

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Erwinase, poeder voor oplossing voor injectie, 10.000 IE/injectieflacon.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Crisantaspase (asparaginase uit *Erwinia chrysanthemi*: Erwinia L-asparaginase) per 10.000 IE/injectieflacon. Na reconstitutie met 2 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie bevat een ml van bereide oplossing 5.000 IE crisantaspase en na reconstitutie met 1 ml natriumchloride 0,9 % oplossing voor injectie bevat een ml bereide oplossing 10.000 IE crisantaspase.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Erwinase wordt gebruikt in combinatie met andere chemotherapeutica voor de behandeling van patiënten, hoofdzakelijk kinderen, met acute lymfoblastische leukemie die overgevoeligheid (klinische allergie of stille inactivatie) hebben ontwikkeld voor *E. coli* asparaginase of gepegyleerde asparaginase verkregen uit *E.coli*.

4.2 Dosering en wijze van toediening

- Dosering

De aanbevolen dosis is 25.000 IE/m² IM of IV drie maal per week (maandag, woensdag, vrijdag) gedurende twee weken om elke dosis pegaspargase te vervangen of elke cyclus van de behandeling met asparaginase.

De behandeling kan verder worden aangepast volgens het lokale protocol.

Omwille van de grote marge van de hoofdactiviteit van asparaginase bij kinderen, kan de optimale dosis Erwinase tussen patiënten variëren. Daarom is het aangeraden om de asparaginasespiegel te controleren zodat de dosis individueel kan worden aangepast.

Pediatrische patiënten

De dosering is hetzelfde bij volwassenen en kinderen.

Wijze van toediening

Erwinase oplossing kan worden toegediend door middel van intraveneuze of intramusculaire injectie. Voor instructies over de reconstitutie van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Leverfunctiestoornissen.

Pancreatitis met inbegrip van een vroegere episode van acute pancreatitis in verband met de behandeling met L-asparaginase.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Erwinase dient enkel te worden gebruikt door artsen die gespecialiseerd zijn in de behandeling van hematologische kwaadaardige tumoren.

Hoewel anafylaxie zelden optreedt, dienen er voorzieningen voor het behandelen van een anafylactische reactie aanwezig te zijn, zoals epinefrine, IV glucocorticoïden en zuurstof. Bij het optreden van overgevoeligheidsreacties dient de behandeling met Erwinase te worden gestaakt.

Bij herhaalde behandeling wordt de kans op overgevoeligheidsreacties vergroot (zie rubriek 4.8). Bij verschijnselen van pancreatitis dient de behandeling te worden gestaakt.

Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) kan in zeldzame gevallen voorkomen tijdens behandeling met een asparaginase (zie rubriek 4.8). Dit syndroom wordt bij beeldvorming met magnetische resonantie (MRI) gekenmerkt door reversibele (van enkele dagen tot maanden) letsels/oedemen, voornamelijk posterieur in de hersenen. Symptomen van PRES zijn hoofdzakelijk verhoogde bloeddruk, insulden, hoofdpijn, veranderingen in de gemoedstoestand en acute visusstoornis (voornamelijk corticale blindheid of homonieme hemianopsie). Het is onduidelijk of PRES wordt veroorzaakt door asparaginase, gelijktijdige behandeling of de onderliggende ziekten. PRES wordt symptomatisch behandeld, waaronder maatregelen ter behandeling van insulden. Stopzetting of een dosisverlaging van gelijktijdig toegediende immunosuppressiva kan noodzakelijk zijn. Er dient deskundig advies te worden ingewonnen.

In dierproeven werd gemeld dat L-asparaginase een immunosuppressieve activiteit heeft. Het gebruik van het geneesmiddel bij mensen kan predisponeren voor infectie.

Zorgvuldige controle vóór en tijdens de behandeling is noodzakelijk:

- Leverfunctietests dienen tijdens de behandeling regelmatig te worden gecontroleerd.
- Amylasespiegel in het serum, lipasespiegel en/of insulinespiegel moeten worden gecontroleerd om hyperglycemie en ernstige pancreatitis uit te sluiten. Hyperglycemie kan zo nodig met insuline worden behandeld.
- Routine stollingsparameters zoals protrombinetijd, partiële tromboplastinetijd, fibrinogeenspiegels en antitrombine III-spiegels kunnen uitgevoerd worden voorafgaand aan behandeling en dienen regelmatig te worden gecontroleerd. Indien belangrijke symptomatische coagulopathie zich voordoet, stop de L-asparaginase behandeling tot het probleem opgelost is en ga vervolgens verder volgens het protocol.
- De nierfunctietests en urinezuurspiegels dienen te worden gecontroleerd.

