               |                                     |
| 8                                                         | Inkludert nekrotisering, hemoragisk og pseudocyst-dannelse.                                                                                                                                             |                                     |
| 9                                                         | Hyperalbuminemi kan være symptomatisk med perifert ødem.                                                                                                                                                |                                     |
| 10                                                        | Inkludert myalgi, artralgi, smerter i ekstremitet.                                                                                                                                                      |                                     |
| 11                                                        | Inkludert urtikaria, hudutslett, pruritus, erytem, smerter, ødem, hevelse, indurasjon på injeksjonsstedet.                                                                                              |                                     |
| 12                                                        | En forsinket lokal hudreaksjon med blemmer er rapportert med et annet L-asparaginaseprodukt.                                                                                                            |                                     |
| 13                                                        | Følgende er dokumentert med krisantaspase: antitrombin III redusert, protein C- og protein S-aktivitet; redusert fibrinogennivå.                                                                        |                                     |
|                                                           | Reduserte plasminogennivåer er rapportert med <i>E. coli</i> -derivert L-asparaginase.                                                                                                                  |                                     |
| 14                                                        | Inkludert forlenget aktivert partiell tromboplastintid.                                                                                                                                                 |                                     |

### c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Hypersensitivitet*

Inkludert reaksjoner som er i samsvar med anafylaktiske reaksjoner (f.eks. hypotensjon, bronkospasme/hvesing, hypoksi, åndenød/dyspné, dysfagi, rhinitt, angioødem, urtikaria, utslett, pruritus, erytem, blekhet og/eller uvelhet), feberreaksjoner, med frysninger, rødming, hypertensjon, takykardi, oppkast, kvalme og/eller hodepine og reaksjoner f.eks. med muskel- og skjelettsymptomer som f.eks. artralgi og hudmanifestasjoner som purpura/petekker (se pkt. 4.4).

#### *Pankreatitt*

L-asparaginase-indusert pankreatitt kan begrenses til biokjemiske og/eller radiologiske manifestasjoner, utvikling av pankreatitt med kliniske symptomer og være alvorlig (se pkt. 4.4).

Dødelig utfall av pankreatitt på grunn av L-asparaginaseprodukter, inkludert krisantaspase, er rapportert.

#### *Posterior reversibel encefalopati-syndrom*

I sjeldne tilfeller har et posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES) blitt observert under behandling med asparaginase. (se pkt. 4.4).

#### *Immunogenisitet*

Som med de fleste terapeutiske proteiner, kan pasienter potensielt utvikle anti-legemiddel-antistoffer (ADA) mot krisantaspase.

I en studie med krisantaspase-behandling med intramuskulær administrering (studie AALL07P2) utviklet 6 av 56 (11 %) pasienter behandlet med krisantaspase antistoffer mot krisantaspase. Av disse 6 ADA-positive pasientene fikk én en hypersensitivetsreaksjon (2 %, 1 av 56). Ingen av disse 6 pasientene hadde nøytraliserende antistoffer.

I en studie med krisantaspase-behandling med intravenøs administrering (studie 100EUSA12) utviklet 4 av 30 (13,3 %) pasienter behandlet med krisantaspase antistoffer mot krisantaspase. Av disse 4 pasientene fikk 3 en hypersensitivetsreaksjon (10 %, 3 av 30). Ingen av disse 4 pasientene hadde nøytraliserende antistoffer.

Immunogenisitsanalyser er svært avhengige av sensitiviteten og spesifisiteten til analysen og kan påvirkes av flere faktorer, f.eks.: analysemetode, prøvehåndtering, tidspunkt for prøvetaking, samtidig medisiner og underliggende sykdom. På grunn av dette kan sammenligning av forekomsten av antistoffer hos krisantaspase med forekomsten av antistoffer hos andre produkter være misvisende.

### **d) Pediatrisk populasjon**

Sammenlignet med barn kan forekomsten av lever- og bukspyttkjerteltoksisiteter og venøse tromboemboliske hendelser økes hos ungdom og unge voksne.

### **e) Andre spesielle populasjoner**

Ingen spesielle individuelle pasientpopulasjoner har blitt identifisert der sikkerhetsprofilen avviker fra den som er definert ovenfor.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

Det finnes ingen kjent motgift for asparaginase-overdoser. Ingen data er tilgjengelige for eliminering (peritoneal eller ved hemodialyse) av produktet. En overdose av asparaginase kan forårsake kronisk intoksikasjon, karakterisert ved nedsatt lever- eller nyrefunksjon. Pasienter som ved et uhell får en overdose av L-asparaginase, bør overvåkes nøye og motta passende symptomatisk og støttende behandling. Ved overdosering bør administrasjon av L-asparaginase seponeres umiddelbart.

