

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Erwinase, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 10 000 j.m./fiolkę.

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Kryzantaspaza (asparaginaza pochodząca z *Erwinia chrysanthemi*, L-asparaginaza Erwinia) 10 000 j.m./fiolkę. Po rekonstytucji w 2 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej do wstrzykiwań, 1 ml przygotowanego roztworu zawiera 5000 j.m./ml kryzantaspazy, a po rekonstytucji w 1 ml 0,9% roztworu soli fizjologicznej do wstrzykiwań, 1 ml przygotowanego roztworu zawiera 10 000 j.m./ml kryzantaspazy.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Erwinase jest stosowany w skojarzeniu z innymi chemioterapeutykami w leczeniu pacjentów, głównie pediatrycznych, z ostrą białaczką limfoblastyczną, u których wystąpiła nadwrażliwość (alergia kliniczna lub „cicha inaktywacja,„) na natywną lub pegylowaną asparaginazę pochodzącą z *E. coli*.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 25 000 j.m./m<sup>2</sup> podawana domięśniowo lub dożylnie trzy razy w tygodniu (poniedziałek/środa/piątek) przez dwa tygodnie w ramach zastąpienia każdej dawki pegaspargazy lub każdego kursu leczenia asparaginazą.

Leczenie można dodatkowo dopasować do protokołu lokalnego.

Ze względu na znaczne różnice średniej aktywności asparaginazy zaobserwowane wśród dzieci, optymalna dawka produktu leczniczego Erwinase może się różnić u różnych pacjentów. Dlatego zaleca się monitorowanie stężenia asparaginazy w celu dopasowania dawki.

#### *Dzieci i młodzież*

Dawkowanie jest takie samo u osób dorosłych i dzieci.

- Sposób podawania

Roztwór produktu leczniczego Erwinase można podawać we wstrzyknięciu dożylnym lub domięśniowym.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

### 4.3 Przeciwwskazania

- Wcześniejsza reakcja uczuleniowa na kryzantaspazę lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.
- Zaburzenia czynności wątroby.
- Zapalenie trzustki obejmujące wcześniejszy epizod ostrego zapalenia trzustki związany z leczeniem L-asparaginazą.

#### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

Produkt leczniczy Erwinase powinni podawać wyłącznie lekarze z doświadczeniem w leczeniu nowotworów hematologicznych.

Chociaż reakcje anafilaktyczne występują rzadko, muszą być dostępne możliwości leczenia reakcji anafilaktycznej, jak adrenalina, dożylne glikokortykoidy i tlen. W przypadku wystąpienia reakcji nadwrażliwości, leczenie produktem leczniczym Erwinase należy przerwać.

W przypadku ponownego podania produktu prawdopodobieństwo wystąpienia reakcji nadwrażliwości jest większe (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia objawów zapalenia trzustki leczenie należy przerwać.

W modelach zwierzęcych wykazano, że L-asparaginaza ma działanie immunosupresyjne. Stosowanie leku u ludzi może predysponować do wystąpienia infekcji.

Niezbędne jest uważne monitorowanie przed leczeniem i w jego trakcie:

- Badania czynności wątroby należy wykonywać regularnie w trakcie leczenia.
- Należy monitorować poziom amylazy w surowicy, lipazy i (lub) insuliny, aby wykluczyć hiperglikemię i ciężkie zapalenie trzustki. W razie konieczności hiperglikemię można leczyć podaniem insuliny.
- Przed rozpoczęciem leczenia można wykonać rutynowe badanie parametrów krzepnięcia, w tym czas protrombinowy, czas częściowej tromboplastyny, poziom fibrynogenu oraz antytrombiny III i te parametry należy regularnie monitorować. W przypadku wystąpienia ciężkiej objawowej koagulopatii odstawić leczenie L-asparaginazą do czasu ustąpienia, następnie kontynuować zgodnie z protokołem.
- Należy wykonywać badania czynności nerek i monitorować poziom kwasu moczowego w surowicy.

Ponieważ produkt leczniczy Erwinase może powodować uczulenia, zaleca się ostrożność w przypadku stosowania proszku lub roztworu (patrz punkt 6.6).

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji.

Przed podaniem asparaginazy nie należy mieszać z innymi lekami.

