

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ERWINASE 10000 UI/flacon, poudre pour solution pour injection

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Crisantaspase (asparaginase d'*Erwinia chrysanthemi* : L-asparaginase d'*Erwinia*), 10 000 UI/flacon. Après reconstitution avec 2 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, un ml de solution prête à l'emploi contient 5 000 UI de crisantaspase, et après reconstitution avec 1 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %, un ml de solution prête à l'emploi contient 10 000 UI de crisantaspase.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

ERWINASE est utilisé en association à d'autres agents chimiothérapeutiques pour le traitement des patients, principalement pédiatriques, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique chez qui une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase native ou pégylée dérivée d'*E. coli* est apparue.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

La posologie recommandée est de 25 000 UI/m² IM ou IV trois fois par semaine (lundi, mercredi et vendredi) pendant deux semaines pour remplacer chaque dose de pegaspargase ou chaque cycle de traitement par asparaginase.

Le traitement peut être adapté selon le protocole local.

La dose optimale d'ERWINASE peut varier selon les patients en raison de la forte variabilité interindividuelle de l'activité moyenne de l'asparaginase observée en pédiatrie. Il peut donc être conseillé de surveiller la concentration de l'asparaginase dans le but d'individualiser la posologie.

Population pédiatrique

La posologie est la même chez l'adulte et chez l'enfant.

Mode d'administration

La solution d'ERWINASE peut être administrée par injection intraveineuse ou intramusculaire.

Pour des instructions sur la reconstitution du médicament avant son administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Antécédents de réaction allergique à la crisantaspase ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Anomalies de la fonction hépatique.
- Pancréatite, y compris antécédents d'épisodes de pancréatite aiguë liés à un traitement par L-asparaginase.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

ERWINASE doit être uniquement utilisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des traitements des hémopathies malignes.

Même si la survenue d'une réaction anaphylactique est rare, les moyens de traitement d'une réaction de ce type (par exemple adrénaline, glucocorticoïde IV et oxygène) doivent être disponibles. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité, le traitement par ERWINASE doit être arrêté.

Le risque de réaction d'hypersensibilité augmente lorsque le traitement est répété (voir rubrique 4.8). En cas de survenue d'une pancréatite le traitement doit être interrompu.

Une activité immunosuppressive de la L-asparaginase a été décrite dans des modèles animaux. L'administration de ce médicament chez l'homme peut favoriser l'apparition d'une infection.

La leucoencéphalopathie postérieure réversible est une complication rare des traitements par asparaginases (voir rubrique 4.8). Ce syndrome se caractérise à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par des lésions/oedèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois) se situant principalement dans la partie postérieure du cerveau. Les symptômes de la leucoencéphalopathie postérieure réversible incluent notamment : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, état mental altéré, troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). La responsabilité des asparaginases, d'un traitement concomitant ou des affections sous-jacentes dans la survenue de la leucoencéphalopathie postérieure réversible n'est pas définie. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure généralement utilisée dans la prise en charge des convulsions. Une interruption ou une diminution de la posologie des immunosuppresseurs administrés de manière concomitante peut s'avérer nécessaire. Il convient de solliciter l'avis d'un expert médical. Une surveillance attentive est nécessaire avant et pendant le traitement :

- Le bilan hépatique doit être surveillé régulièrement durant le traitement.
- Afin d'éviter la survenue d'une hyperglycémie et d'une pancréatite sévère, l'amylasémie, la lipasémie et/ou l'insulinémie doivent être surveillés. Une hyperglycémie peut être traitée par insuline si nécessaire.
- Un bilan de la coagulation, incluant temps de prothrombine, temps de céphaline activé, taux de fibrinogène et d'antithrombine III (AT III), peut être effectué avant l'instauration du traitement et doit être réalisé à intervalles réguliers. En cas de survenue d'une coagulopathie symptomatique, le traitement par L-asparaginase doit être interrompu jusqu'à la disparition des troubles, puis réinstauré conformément au protocole.
- La fonction rénale et l'uricémie doivent être surveillées.

Il est fortement recommandé de manipuler la poudre ou la solution avec prudence, car ERWINASE peut être sensibilisant (voir rubrique 6.6).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée.

L'asparaginase ne doit pas être mélangée à tout autre médicament avant son administration.

La possibilité d'interactions entre la crisantaspase et des médicaments dont la pharmacocinétique est affectée par des modifications de la fonction hépatique ou de la protéinémie doit être prise en compte. L'administration concomitante de crisantaspase et d'un médicament affectant la fonction hépatique peut accroître le risque de modification de paramètres hépatiques (par exemple augmentation du taux d'ASAT et d'ALAT et de la bilirubinémie).

