

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Erwinase, 10000 U.I. Pó para solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco contém 10.000 Unidades de Crisantaspase (asparaginase de *Erwinia chrysanthemi*; *Erwinia* L-asparaginase)

Contém Glucose monohidratada e cloreto de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó liofilizado de cor branca para solução injetável, acondicionado em frasco de vidro de 3 ml.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

O Erwinase é utilizado em associação com outros agentes antineoplásicos no tratamento de leucemia linfoblástica aguda. Pode também ser utilizado noutras situações neoplásicas em que se preveja que a depleção de asparagina possa ter um efeito útil. Os doentes que estejam a receber tratamento com L-asparaginase de *E. coli* e que desenvolvam hipersensibilidade a essa enzima, podem continuar o tratamento com Erwinase, visto as enzimas serem imunologicamente distintas.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia e Modo de administração

A solução de Erwinase pode ser administrada por injeção intravenosa, intramuscular ou subcutânea. Para todos os doentes, a dose normal é de 6.000 Unidades/m² de área corporal (200 Unidades/kg de peso corporal), três vezes por semana durante três semanas. A terapêutica pode ser aumentada de acordo com o protocolo.

Devem-se consultar os protocolos atualizados do Conselho de Investigação Médica sobre o tratamento da leucemia sobre a dose, via de administração e frequência do tratamento.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Advertências:

A asparaginase é uma proteína bacteriana e o seu uso repetido pode, portanto, originar reações de sensibilização.

Raramente, pode ocorrer a síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) durante o tratamento com qualquer asparaginase (ver secção 4.8). Esta síndrome caracteriza-se, na ressonância magnética (RM), por lesões/edema reversíveis (de alguns dias a meses), principalmente na zona posterior do cérebro. Os sintomas da PRES incluem essencialmente tensão arterial elevada,

convulsões, cefaleias, alterações no estado mental e compromisso visual agudo (principalmente cegueira cortical ou hemianópsia homónima). Não é claro se a PRES é causada pela asparaginase, pelo tratamento concomitante ou pelas doenças subjacentes. A PRES é tratada sintomaticamente, incluindo medidas para tratar quaisquer convulsões. Pode ser necessário proceder à descontinuação ou redução da dose de medicamentos imunossuppressores administrados concomitantemente. Deve procurar-se aconselhamento médico especializado.

Precauções especiais de utilização:

O Erwinase deve, de preferência, ser administrado sem interrupção. Se, no entanto, não se puder evitar uma interrupção, o tratamento deve ser recomeçado com uma dose baixa de 10 Unidades/kg/dia e aumentada até à dose completa em 5 dias se for tolerado. É raro ocorrer anafilaxia, mas devem existir à disposição meios para o seu tratamento durante a administração.

Como Erwinase pode ser sensibilizante, é necessário ter cuidado quando utiliza o pó ou a solução.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interacção

A asparaginase não deve ser misturada com outros medicamentos antes da sua administração.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

A asparaginase não deve ser administrada a mulheres que estejam grávidas ou que possam vir a engravidar.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Erwinase sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas não são conhecidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Neurotoxicidade, sepsis potencialmente mortal, pancreatite aguda e hipersensibilidade grave foram descritas em doentes tratados com L-asparaginase. Outros efeitos reportados com ambas as enzimas incluem febre; náuseas; vômitos; depressão do sistema nervoso central, hipersensibilidade e várias alterações bioquímicas do plasma, incluindo maior retenção de BSP e aumento da bilirubina, SGOT, fosfatase alcalina e níveis de colesterol; diminuições do fibrinogénio e alguns outros fatores de coagulação. Assim, é necessário efetuar uma monitorização atenta dps doentes, devendo-se pesquisar a glucose na urina de modo a se excluir a existência de uma hiperglicemia.

Em casos raros, foi observada uma síndrome de encefalopatia posterior reversível (PRES) durante a terapêutica com regimes contendo asparaginase.

Os efeitos indesejáveis são geralmente reversíveis e são menos comuns com Erwinia L-asparaginase do que com a E.coli asparaginase.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.

INFARMED, I.P.