Omdat Erwinase sensibiliserend kan zijn, is voorzichtigheid geboden bij het gebruik van het poeder of de oplossing (zie rubriek 6.6).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Asparaginase mag niet met andere geneesmiddelen worden gemengd voor de toediening.

Men dient rekening te houden met de mogelijkheid van interacties van crisantaspase met geneesmiddelen waarvan de farmacokinetiek wordt beïnvloed door wijzigingen van de leverfunctie of plasma-eiwitspiegels. Gelijktijdig gebruik van crisantaspase en geneesmiddelen die de leverfunctie beïnvloeden kan leiden tot een toenemend risico op veranderingen in leverparameters (bijvoorbeeld toename van ASAT, ALAT en bilirubine).

Wanneer crisantaspase onmiddellijk voor of na de antimetabool methotrexaat wordt toegediend, treedt een synergistisch of antagonistisch effect op onafhankelijk van de dosering. Crisantaspase kan het effect van methotrexaat op kwaadaardige cellen verminderen of annuleren; dit effect duurt voort zolang plasma-asparagineniveaus onderdrukt worden. Crisantaspase functioneert ook als “rescue factor” indien het 24 uur na een hoge dosis methotrexaat wordt toegediend. Gebruik geen methotrexaat met, of na toediening van crisantaspase, wanneer asparagineniveaus lager zijn dan normaal.

Toediening van crisantaspase in combinatie met of onmiddellijk voorafgaand aan een behandeling met prednison kan gepaard gaan met een verhoogde toxiciteit (kan het risico van een verandering in de stollingsparameters doen toenemen, zoals een daling van de fibrinogeen- en ATIII-spiegels).

Toediening van crisantaspase in combinatie met of onmiddellijk voorafgaand aan een behandeling met vincristine kan gepaard gaan met een verhoogde toxiciteit en een verhoogd risico op anafylaxie.

Crisantaspase kan de interpretatie van schildklierfunctietests beïnvloeden door een sterke daling van het gehalte aan thyroxinebindend globuline (TBG) in het serum (zie ook “Bijwerkingen”).

Toediening van allopurinol is aangewezen bij uraatnephropathie om hyperuricaemia te verminderen.

Er werd gemeld dat gelijktijdig gebruik van imatinib met L-asparaginase geassocieerd kan worden met een verhoogde levertoxiciteit. Daarom vereist het gecombineerde gebruik van imatinib speciale voorzorgsmaatregelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap:

Men beschikt niet over voldoende gegevens over het gebruik van crisantaspase bij zwangere vrouwen.

Bepaalde gegevens bij mensen over het gebruik van L-asparaginase in combinatie met andere antineoplastische geneesmiddelen tijdens de zwangerschap leveren onvoldoende gegevens om hieruit besluiten te kunnen trekken.

Dierproeven hebben bijwerkingen aangetoond op de ontwikkeling van het embryo / foetus (zie rubriek 5.3).

Erwinase mag tijdens de zwangerschap niet worden gebruikt, tenzij dit duidelijk geïndiceerd is.

Borstvoeding:

Het is niet bekend of crisantaspase wordt uitgescheiden in moedermelk. De excretie van crisantaspase werd niet bestudeerd bij dieren. Er kan niet worden uitgesloten dat er een risico bestaat voor pasgeboren baby's.

Erwinase mag niet gebruikt worden tijdens de borstvoeding.

Vruchtbaarheid:

Er zijn geen vruchtbaarheidsgegevens met crisantaspase beschikbaar. Bepaalde klinische gegevens met L-asparaginase duiden aan dat de vruchtbaarheid niet wordt vernietigd door de behandeling.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er zijn geen gegevens beschikbaar. Bij autorijden en het bedienen van machines dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid van een depressie van het CZS, misselijkheid of braken.