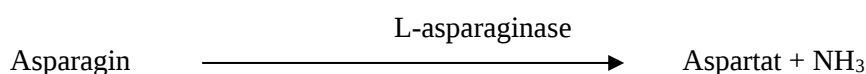
## 5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: andre antineoplastiske midler, ATC-kode: L01XX02

#### Virkningsmekanisme

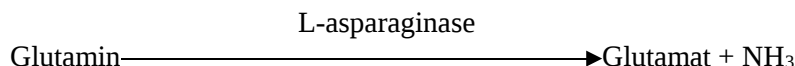
L-asparaginase katalyserer deamineringen av asparagin til asparginsyre ved frigjøring av ammoniakk. Den biokjemiske reaksjonen kan avbildes skjematisk som følger:



Asparagin finnes inkorporert i de fleste proteiner, og proteinsyntesen stoppes i dets fravær, hvilket hemmer RNA- og DNA-syntesen med en resulterende stopp i cellulær proliferasjon.

Siden lymfoblastceller ikke viser noen syntetaseaktivitet, er de avhengige av eksogen asparagin. Anti-tumoraktiviteten til L-asparaginase er et resultat av pågående utarming av eksogen asparagin.

Det er også bemerket at L-asparaginase, i tillegg til L-asparaginaseaktiviteten, har signifikant glutaminaseaktivitet. Det katalyserer deaminering av glutamin i glutaminsyre med frigjøring av ammoniakk som følger:



Glutamin kan føre til alternativ asparaginsyntese, og glutaminutarming kan derfor komplementere asparaginutarming. Imidlertid er det fortsatt ukjent nøyaktig potensial for denne glutaminaseaktiviteten.

### 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Halveringstiden til krisantaspase etter intravenøs infusjon er  $6,4 \pm 0,5$  timer.

Halveringstiden til krisantaspase etter intramuskulær injeksjon er omtrent 16 timer.

L-asparaginase trenger i liten grad gjennom til cerebrospinalvæsken og finnes også i lymfe.

Det ble vist at en minimum serumaktivitet av asparaginase  $>0,1$  enheter/ml ble korrelert med asparaginaseutarming (asparagin  $< 0,4$  mcg/ml eller  $3 \mu\text{M}$ ) og med serumnivåer som forutsier effekt.

#### *Intramuskulær studie:*

Serumbunnkonsentrasjonene av krisantaspase ble bestemt hos 48 ALL-pasienter i alderen mellom 2 og 18 år som deltok i en enkeltarmet, multisenter, åpen studie om sikkerhet og klinisk farmakologi, AALL07P2. Det viktigste utfallsmålet var bestemmelse av andelen pasienter som oppnådde serumbunn-asparaginasenivå større enn eller lik  $0,1$  enheter/ml.

Etter intramuskulær administrering ved en dose på  $25\,000$  enheter/ $\text{m}^2$  i det første forløpet, ble serumasparaginaseaktivitet opprettholdt over  $0,1$  enheter/ml ved 48 timer etter dosering hos 92,5 % av pasientene og minst  $0,1$  enheter/ml etter 72 timer hos 88,5 % av pasientene.

#### *Intravenøs studie:*

Serumbunn-asparaginaseaktivitet ble bestemt hos 24 ALL-pasienter i alderen 1 til 17 år registrert i en enkeltarmet, multisenter, åpen, farmakokinetisk studie, 100EUSA12. Studiens primære mål var å bestemme andelen av pasienter med nadir (trough) serumasparaginase-aktivitetsnivåer etter 2 dager (48-timersnivåer tatt etter den femte dosen) som var  $\geq 0,1$  enheter/ml i de første 2 ukene av krisantaspase-behandling (tre ganger per uke intravenøst) hos pasienter med ALL/LBL som hadde utviklet hypersensitivitet til naturlig *E. coli*. asparaginase, pegaspargase eller calaspargas pegol.

Etter intravenøs administrering over én time ved en dose på 25 000 enheter/m<sup>2</sup> i det første forløpet, ble serumasparaginaseaktivitet opprettholdt  $\geq 0,1$  enheter/ml ved 48 timer etter dose 5 (primært endepunkt) hos 83 % av pasientene og  $\geq 0,1$  enheter/ml etter 72 timer etter dose 6 (sekundært endepunkt) hos 43 % av pasientene.

#### Nøytraliserende antistoffer

Som ved andre L-asparaginasepreparater er utvikling av spesifikke nøytraliserende antistoffer rapportert ved gjentatt dosering og er forbundet med redusert L-asparaginaseaktivitet.

#### Cerebrospinalvæskeaktivitet

Etter intramuskulær administrering av 25 000 enheter/m<sup>2</sup> krisantaspase per uke i 16 uker, var CSF L-asparaginnivåene udetekterbare 3 dager etter siste administrering hos 5 av 8 barn (62,5 %) og hos 2 av 8 barn (25 %) etter både 5. og 6. administrering under forsterket re-induseringsbehandling.

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

#### Reproduksjonstoksitet

I reproduksjonstoksitetsstudier ble L-asparaginase observert å krysse placenta hos kaniner. Teratogene effekter har blitt observert hos kaniner, rotter og mus ved eller under de klinisk relevante dosene. Feildannelser i lunger, nyrer og skjelett (spina bifida, abdominal utstøtning, ingen hale) ble observert hos kaniner. Behandling av drektige rotter og mus produserte eksencefali- og skjelettanomalier.