Un effet antagoniste ou synergique peut apparaître quelle que soit la dose si la crisantaspase est administrée immédiatement avant ou après le méthotrexate (un antimétabolite). La crisantaspase peut diminuer ou abolir l'effet du méthotrexate sur les cellules malignes, et ce tant que la concentration plasmatique de l'asparagine demeure faible. La crisantaspase agit également comme un « facteur de secours » si elle est administrée dans les 24 heures suivant l'administration d'une forte dose de méthotrexate. Le méthotrexate ne doit donc pas être administré avec la crisantaspase ou à la suite de celle-ci, tant que la concentration plasmatique d'asparagine n'est pas revenue à la normale.

L'administration de crisantaspase en association à un traitement par prednisone ou immédiatement avant celui-ci, peut être associée à une augmentation de sa toxicité (possibles modifications des paramètres de la coagulation telle qu'une diminution du taux de fibrinogène et d'AT III).

L'administration de crisantaspase en association à un traitement par vincristine ou immédiatement avant celui-ci, peut être associée à une augmentation de la toxicité et du risque de réaction anaphylactique.

La crisantaspase peut influencer l'interprétation des tests de la fonction thyroïdienne en raison d'une diminution sévère du taux sérique de globuline liant la thyroxine (TBG) (voir également la rubrique 4.8).

L'administration d'allopurinol est indiquée en cas de néphropathie uratique, dans le but de réduire l'hyperuricémie.

Un accroissement de l'hépatotoxicité a été rapporté lors de l'administration concomitante d'imatinib et de L-asparaginase. Son utilisation en association avec l'imatinib nécessite donc des précautions particulières.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes sur l'utilisation de la crisantaspase chez la femme enceinte.

Les publications limitées ayant trait à l'administration de L-asparaginase en association à d'autres agents antinéoplasiques chez des femmes enceintes ne fournissent pas de données suffisantes pour pouvoir parvenir à une conclusion quelconque.

Des études menées chez l'animal ont montré des effets nocifs sur le développement embryofœtal (voir rubrique 5.3).

ERWINASE ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse sauf en cas d'absolue nécessité.

Allaitement

On ne sait pas si la crisantaspase est excrétée dans le lait humain. L'excrétion de la crisantaspase dans le lait n'a pas été étudiée chez l'animal. Un risque pour les nouveau-nés ou les nourrissons ne peut être exclu.

ERWINASE ne doit pas être utilisé durant l'allaitement.

Fertilité

Aucune donnée sur l'effet de la crisantaspase sur la fertilité n'est disponible. Des données cliniques limitées indiquent que la L-asparaginase n'entraîne pas une infertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune donnée n'est disponible. La possibilité d'un effet dépressur sur le système nerveux central, de nausées et de vomissements doit être prise en compte en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

a) Résumé du profil de tolérance

Les 2 effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- Hypersensibilité, y compris éruption urticaire, fièvre, bronchospasme, arthralgie, œdème laryngé, hypotension, autre réaction allergique ou choc anaphylactique. En cas de réaction d'hypersensibilité systémique, le traitement doit être immédiatement et définitivement arrêté. Des anticorps neutralisants anti-L-asparaginase peuvent apparaître chez certains patients sans manifestation clinique d'hypersensibilité. Ces anticorps peuvent entraîner une inactivation et une élimination plus rapide de la L-asparaginase (« hypersensibilité silencieuse »), et certaines données indiquent que leur apparition peut être associée à une perte de l'efficacité antileucémique. Une mesure du taux

d'asparaginase peut donc être justifiée. (Pour des informations relatives aux précautions d'emploi, voir rubrique 4.4).

- Des anomalies de la coagulation dues à une altération de la synthèse des protéines sont les deuxièmes effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Des troubles de la coagulation dus à la diminution du taux de certains facteurs de la coagulation et d'inhibiteurs de la coagulation (tels que l'antithrombine III et les protéines S et C), à une hypofibrinogénémie, à une prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée et à une diminution du taux de plasminogène peuvent entraîner des complications thromboemboliques et hémorragiques. Des cas de thromboses de vaisseaux sanguins périphériques, pulmonaires ou du système nerveux central ont été rapportés, ayant engagé le pronostic vital ou ayant été associés à des effets résiduels retardés selon la localisation de l'occlusion. D'autres facteurs de risque contribuant à des anomalies de la coagulation sont la maladie elle-même, une corticothérapie concomitante et la présence d'un cathéter veineux central. (Pour des informations relatives aux précautions d'emploi, voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont généralement transitoires.

b) Tableau des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables notifiés spontanément et décrits dans la littérature survenus chez des patients traités par ERWINASE dans le cadre d'un protocole de chimiothérapie. Les effets indésirables sont classés par classe de système d'organe et fréquence.