4.8 Bijwerkingen

a) Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De twee meest frequente bijwerkingen zijn:

Overgevoeligheid, met inbegrip van netelroos, koorts, bronchospasmen, artralgie, laryngaal oedeem, hypotensie of andere allergische reacties of anafylactische shock. In het geval van systemische overgevoeligheidsreactie dient de behandeling onmiddellijk te worden stopgezet en te worden teruggetrokken. Neutraliserende antilichamen voor L-asparaginase kunnen bij sommige patiënten optreden zonder dat klinische symptomen van overgevoeligheid worden waargenomen. Deze antilichamen kunnen leiden tot een snellere inactivatie en daarmee geassocieerde snellere eliminatie van L-asparaginase ("stille overgevoeligheid") en er is bewijs dat de ontwikkeling van deze antilichamen geassocieerd is met een verlies van de werking tegen leukemie. Daarom kan het nodig zijn om de asparaginasespiegels te meten. (Voor informatie over de voorzorgsmaatregelen bij gebruik, zie rubriek 4.4.)

Coagulatie-afwijkingen, te wijten aan een eiwitsynthesestoornis, zijn de tweede groep meest frequente bijwerkingen. Stollingsstoornissen als resultaat van een daling van het aantal stollingsfactoren en stollingsremmers (zoals antitrombine III, proteïne C en S), hypofibrinogenemie, verlengde protombinetijd, verlengde partiële tromboplastinetijd en een daling van het plasminogeengehalte kunnen leiden tot trombo-embolische en hemorragische complicaties. Tromboses van bloedvaten in het perifeer, pulmonaal of centraal zenuwstelsel werden gerapporteerd, mogelijk fataal of met residueel vertraagde effecten, afhankelijk van de plaats van de verstopping. Andere risicofactoren die bijdragen tot coagulatie-afwijkingen zijn de ziekte zelf, de samengaande steroïdentherapie en de centraal veneuze katheters. (Voor informatie over de voorzorgsmaatregelen bij gebruik, zie rubriek 4.4.)

De bijwerkingen zijn gewoonlijk omkeerbaar.

b) Lijst in tabelvorm van bijwerkingen

Spontaan en in de literatuur gemelde bijwerkingen van patiënten die met Erwinase behandeld worden als deel uitmakend van hun chemotherapieregime worden opgesomd in onderstaande tabel. De bijwerkingen zijn gecategoriseerd per systeem orgaanklasse en per frequentie.

Definities van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ to $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Infecties en parasitaire aandoeningen⁽⁵⁾:	
<u>Zelden:</u>	Sepsis of septische shock (inclusief levensbedreigende sepsis), pneumonie, adenovirale hepatitis, systemische candida-infectie, andere infecties.
Bloed- en lymfestelselaandoeningen:	
<u>Zeer vaak:</u>	Coagulopathiën ⁽⁵⁾ – abnormale stollingsfactor, verminderde antitrombine III, proteïne C, proteïne S of bloedfibrinogeen ⁽¹⁾