Należy uwzględnić możliwość wystąpienia interakcji między kryzantaspazą a innymi produktami leczniczymi, których parametry farmakokinetyczne są zależne od zmian w czynności wątroby lub od poziomu białek w osoczu. Jednoczesne stosowanie kryzantaspazy i leków wpływających na czynność wątroby może zwiększyć ryzyko wystąpienia zmiany w parametrach czynności wątroby (np. zwiększona aktywność AspAT, AlAT i zwiększone stężenie bilirubiny).

Jeżeli kryzantaspaza zostanie podana bezpośrednio przed podaniem lub po podaniu metotreksatu, który jest antymetabolitem, wystąpi działanie antagonistyczne lub synergiczne niezależnie od dawki. Kryzantaspaza może zmniejszyć lub wyeliminować wpływ metotreksatu na komórki nowotworowe i ten efekt trwa tak długo, jak długo stężenie asparaginy w osoczu jest zmniejszone. Kryzantaspaza

działa także jako „czynnik ratunkowy”, jeżeli zostanie podana w ciągu 24 godzin od podania dużej dawki metotreksatu. Nie stosować metotreksatu razem z kryzantaspazą lub po jej podaniu, jeżeli poziom asparaginy jest poniżej normy.

Podanie kryzantaspazy w skojarzeniu z podaniem lub niezwłocznie po podaniu prednizonu może wiązać się ze zwiększeniem działania toksycznego (może zwiększyć się ryzyko zmiany parametrów krzepnięcia, obejmującej np. spadek poziomu fibrynogenu i ATIII).

Podanie kryzantaspazy w skojarzeniu z lub niezwłocznie przed podaniem winkrystyny może wiązać się ze zwiększeniem działania toksycznego i ryzyka wystąpienia anafilaksji.

Kryzantaspaza może wpłynąć na interpretację badań czynności tarczycy ze względu na nagłe zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę (TBG) w surowicy (patrz także „Działania niepożądane”).

W razie wystąpienia nefropatii moczanowej zaleca się podanie allopurynolu, aby zmniejszyć stężenie kwasu moczowego.

Donoszono, że jednoczesne podawanie imatynibu i L-asparaginazy może się wiązać ze zwiększeniem hepatotoksyczności. Dlatego stosowanie imatynibu w schemacie skojarzonym wymaga szczególnych środków ostrożności.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

- Ciąża:

Nie ma odpowiednich danych dotyczących stosowania kryzantaspazy u kobiet ciężarnych.

Ograniczone dane dotyczące stosowania L-asparaginazy w skojarzeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi w czasie ciąży u ludzi nie dostarczają wystarczających informacji, aby wyciągnąć wnioski.

W badaniach na zwierzętach wykazano niekorzystny wpływ na rozwój zarodka lub płodu (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Erwinase nie należy stosować w czasie ciąży, jeżeli nie jest to bezwzględnie konieczne.

- Karmienie piersią:

Nie wiadomo, czy kryzantaspaza przenika do mleka kobiecego. Nie badano wydzielania kryzantaspazy u zwierząt. Nie można wykluczyć ryzyka u niemowląt. Nie należy stosować produktu leczniczego Erwinase podczas karmienia piersią.

- Płodność:

Nie ma dostępnych danych dotyczących wpływu kryzantaspazy na płodność. Ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania L-asparaginazy wskazują, że leczenie nie ma wpływu na płodność.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Brak dostępnych danych. W czasie prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn należy uwzględnić możliwość depresji OUN, a także występowanie nudności i wymiotów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### **a) Podsumowanie profilu bezpieczeństwa**

Dwa najczęściej występujące działania niepożądane to:

- Nadwrażliwość, w tym pokrzywka, gorączka, skurcz oskrzeli, bóle stawów, obrzęk krtani, niedociśnienie, inne reakcje alergiczne lub wstrząs anafilaktyczny. W razie wystąpienia układowej reakcji nadwrażliwości, leczenie należy niezwłocznie przerwać i odstawić. U niektórych pacjentów mogą wystąpić przeciwciała neutralizujące L-asparaginazę bez objawów klinicznych nadwrażliwości. Te przeciwciała mogą prowadzić do szybszej inaktywacji i związanego z tym przyspieszonego usuwania L-asparaginazy („cicha inaktywacja”), ponadto istnieją pewne dowody, że powstanie tych przeciwciał wiąże się z utratą działania przeciwbiałaczkowego. Dlatego może być wskazany pomiar poziomu asparaginazy. (Więcej informacji na temat środków ostrożności dotyczących stosowania, patrz punkt 4.4.)
- Zaburzenia krzepnięcia wynikające z zaburzenia syntezy białek są drugą pod względem częstości występowania klasą reakcji niepożądanych. Zaburzenia krzepnięcia będące wynikiem zmniejszenia ilości czynników krzepnięcia i inhibitorów krzepnięcia (takich jak antytrombina III, białko C i S), hipofibrynogenemii, wydłużonego czasu protrombinowego, wydłużonego czasu częściowej tromboplastyny oraz spadku ilości plazminogenu mogą prowadzić do powikłań zakrzepowo-zatorowych i krwotocznych. Zaobserwowano zakrzepicę naczyń krwionośnych obwodowych, płucnych lub ośrodkowego układu nerwowego, co potencjalnie może prowadzić do zgonu lub wiązać się ze śladowym opóźnionym działaniem zależnie od umiejscowienia zatoru. Inne czynniki ryzyka przyczyniające się do zaburzeń krzepnięcia obejmują samą chorobę, jednocześnie stosowane leki sterydowe i centralne cewniki żyłne. (Więcej informacji na temat środków ostrożności dotyczących stosowania, patrz punkt 4.4.)

Działania niepożądane są zwykle odwracalne.

#### b) Wykaz działań niepożądanych w formie tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane zgłaszane spontanicznie i przedstawione w literaturze, występujące u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Erwinase w ramach schematu chemioterapii. Reakcje niepożądane przedstawiono w kategoriach z uwzględnieniem klasyfikacji układów i narządów oraz częstości.

Definicje częstości: bardzo często ( $\geq 1/10$ ); często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ); niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ); rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ); bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze<sup>(5)</sup>:</b> <u>Rzadko:</u>	Posocznica lub wstrząs septyczny (także zagrażający życiu), zapalenie płuc, adenowirusowe zapalenie wątroby, układowe zakażenie <i>Candida</i> , inne zakażenia.
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego:</b> <u>Bardzo często:</u>  <u>Często:</u>  <u>Niezbyt często:</u>	Koagulopatie <sup>(5)</sup> - nieprawidłowy czynnik krzepnięcia, zmniejszone stężenie antytrombiny III, białko C, białko S lub fibrynogen w krwi <sup>(1)</sup> . Koagulopatie <sup>(5)</sup> związane z krwawieniem lub powikłaniami zakrzepowymi, stan hipokoagulacji, koagulopatia bezobjawowa, hipofibrynogenemia, gorączka neutropeniczna, leukopenia (w tym neutropenia). Niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia.