Définitions de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Infections et infestations⁽⁵⁾ :	
<u>Rare</u> :	Sepsis ou choc septique (y compris engageant le pronostic vital), pneumopathie, hépatite adénovirale, candidose systémique, autres infections.
Affections hématologiques et du système lymphatique :	
<u>Très fréquent</u> :	Coagulopathies ⁽⁵⁾ – anomalie du taux de facteurs de la coagulation, diminution du taux d'antithrombine III, de protéine C et de protéine S ou de la fibrinogénémie ⁽¹⁾ .
<u>Fréquent</u> :	Coagulopathies ⁽⁵⁾ associées à un saignement ou à des complications thrombotiques, état d'hypocoagulation, coagulopathie asymptomatique, neutropénie fébrile, leucopénie (y compris neutropénie).
<u>Peu fréquent</u> :	Anémie, thrombocytopénie, pancytopénie.
<u>Fréquence indéterminée</u> :	Anémie hémolytique, dépression médullaire.
Affections du système immunitaire :	
<u>Fréquent</u> :	Hypersensibilité ⁽⁵⁾ .
<u>Peu fréquent</u> :	Réaction anaphylactique ⁽⁵⁾ .
Troubles du métabolisme et de la nutrition :	
<u>Fréquent</u> :	Augmentation de l'amylasémie ou de la lipasémie ⁽⁵⁾ .
<u>Peu fréquent</u> :	Hyperlipidémie ⁽¹⁾ , hyperglycémie ⁽⁵⁾ .
<u>Rare</u> :	Acidocétose diabétique.
<u>Fréquence indéterminée</u> :	Hyperammoniémie ⁽³⁾ , hypothyroïdie secondaire, diminution du taux de globuline liant la thyroxine (TBG), anorexie.

Affections psychiatriques :	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Agitation, hallucinations.
Affections du système nerveux :	
<i>Fréquent :</i>	Léthargie, somnolence, état confusionnel, sensations vertigineuses, neurotoxicité *, crises comitiales de type grand mal ⁽²⁾ , crises comitiales partielles ⁽²⁾ , céphalées.
<i>Rare :</i>	Parésie, encéphalopathie ⁽³⁾ , altération de l'état de conscience, coma, dysphasie. Leucoencéphalopathie postérieure réversible.
Affections cardiaques :	
<i>Rare :</i>	Infarctus du myocarde - secondaire à d'autres effets indésirables (par exemple, thrombose, pancréatite ⁽⁵⁾).
Affections vasculaires :	
<i>Fréquent :</i>	Thrombose pulmonaire, veineuse, périphérique ou cérébrale, pâleur.
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hémorragie, hypertension, bouffées vasomotrices ⁽⁴⁾ et hypotension ⁽⁴⁾ .
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :	
<i>Fréquent :</i>	Dyspnée ⁽⁴⁾
<i>Peu fréquent :</i>	Oedème laryngé ⁽⁴⁾ , arrêt respiratoire, hypoxie, rhinite, bronchospasme ⁽⁴⁾ .
Affections gastro-intestinales :	
<i>Fréquent :</i>	Diarrhée, pancréatite aiguë ^{*(5)} , nausées, vomissements, douleurs abdominales.
<i>Rare :</i>	Pancréatite hémorragique ou nécrosante ^{*(5)} .
<i>Très rare :</i>	Dysphagie.
Affections hépatobiliaires⁽⁵⁾ :	
<i>Fréquent :</i>	Augmentations de la bilirubine, des transaminases et de la phosphatase alcaline, hépatotoxicité, hypercholestérolémie.
<i>Rare :</i>	Insuffisance hépatique.
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Hépatomégalie, ictère cholestatique, hypoprotéïnémie, hypoalbuminémie, augmentation de la rétention de la BSP, stéatose hépatique.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané :	
<i>Fréquent :</i>	Éruption cutanée, urticaire, prurit, érythème, œdème facial, gonflement des lèvres ⁽⁴⁾ .
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Nécrolyse épidermique toxique.
Affections musculo-squelettiques et systémiques :	
<i>Très rare :</i>	Myalgie, arthrite réactionnelle.
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Douleurs dans les membres, arthralgies.
Affections rénales et urinaires :	
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Protéinurie, insuffisance rénale aiguë, néphropathie uratique,

	altération de la fonction rénale, insuffisance rénale.
Troubles généraux :	
<i>Fréquent :</i>	Pyrexie, frissons, œdème périphérique, réaction au site d'injection (y compris douleurs, érythème, hématome, ou œdème), douleur.
<i>Fréquence indéterminée :</i>	Asthénie, malaise.