<u>Vaak:</u>	Coagulopathiën ⁽⁵⁾ gepaard met bloeding of trombotische complicaties, toestand van hypocoagulatie, hypofibrinogenemie, asymptomatische coagulopathie, febriële neutropenie, leukopenie (inclusief neutropenie).
<u>Soms:</u>	Anemie, trombocytopenie, pancytopenie.
<u>Niet bekend:</u>	Hemolytische anemie, beenmergdepressie.
Immuunsysteemaandoeningen:	
<u>Vaak:</u>	Overgevoeligheid ⁽⁵⁾ .
<u>Soms:</u>	Anafylactische reactie ⁽⁵⁾ .
Voedings- en stofwisselingsstoornissen:	
<u>Vaak:</u>	Verhoogd amylaseserum of lipase ⁽⁵⁾ .
<u>Soms:</u>	Hyperlipidemie ⁽¹⁾ , hyperglycemie ⁽⁵⁾ .
<u>Zelden:</u>	Diabetische keto-acidose.
<u>Niet bekend:</u>	Hyperammonemie ⁽³⁾ , secundair hypothyroïdisme, daling thyroxine-bindende globuline, anorexie.
Psychische stoornissen:	
<u>Niet bekend:</u>	Agitatie, hallucinatie.
Zenuwstelselaandoeningen:	
<u>Vaak:</u>	Lethargie, slaperigheid, verwardheid, duizeligheid, neurotoxiciteit*, grand mal convulsie ⁽²⁾ , partiële epileptische aanvallen ⁽²⁾ , hoofdpijn.
<u>Zelden:</u>	Paresis, encefalopathie ⁽³⁾ , gedeprimeerd niveau van bewustzijn, coma, dysfasie. Posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES)
Hartaandoeningen:	
<u>Zelden:</u>	Myocardinfarct – ondergeschikt aan andere bijwerkingen (bijv. trombose, pancreatitis ⁽⁵⁾).
Bloedvataandoeningen:	
<u>Vaak:</u>	Pulmonale, veneuze, perifere of hersentrombose, bleekheid.
<u>Niet bekend:</u>	Hemorragie, hypertensie, flushing ⁽⁴⁾ en hypotensie ⁽⁴⁾ .
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:	
<u>Vaak:</u>	Dyspnoe ⁽⁴⁾
<u>Soms:</u>	Laryngaal oedeem ⁽⁴⁾ , ademhalingsstop, hypoxie, rinitis, bronchospasme ⁽⁴⁾ .
Maagdarmstelselaandoeningen:	
<u>Vaak:</u>	Diarree, acute pancreatitis* ⁽⁵⁾ , misselijkheid, braken, buikpijn.
<u>Zelden:</u>	Hemorragische of necrotiserende pancreatitis* ⁽⁵⁾ ;
<u>Zeer zelden:</u>	Dysfagie
Lever- en galaandoeningen⁽⁵⁾:	
<u>Vaak:</u>	Verhoogd bilirubine, transaminase en alkalische fosfatase, hepatotoxiciteit, hypercholesterolemie.
<u>Zelden:</u>	Leverfalen.
<u>Niet bekend:</u>	Leververgroting, cholestatische geelzucht, hypoproteïnemie, hypoalbuminemie, verhoogde BSP-retentie, hepatische steatose.
Huid- en onderhuidaandoeningen:	
<u>Vaak:</u>	Huiduitslag, netelroos, jeuk, erytheem, gezichtsoedeem, lipzwellings ⁽⁴⁾ .

<i>Niet bekend:</i>	Toxische necrolyse van de opperhuid.
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen:	
<i>Zeer zelden:</i>	Myalgie, reactieve artritis.
<i>Niet bekend:</i>	Pijn in de ledematen, artralgie.
Nier- en urinewegaandoeningen:	
<i>Niet bekend:</i>	Proteïnurie, acuut nierfalen, uraatnefropathie, verminderde nierfunctie, nierinsufficiëntie.
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:	
<i>Vaak:</i>	Pyrexie, verkoudheid, perifeer oedeem, reactie op de injectieplaats (met inbegrip van pijn op de injectieplaats, erytheem, hematoom of oedeem), pijn.
<i>Niet bekend:</i>	Vermoeidheid, malaise.
* Zie rubriek c).	
1 Als gevolg van de remming van de eiwitsynthese.	
2 Convulsies kunnen gepaard gaan met gevallen van trombose of metabolische encefalopathie.	
3 Als gevolg van excessieve ammoniakproductie door de actie van L-asparaginase op endogene asparagine en glutamine.	
4 Deze symptomen gaan gewoonlijk gepaard met overgevoelighedsreacties.	
5 Zie ook rubriek 4.4.	

c) Beschrijving van de geselecteerde bijwerkingen.

Pancreatische stoornissen (zie ook rubriek 4.4) – acute pancreatitis komt voor in <10 % van de gevallen en er werden geïsoleerde gevallen gemeld van de vorming van pseudocysten tot vier maanden na de laatste behandeling. In zeer zeldzame gevallen komt hemorrhagische of necrotiserende pancreatitis voor, met fatale gevolgen. L-asparaginase kan de endocriene pancreatische functie beïnvloeden. Hyperglycemie (zie ook rubriek 4.4) is de meest voorkomende bijwerking die gemeld werd en wordt vlot gecontroleerd met toediening van hypoglycemische middelen met inbegrip van insuline. Zeldzame gevallen van diabetische keto-acidose werden gemeld.