#### Fertilitet

Det er ingen relevante funn på embryoutvikling hos hann og hunn hos rotter ved doser på opptil 50 % av anbefalt human dose ved justering for det totale kroppsoverflateområdet, som var den høyeste dosen som ble testet i denne studien.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

Glukosemonohydrat  
Natriumklorid  
Natriumhydroksid  
Eddiksyre

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet. Se pkt. 4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon. Følgelig må andre intravenøse legemidler ikke infuseres gjennom den samme intravenøse slangen som ved administrering av Erwinase.

### **6.3 Holdbarhet**

Holdbarhet for produktet slik det er pakket for salg  
3 år.

#### Holdbarhet etter rekonstituering for injeksjon

Kjemisk og fysisk stabilitet av rekonstituert oppløsning for injeksjon er vist å være 15 minutter i den opprinnelige beholderen og 4 timer i en glass- eller polypropylensprøyte, hvis den oppbevares under 25 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør rekonstituert oppløsning for injeksjon brukes umiddelbart, med mindre metoden for rekonstituering utelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminasjon. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold.

#### Stabiliteten til det fortynnede legemidlet for infusjon

Kjemisk og fysisk stabilitet under bruk av det fortynnede legemidlet for infusjon er vist å være 4 timer hvis det oppbevares under 25 °C i en polyvinylklorid (PVC)-infusjonspose. Holdbarheten er ikke undersøkt for andre typer infusjonsposer.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør fortynnet infusjonsvæske, oppløsning brukes umiddelbart, med mindre metoden for fortynning utelukker risikoen for mikrobiologisk kontaminasjon. Dersom den ikke brukes umiddelbart, er brukeren ansvarlig for oppbevaringstider og -forhold.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

For oppbevaringsbetingelser for det rekonstituerte og fortynnede legemidlet, se pkt. 6.3.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Eske med 5 hetteglass med 3 ml nominell kapasitet, laget av klart nøytralt type I glass, lukket med 13 mm bromobutylgummi-frysetørkende propper og aluminiumovertetninger som inneholder et hvitt, lyofilisert faststoff.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Innholdet i hvert hetteglass skal rekonstitueres i 1 ml eller 2 ml saltløsning (0,9 %) for injeksjon.

Ved rekonstituering med 1 ml er den resulterende konsentrasjonen 10 000 enheter/ml. Ved rekonstituering med 2 ml er den resulterende konsentrasjonen 5000 enheter/ml.

Tilsett langsomt saltløsningen (0,9 %) for injeksjon mot den indre hetteglassveggen. Ikke tilsett den direkte på eller i pulveret. La innholdet løses opp ved forsiktig blanding eller virvling, og hold hetteglasset i oppreist stilling. Unngå kontakt mellom oppløsningen og korken. Unngå skumdannelse på grunn av overdreven eller kraftig risting.

Oppløsningen skal være klar uten synlige partikler. Finkrystallinske eller trådlignende partikler av proteinaggregater kan komme til syne hvis ristingen overdrives, noe som resulterer i synlig skumdannelse. Hvis det finnes synlige partikler eller proteinaggregater, skal den rekonstituerte oppløsningen kasseres.

Den rekonstituerte oppløsningen skal administreres innen 15 minutter etter rekonstituering. Hvis det er en forsinkelse på mer enn 15 minutter mellom rekonstituering og administrering, skal oppløsningen trekkes tilbake i en aseptisk glass- eller polypropylensprøyte under sterile forhold. Den rekonstituerte oppløsningen skal deretter oppbevares ved høyst 25 °C og brukes innen 4 timer.

For intravenøs infusjon anbefales det at den rekonstituerte Erwinase-oppløsningen fortynnes ytterligere i 100 ml saltløsning (0,9 %). For å gjøre tilberedningen enklere kan den rekonstituerte Erwinase-oppløsningen overføres direkte til en pose som er forhåndsfylt med 100 ml saltløsning (0,9 %) for infusjon.

Det anbefales at den fortynnede infusjonsvæsken, oppløsning brukes umiddelbart etter klargjøring. Hvis den fortynnede infusjonsvæsken, oppløsning ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares i infusjonsposen (se pkt. 6.3).

Erwinase er ikke et cytotoxisk legemiddel og krever ikke de spesielle forholdsregler som er nødvendige for å manipulere slike midler. Ved klargjøring eller administrering av Erwinase må man likevel ta høyde for at det kan være sensibiliserende.

Unngå innånding av pulveret eller oppløsningen. Hvis det kommer i kontakt med huden eller slimhinnene, spesielt med øynene, skal disse skylles med rikelige mengder vann i minst 15 minutter.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Porton Biopharma Limited  
Lee View House, 13 South Terrace  
Cork, T12 T0CT  
Irland

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

22-14957

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 13. juni 2023  
Dato for siste fornyelse: 7. oktober 2025

## **10. OPPDATERINGSDATO**

12.05.2025