Voir rubrique c).

¹ À titre de conséquence de l'inhibition de la synthèse des protéines.

² Des convulsions peuvent être associées à des cas de thrombose ou d'encéphalopathie métabolique

³ À titre de conséquence d'une production excessive d'ammoniaque induite par l'action de la L-asparaginase sur l'asparaginase et la glutamine endogènes.

⁴ Ces symptômes sont fréquemment associés à des réactions d'hypersensibilité.

⁵ Voir également rubrique 4.4.

c) Description d'effets indésirables sélectionnés

Troubles pancréatiques (voir également rubrique 4.4) – une pancréatite aiguë est survenue dans moins de 10 % des cas, et des cas isolés de formation de pseudokystes jusqu'à quatre mois après le dernier traitement ont été décrits. Une pancréatite hémorragique ou nécrosante à issue fatale est survenue dans de très rares cas. La L-asparaginase peut affecter la fonction du pancréas endocrine. Une hyperglycémie (voir également rubrique 4.4) est l'effet indésirable le plus souvent rapporté, et est facilement contrôlée au moyen d'agents hypoglycémisants, dont l'insuline. De rares cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés.

Des troubles du système nerveux ou cardiaques sont souvent secondaires à d'autres effets indésirables (par exemple thromboembolie) ou synergiques aux effets d'autres médicaments de chimiothérapie (par exemple élimination retardée du méthotrexate). Dans de rares cas, une leucoencéphalopathie postérieure réversible a été observée au cours de traitements à base d'asparaginase. (Voir rubrique 4.4).

d) Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables devraient être identiques chez l'enfant et chez l'adulte.

e) Autres populations particulières

Aucune population particulière de patients dans laquelle le profil de tolérance aurait différé de celui décrit ci-dessus n'a été identifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

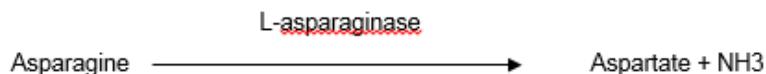
Un surdosage en L-asparaginase peut provoquer une intoxication chronique caractérisée par une altération de la fonction hépatique ou rénale, ainsi qu'une réaction allergique aiguë ou un choc anaphylactique. L'administration de L-asparaginase doit être arrêtée immédiatement, et un traitement symptomatique doit être administré sans délai.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, code ATC : L01XX02.

La L-asparaginase catalyse la désamination de l'asparagine exogène en acide aspartique et ammoniac. La réaction biochimique peut être schématiquement décrite comme suit :



L'asparagine est incorporée dans la plupart des protéines, et la protéosynthèse s'arrête en son absence, ce qui inhibe la synthèse de l'ARN et de l'ADN et bloque ainsi la prolifération cellulaire.

L'activité antitumorale de la L-asparaginase est due à une déplétion persistante de l'asparagine exogène.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie d'ERWINASE après perfusion intraveineuse est de $6,4 \pm 0,5$ heures.

La demi-vie d'ERWINASE après injection intramusculaire est d'environ 16 heures.

La L-asparaginase passe en très faible proportion dans le liquide céphalorachidien, et est également retrouvée dans la lymphe.

Une activité sérique minimale de l'asparaginase $\geq 0,1$ UI/ml a été corrélée à la déplétion en asparagine (asparagine $< 0,4$ mcg/ml ou $3 \mu\text{M}$) et aux concentrations sériques prédictives de l'efficacité clinique.

Avec des administrations répétées, le médicament peut se lier à des anticorps spécifiques et être éliminé.

Etude IM :

Les concentrations sériques minimales de crisantaspase ont été déterminées chez 48 patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) âgés de ≥ 2 ans à ≤ 18 ans inclus dans une étude clinique multicentrique menée en ouvert en un seul groupe, évaluant la tolérance et la pharmacologie clinique (étude AALL07P2). Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients présentant une concentration sérique minimale d'asparaginase supérieure ou égale à $0,1$ UI/ml.

À la suite de l'administration intramusculaire d'une dose de $25\ 000$ UI/m² pour le premier cycle de traitement, l'activité sérique de l'asparaginase a été maintenue au-dessus de $0,1$ UI/ml 48 heures après la dose chez 92,5 % des patients, et au moins à $0,1$ UI/ml après 72 heures chez 88,5 % des patients.