Zenuwstelsel- en hartstoornissen zijn vaak ondergeschikt aan andere bijwerkingen (bijv. tromboembolie) of synergistisch met de werkingen van andere chemotherapeutica (bijv. vertraagde methotrexaatklaring). In zeldzame gevallen is posterieur reversibel encefalopathiesyndroom (PRES) waargenomen tijdens behandeling met regimes die asparaginase bevatten. (zie ook rubriek 4.4)

d) Pediatriche patiënten

De frequentie, het type en de ernst van de bijwerkingen bij kinderen worden verwacht dezelfde te zijn als bij volwassenen.

e) Andere speciale populaties

Er werden geen speciale individuele patiëntenbevolkingen geïdentificeerd bij wie het veiligheidsprofiel verschilt van het hierboven omschreven veiligheidsprofiel.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Afgezien van acute allergische reacties of een anafylactische shock kan een overdosering van L-asparaginase chronische intoxicatie, gekenmerkt door een gestoorde lever- of nierfunctie, veroorzaken. De toediening van L-asparaginase dient onmiddellijk te worden gestaakt en men dient direct een symptomatische behandeling in te stellen.

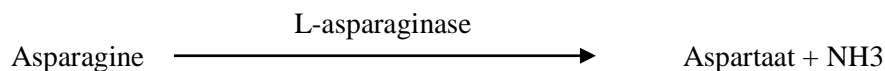
5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: andere antineoplastische middelen

ATC-code: L01XX02

L-asparaginase katalyseert de deaminatie van exogeen asparagine in asparaginezuur en ammoniak. De biochemische reactie kan schematisch als volgt worden voorgesteld:



Asparagine is in de meeste proteïnen geïncorporeerd en de proteïnesynthese wordt gestopt bij afwezigheid van asparagine waarbij de RNA- en DNA-synthese wordt geremd met als gevolg het stoppen van de celproliferatie.

De antitumor activiteit van L-asparaginase is een gevolg van aanhoudende depletie van exogeen asparagine.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De halfwaardetijd van Erwinase na i.v. infusie is $6,4 \pm 0,5$ uur.

De halfwaardetijd van Erwinase na i.m. infusie is ongeveer 16 uur.

L-asparaginase dringt in geringe mate door in de cerebrospinale vloeistof en wordt ook in de lymfe aangetroffen.

Er werd aangetoond dat een minimale serumactiviteit van asparaginase $\geq 0,1$ IE/ml gecorreleerd was met asparaginedepletie (asparagine $< 0,4$ mcg/ml of $3 \mu\text{M}$) en met serumspiegels die klinische doeltreffendheid voorspellen.

Bij herhaald gebruik kan het geneesmiddel binden met specifieke antilichamen en geëlimineerd worden.

i.m.-onderzoek:

De minimale serumconcentraties van crisantaspase werden bepaald bij 48 ALL patiënten met een leeftijd tussen 2 en 18 jaar die opgenomen waren in een single-arm, multicentrische, open-label studie over de veiligheid en klinische farmacologie AALL07P2. De belangrijkste meting was de bepaling van het deel patiënten dat een minimale serumspiegel van asparaginase groter dan of gelijk aan $0,1$ IE/ml bereikte.

Na intramusculaire toediening voor de eerste cyclus met een dosering van 25.000 IE/m² werd de asparaginase-activiteit in het serum boven $0,1$ IE/ml behouden op 48 uur na de dosis bij 92,5% van de patiënten en minstens op $0,1$ IE/ml na 72 uur bij 88,5% van de patiënten.

i.v.-onderzoek:

De minimale serumactiviteit van asparaginase werd bepaald bij 24 ALL patiënten met een leeftijd tussen 1 en 17 jaar die opgenomen waren in een single-arm, multicentrische, open-label studie 100EUSA12. De primaire doelstelling van het onderzoek was bepaling van de proportie patiënten met nadir (minimale) serumactiviteit van asparaginase na 2 dagen (48-uurwaarden gemeten na de vijfde dosis) die $\geq 0,1$ IE/ml was in de eerste 2 weken van behandeling met Erwinase (drie keer per week i.v.) bij patiënten met ALL/LBL die hypersensitiviteit hadden ontwikkeld voor native E. coli asparaginase, pegaspargase, of calaspargase pegol.