<u>Częstość nieznana:</u>	Niedokrwistość hemolityczna, zahamowanie czynności szpiku kostnego.
<b>Zaburzenia układu immunologicznego:</b>	
<u>Często:</u>	Nadwrażliwość <sup>(5)</sup> .
<u>Niezbyt często:</u>	Reakcja anafilaktyczna <sup>(5)</sup> .
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:</b>	
<u>Często:</u>	Zwiększona aktywność amylazy lub lipazy w surowicy <sup>(5)</sup> .
<u>Niezbyt często:</u>	Hiperlipidemia <sup>(1)</sup> , hiperglikemia <sup>(5)</sup> .
<u>Rzadko:</u>	Ketoacydoza cukrzycowa.
<u>Częstość nieznana:</u>	Hiperamonemia <sup>(3)</sup> , wtórna niedoczynność tarczycy, zmniejszenie stężenia globuliny wiążącej tyroksynę, brak łaknienia.
<b>Zaburzenia psychiczne:</b>	
<u>Częstość nieznana:</u>	Pobudzenie, omamy.
<b>Zaburzenia układu nerwowego:</b>	
<u>Często:</u>	Letarg, senność, stan splątania, zawroty głowy, neurotoksyczność*, napady grand mal <sup>(2)</sup> , napady częściowe <sup>(2)</sup> , ból głowy.
<u>Rzadko:</u>	porażenia, encefalopatia <sup>(3)</sup> , obniżenie świadomości, śpiączka, dysfazja.
<b>Zaburzenia serca:</b>	
<u>Rzadko:</u>	Zawał mięśnia sercowego - wtórnie do innych zdarzeń niepożądanych (np. zakrzepicy, zapalenia trzustki <sup>(5)</sup> ).
<b>Zaburzenia naczyniowe:</b>	
<u>Często:</u>	Zakrzepica naczyń płucnych, żył, naczyń obwodowych lub mózgowych, błądź.
<u>Częstość nieznana:</u>	Krwotoki, nadciśnienie, uderzenia gorąca <sup>(4)</sup> i niedociśnienie <sup>(4)</sup> .
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>	
<u>Często:</u>	Duszność <sup>(4)</sup>
<u>Niezbyt często:</u>	Obrzęk krtani <sup>(4)</sup> , zatrzymanie oddechu, hipoksja, nieżyt nosa, skurcz oskrzeli <sup>(4)</sup> .
<b>Zaburzenia żołądka i jelit:</b>	
<u>Często:</u>	Biegunka, ostre zapalenie trzustki* <sup>(5)</sup> , nudności, wymioty, bóle brzucha.
<u>Rzadko:</u>	Krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki* <sup>(5)</sup> ;
<u>Bardzo rzadko:</u>	Zaburzenia połykania
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych<sup>(5)</sup>:</b>	
<u>Często:</u>	Zwiększenie aktywności bilirubiny, transaminaz i fosfatazy alkalicznej, hepatotoksyczność, hipercholesterolemia.
<u>Rzadko:</u>	Niewydolność wątroby.
<u>Częstość nieznana:</u>	Hepatomegalia, żółtaczką cholestatyczną, hipoproteinemia, hipoalbuminemia, zwiększenie zatrzymywania BSP, stłuszczenie wątroby.
<b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:</b>	
<u>Często:</u>	Wysypka, pokrzywka, świąd, rumień, obrzęk twarzy, ust <sup>(4)</sup> .
<u>Częstość nieznana:</u>	Toksyczna nekroliza naskórka.
<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:</b>	
<u>Bardzo rzadko:</u>	Bóle mięśni, reaktywne zapalenie stawów.
<u>Częstość nieznana:</u>	Bóle kończyn, bóle stawów.
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych:</b>	
<u>Częstość nieznana:</u>	Białkomocz, ostra niewydolność nerek, nefropatia moczanowa, pogorszenie czynności nerek, niewydolność nerek.

<b>Ogólne zaburzenia:</b>	
<u>Często:</u>	Gorączka, dreszcze, obrzęk obwodowy, reakcje w miejscu iniekcji (w tym ból, rumień, krwiak lub obrzęk w miejscu iniekcji), ból.
<u>Częstość nieznana:</u>	Uczucie zmęczenia, złe samopoczucie.

\* Patrz punkt c).

1 Ze względu na zahamowanie syntezy białek.

2 Drgawki mogą się wiązać z przypadkami zakrzepicy lub encefalopatii metabolicznej.

3 Ze względu na nadmierne wytwarzanie amoniaku indukowane wpływem L-asparaginazy na endogenną asparaginę i glutaminę.

4 Te objawy zwykle wiążą się z reakcjami nadwrażliwości.

5 Patrz również punkt 4.4.

### c) Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zaburzenia trzustki (patrz również punkt 4.4) - ostre zapalenie trzustki występuje w <10% przypadków i dostępne są pojedyncze raporty o tworzeniu się pseudotorbieli w okresie do 4 miesięcy po ostatnim podaniu leku. W bardzo rzadkich przypadkach występuje krwotoczne lub martwicze zapalenie trzustki prowadzące do śmierci. L-asparaginaza może wpływać na endokrynną czynność trzustki. Hiperglikemia (patrz również punkt 4.4) jest najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym i można ją łatwo skorygować, podając leki hipoglikemizujące, w tym insulinę. Obserwowano rzadkie przypadki ketoacydozy cukrzycowej.

Zaburzenia układu nerwowego i zaburzenia sercowe często występują wtórnie do innych działań niepożądanych (np. choroby zakrzepowo-zatorowej) lub synergicznie względem działania innych chemioterapeutyków (np. opóźniona eliminacja metotreksatu).