Etude IV :

L'activité sérique minimale de l'asparaginase a été déterminée chez 24 patients atteints de LAL âgés de ≥ 1 an à ≤ 17 ans inclus dans une étude clinique multicentrique menée en ouvert, en un seul groupe, évaluant la pharmacocinétique (étude 100EUSA12). L'objectif principal de l'étude était de déterminer la proportion de patients présentant des taux d'activité sérique minimale (nadir) d'asparaginase $\geq 0,1$ UI/ml sur 2 jours (activité déterminée 48 heures après l'administration de la cinquième dose) au cours des 2 premières semaines du traitement par ERWINASE (trois fois par semaine par voie intraveineuse) chez des patients atteints de LAL/LLB ayant développé une hypersensibilité à l'asparaginase d'E. coli native, à la pegaspargase ou à la calaspargase pegol.

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de $25\ 000$ UI/m² sur 1 heure pour le premier cycle de traitement, l'activité sérique de l'asparaginase a été maintenue à $\geq 0,1$ UI/ml 48 heures après la dose 5 (critère principal d'évaluation) chez 83 % des patients, et à $\geq 0,1$ UI/ml 72 heures après la dose 6 (critère secondaire d'évaluation) chez 43 % des patients.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicologie de la reproduction ont montré un transfert placentaire de la L-asparaginase chez le lapin. Des effets tératogènes ont été observés chez le lapin, le rat et la souris à des doses inférieures ou égales à celles cliniquement pertinentes. Des malformations des poumons, des reins et du squelette (spina bifida, extrusion abdominale, queue manquante) ont été observées chez le lapin. Le traitement de rates et de souris gestantes a produit une exencéphalie et des anomalies du squelette.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glucose monohydraté

Chlorure de sodium

Hydroxyde de sodium

Acide acétique

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'étude de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Voir la rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions.

Aucun diluant autre que ceux recommandés dans la rubrique 6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation ne doit être utilisé.

6.3. Durée de conservation

(a) Durée de conservation du produit dans son emballage : 3 ans.

(b) Durée de conservation à la suite de la reconstitution conformément aux instructions : 15 minutes dans le récipient d'origine, 4 heures dans une seringue stérile en verre ou en polypropylène (voir rubrique 6.6), et à conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre +2 °C et +8 °C).

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant cinq flacons chacun avec une capacité nominale de 3 ml, en verre neutre transparent de type 1, fermé au moyen d'un bouchon de 13 mm en halobutyle pour lyophilisation et d'un sceau externe en aluminium. Chaque flacon contient une substance lyophilisée solide de couleur blanche.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Le contenu de chaque flacon doit être reconstitué au moyen de 1 à 2 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 %. Ajouter lentement la solution à reconstituer en la faisant couler le long de la paroi interne du flacon afin qu'elle n'atteigne pas directement la poudre. Laisser le contenu se dissoudre en agitant ou en faisant tourner délicatement le flacon tout en le maintenant en position verticale. Ne pas agiter vigoureusement afin d'éviter la formation de mousse.

La solution doit être limpide sans aucune particule visible. Des agrégats cristallins ou filiformes de protéines peuvent être visibles si le flacon a été trop agité. La solution reconstituée doit être jetée en cas de présence de particules visibles ou d'agrégats de protéines.

La solution doit être administrée dans les 15 minutes suivant sa reconstitution. Si un délai de plus de 15 minutes entre la reconstitution et l'administration ne peut être évité, la solution doit être aspirée en utilisant une technique d'asepsie dans une seringue stérile en verre ou en polypropylène pendant la

période précédant l'administration. La solution doit être administrée dans les quatre heures et conservée à une température ne dépassant pas 25°C.

ERWINASE n'est pas un médicament cytotoxique et ne nécessite pas les précautions particulières nécessaires pour la manipulation des agents de ce type. Le potentiel sensibilisant d'ERWINASE doit cependant être pris en compte lors de sa préparation et de son administration.

Toute inhalation de la poudre ou de la solution doit être évitée. En cas de contact du produit avec la peau ou des muqueuses, notamment en cas de contact avec les yeux, rincer abondamment la zone atteinte avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

JAZZ PHARMACEUTICALS FRANCE SAS
CITY ONE, 84 QUAI CHARLES DE GAULLE
69006 LYON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 550 041 6 5 : 10000 UI de poudre en flacon verre avec bouchon en halobutyle. Boite de 5.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Mars 2015

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mars 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Médicament à prescription réservée aux spécialistes en hématologie ou aux médecins compétents en maladies du sang.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.