Na intraveneuze toediening voor de eerste cyclus met een dosering van 25.000 IE/m² over 1 uur werd de asparaginase-activiteit in het serum $\geq 0,1$ IE/ml behouden op 48 uur na dosis 5 bij 83% van de patiënten (primair eindpunt) en $\geq 0,1$ IE/ml op 72 uur na dosis 6 bij 43% van de patiënten (secundair eindpunt).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

In toxische reproductiviteitsstudies werd overdracht van L-asparaginase door de placenta bij konijnen aangetoond. Er werden teratogene effecten gezien bij konijnen, ratten en muizen bij of onder de klinisch relevante doses. Bij konijnen werden misvormingen van de longen, nieren en skelet (spina bifida, abdominale expulsie, geen staart) gezien. Behandeling van zwangere ratten en muizen produceerde exencefalie en skeletanomalieën.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Glucose monohydraat
Natriumchloride
Natriumhydroxide
Azijnzuur

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Door de afwezigheid van compatibiliteitstudies mag dit geneesmiddel niet worden gemengd met andere geneesmiddelen. Zie rubriek 4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie.

Andere verdunningsmiddelen dan de aanbevolen middelen mogen niet worden gebruikt.

6.3 Houdbaarheid

(a) Houdbaarheid van het verpakte product: 3 jaar. (b) Houdbaarheid na reconstitutie in overeenstemming met de gebruiksaanwijzing: 15 minuten in de oorspronkelijke injectieflacon, 4 uur in een steriele spuit van glas of van polypropyleen (zie rubriek 6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies) en bewaard onder 25°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C en 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doos met 5 injectieflacons met een nominale capaciteit van 3 ml, gemaakt van doorzichtig neutraal type I glas, afgesloten met een 13 mm halobutyldop voor vriesdrogen en met een aluminium buitenverzegeling, die een witte gelyofiliseerde vaste stof bevatten.

6.6 Speciale voorzorgen voor het verwijderen en andere instructies

De inhoud van elke injectieflacon dient te worden gereconstitueerd in 1 tot 2 ml natriumchloride 0,9% oplossing voor injectie. Voeg de reconstitutievloeistof traag toe tegen de binnenste wand van de injectieflacon, voeg ze niet rechtstreeks toe aan of in het poeder. Laat de inhoud oplossen door de injectieflacon voorzichtig te mengen of te zwenken waarbij de injectieflacon rechtop wordt gehouden. Vermijd schuimvorming door te veel of te krachtig te schudden.

De oplossing moet helder zijn en mag geen zichtbare deeltjes bevatten. Het is mogelijk dat fijne kristallijne of draadvormige deeltjes van eiwitaggregaten zichtbaar zijn als te krachtig wordt geschud. Als er in de gereconstitueerde oplossing zichtbare deeltjes of eiwitaggregaten zichtbaar zijn, moet de oplossing worden weggegooid.

De oplossing moet binnen 15 minuten na reconstitutie toegediend worden. Als er meer dan 15 minuten tussen de reconstitutie en de toediening noodzakelijk is, moet de oplossing door middel van een steriele techniek worden overgebracht in een steriele spuit van glas of polypropyleen tot het ogenblik van toediening. De oplossing moet binnen 4 uur gebruikt worden en bewaard worden onder 25 °C.

Erwinase is geen cytotoxisch geneesmiddel en de speciale voorzorgsmaatregelen voor de verwerking van deze middelen zijn dan ook niet vereist. Niettemin dient men zich er bij het bereiden of toedienen van Erwinase van bewust te zijn dat het sensibiliserend kan zijn.

Inhalatie van het poeder of van de oplossing dient te worden vermeden. Bij aanraking met de huid of de slijmvliezen, in het bijzonder met de ogen, dient men deze gedurende minstens 15 minuten overvloedig met water te spoelen.

Al het ongebruikte producten of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Jazz Pharmaceuticals France SAS
City One, 84 Quai Charles de Gaulle
69006 Lyon
Frankrijk
Tel: +448450305089
e-mail: medinfo-int@jazzpharma.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

In het register ingeschreven onder het nummer RVG 16986.

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 16 September 1997

Datum van laatste hernieuwing: 16 September 2012

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST: Februari 2017