### d) Dzieci i młodzież

Oczekuje się, że częstość, typ i ciężkość reakcji niepożądanych u dzieci będą podobne, jak u osób dorosłych.

### e) Inne szczególne populacje

Nie określono indywidualnych populacji pacjentów, w których profil bezpieczeństwa byłby inny od opisanego powyżej.

### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych:

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

### 4.9 Przedawkowanie

Poza ostrymi reakcjami alergicznymi lub wstrząsem anafilaktycznym, przedawkowanie L-asparaginazy może spowodować przewlekłe zatrucie charakteryzujące się zaburzeniem czynności

wątroby lub nerek. Podanie L-asparaginazy należy natychmiast przerwać i niezwłocznie rozpocząć leczenie objawowe.

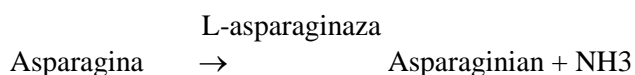
## 5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

### 5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwnowotworowe

Kod ATC: L01XX02

L-asparaginaza katalizuje deaminację egzogennej asparaginy do kwasu asparaginianowego i amoniaku. Reakcję biochemiczną można schematycznie przedstawić następująco:



Asparagina znajduje się w większości białek i w przypadku jej braku zostaje wstrzymana synteza białek, co tym samym hamuje syntezę RNA i DNA, powodując wstrzymanie proliferacji komórek. Działanie przeciwnowotworowe L-asparaginazy jest wynikiem trwałej eliminacji egzogennej asparaginy

### 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Okres półtrwania produktu leczniczego Erwinase po podaniu dożylnym wynosi  $6,4 \pm 0,5$  godziny.

Okres półtrwania produktu leczniczego Erwinase po podaniu domięśniowym wynosi około 16 godzin.

L-asparaginaza przenika w niewielkim stopniu do płynu mózgowo-rdzeniowego i przenika także do chłonki.

Wykazano, że najniższe stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące  $\geq 0,1$  j.m./ml koreluje z eliminacją asparaginy (asparagina  $< 0,4$  mcg/ml lub  $3 \mu\text{M}$ ) i poziomem w surowicy, na podstawie którego można przewidzieć aktywność kliniczną.

W przypadku powtarzanego podawania lek może się wiązać przez swoiste przeciwciała i ulegać eliminacji.

#### Badanie dotyczące podawania domięśniowego:

Najniższe stężenie kryzantaspazy w surowicy określono u 48 pacjentów z ALL w wieku od  $\geq 2$  lat do  $\leq 18$  lat włączonych do wielośrodkowego, jednoramiennego otwartego badania AALL07P2, oceniającego bezpieczeństwo i farmakologię kliniczną. Główną miarą wyników było określenie odsetka pacjentów, u których stwierdzono najmniejsze stężenie asparaginazy w surowicy wynoszące co najmniej  $0,1$  j.m./ml.

Po podaniu domięśniowym w dawce  $25\ 000$  j.m./m<sup>2</sup> w czasie pierwszego kursu aktywność asparaginazy w surowicy utrzymuje się powyżej  $0,1$  j.m./ml po 48 godzinach od podania u 92,5% pacjentów i wynosi co najmniej  $0,1$  j.m./ml po 72 godzinach u 88,5% pacjentów.

#### Badanie dotyczące podawania dożylnego:

Najniższe stężenie asparaginazy w surowicy określono u 24 pacjentów z ALL w wieku od  $\geq 1$  roku do  $\leq 17$  lat włączonych do wielośrodkowego, jednoramiennego, otwartego badania AALL07P2, oceniającego parametry farmakokinetyczne. Głównym celem badania było określenie odsetka pacjentów z dwudniowym najniższym stężeniem asparaginazy w surowicy (stężenie po 48 godzinach oceniane po piątej dawce) wynoszącym  $\geq 0,1$  j.m./ml w czasie pierwszych 2 tygodni leczenia produktem leczniczym Erwinase (trzy razy w tygodniu, dawka dożylna) u pacjentów z ALL/LBL, u których stwierdzono nadwrażliwość na natywną pochodzącą z *E. coli* asparaginazę, pegaspargazę lub kalaspargazę pegol.

Po podaniu dożylnym w ciągu jednej godziny dawki 25 000 j.m./m<sup>2</sup> w czasie pierwszego kursu aktywność asparaginazy w surowicy utrzymywała się  $\geq 0,1$  j.m./ml po 48 godzinach od podania dawki 5 (główny punkt końcowy) u 83% pacjentów i  $\geq 0,1$  j.m./ml po 72 godzinach od podania dawki 6 (drugorzędowy punkt końcowy) u 43% pacjentów.

### **5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie**

W badaniach toksyczności reprodukcyjnej wykazano przenikanie L-asparaginazy przez łożysko u królików. Działanie teratogenne zaobserwowano u królików, szczurów i myszy w przypadku podawania w dawkach mniejszych lub równych dawkom klinicznie istotnym. U królików zaobserwowano malformacje płuc, nerek i szkieletu (rozszerzenie kręgosłupa, wypadanie trzewi, brak ogona). W wyniku leczenia ciężarnych szczurów i myszy stwierdzono egzencefalię i nieprawidłowości szkieletowe.

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Glukoza jednowodna  
Sodu chlorek  
Sodu wodorotlenek  
Kwas octowy

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności. Patrz punkt 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji.

Do rozcieńczania produktu nie należy stosować innych rozcieńczalników niż zalecane w punkcie „Instrukcja użycia/przygotowania”.

### **6.3. Okres ważności**

(a) Okres ważności produktu w opakowaniu: 3 lata. (b) Okres ważności po rekonstytucji zgodnie ze wskazówkami: 15 minut w oryginalnym pojemniku, 4 godziny w sterylnej strzykawce szklanej lub polipropylenowej (patrz punkt 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania) przechowywanej w temperaturze poniżej 25°C.

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Przechowywać w temperaturze 2°C - 8°C (lodówce).

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Pudełko zawierające pięć fiolek, każda o nominalnej pojemności 3 ml, wykonanych z przezroczystego neutralnego szkła typu I, zamkniętych korkiem halobutylovym 13 mm do liofilizacji i z zewnętrznym kapslem aluminiowym, zawierających białą substancję stałą w postaci liofilizatu.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Zawartość każdej fiołki rozpuścić w 1-2 ml roztworu chlorku sodu (0,9%) do wstrzykiwań. Powoli dodawać rozcieńczalnik po wewnętrznej ścianie fiołki, nie wlewać bezpośrednio na proszek lub do



proszku. Odczekać, aż zawartość się rozpuści, delikatnie mieszając lub obracając fiolkę trzymaną w pozycji pionowej. Unikać tworzenia się piany w związku z nadmiernym lub gwałtownym mieszaniem.

Roztwór powinien być przejrzysty i nie zawierać widocznych cząstek. W przypadku zbyt gwałtownego wstrząsania mogą być widoczne niewielkie krystaliczne agregaty lub smugi białka. W przypadku widocznych cząstek lub agregatów białka roztwór po rekonstytucji należy wyrzucić.

Roztwór należy podać w terminie 15 minut od rekonstytucji. Jeżeli nie można podać roztworu w ciągu 15 minut od rekonstytucji, roztwór należy pobrać aseptycznie do sterylnej strzykawki szklanej lub polipropylenowej w celu dalszego przechowywania. Taki roztwór należy podać w ciągu 4 godzin i przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Produkt leczniczy Erwinase nie jest lekiem cytotoksycznym i nie wymaga stosowania szczególnych środków ostrożności wymaganych w przypadku takich leków. Niemniej jednak, w czasie przechowywania lub podawania produktu leczniczego Erwinase należy uwzględnić to, że może uczulać.

Należy unikać wdychania proszku lub roztworu. W przypadku kontaktu ze skórą lub błonami śluzowymi, zwłaszcza z oczami, należy przepłukać je dużą ilością wody przez co najmniej 15 minut.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Jazz Pharmaceuticals France SAS  
City One, 84 Quai Charles de Gaulle  
69006 Lyon  
FRANCJA  
Tel: +48 221253377  
Email: medinfo-pl@jazzpharma.com

#### **8. <NUMER POZWOLENIA> <NUMERY POZWOLEŃ> NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

22588

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

27 Lipca 2015

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Marzec 2019