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800222444 (gratuita)

Fax: + 351 21 798 73 97

Sítio da internet: <http://extranet.infarmed.pt/page.seram.frontoffice.seramhomepage>

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.9 Sobredosagem

Não são recomendadas medidas específicas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 16.1.9 - Medicamentos antineoplásicos e imunomoduladores. Citotóxicos. Outros citotóxicos, código ATC: L01XX02

As células neoplásicas associadas à Leucemia Linfoblástica Aguda (ALL), Leucemia Mieloide Aguda (AML) e Linfossarcoma Linfoblástico (LSA) são dependentes da asparagina. A redução dos níveis de asparagina alcançada pela administração de L-asparaginase origina um efeito antineoplásico.

Os estudos realizados com Erwinase em animais proporcionam uma indicação aproximada da dose humana necessária, quando são feitas comparações da dose em mg/kg. No entanto, os estudos clínicos utilizaram doses na gama de 500 - 60.000 Unidades/m²/dia. A dose mais elevada é possível devido à baixa toxicidade intrínseca da enzima de Erwinia.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A semivida de Erwinase após infusão i.v. é de $6,4 \pm 0,5$ horas.

A semivida de Erwinase após infusão i.m. é de cerca de 16 horas.

A L-asparaginase penetra a um pequeno nível no fluido cerebrospinal e é também encontrada na linfa.

Demonstrou-se que o nível mais baixo de atividade sérica de asparaginase $\geq 0,1$ UI/ml que se correlaciona com a depleção de asparagina (asparagina $< 0,4$ mcg/ml ou $3 \mu\text{M}$) e com os níveis séricos que indicam eficácia clínica.

Com o uso repetido, o fármaco pode ligar-se a anticorpos específicos e ser eliminado.

Estudo IM:

Foram determinadas concentrações séricas mínimas de crisantaspase em 48 doentes com leucemia linfoblástica aguda (“ALL”), com idades ≥ 2 anos a ≤ 18 anos, num estudo de segurança e farmacologia clínica, multicêntrico, aberto, de estrutura única, AALL07P2. O principal resultado a atingir era a determinação da proporção de doentes que atingiam um nível de asparaginase mínima no soro, maior ou igual a 0,1 UI/ml.

Após administração intramuscular de uma dose de 25.000 UI/m² na primeira administração, a atividade da asparaginase no soro é mantida acima de 0,1 UI/ml às 48 horas pós-dose em 92,5% dos doentes e pelo menos a 0,1 UI/ml ao fim de 72 horas, em 88,5% dos doentes.

Estudo IV:

A atividade mínima de asparaginase no soro foi determinada em 24 doentes ALL com idades ≥ 1 ano a ≤ 17 anos, inscritos num estudo farmacocinético aberto, de estrutura única, multicêntrico 100EUSA12. O objetivo primordial do estudo era determinar a proporção de doentes com níveis de atividade nadir (mínima) de asparaginase sérica em 2 dias (níveis de 48 horas recolhidos após a quinta dose) que eram de $\geq 0,1$ UI/ml nas primeiras duas semanas de tratamento com Erwinase (IV, três vezes por semana) em doentes com ALL/LBL (linfoma linfoblástico) que tinham desenvolvido hipersensibilidade à asparaginase nativa de E. coli, pegaspargase ou calaspargase pegol.

Após administração endovenosa durante 1 hora a uma dose de 25.000 UI/m² na primeira administração, a atividade de asparaginase no soro manteve-se $\geq 0,1$ UI/ml às 48 horas pós-dose 5

(primeiro objetivo primário) em 83% dos doentes, e $\geq 0,1$ UI/ml às 72 horas após a dose 6 (objetivo secundário) em 43% dos doentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não existem mais dados relevantes.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Glucose monohidratada
Cloreto de sódio

6.2 Incompatibilidades

Ver secção 4.5.

6.3 Prazo de validade

Produto acondicionado na embalagem de venda: 3 anos.

Após reconstituição de acordo com as instruções: 15 minutos no recipiente original; 8 horas numa seringa de vidro ou de polipropileno (ver secção 6.6.).

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico entre 2°C e 8°C.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos de vidro neutro transparentes tipo I com capacidade de 3 ml, fechados com rolhas de halobutilo de 13 mm para liofilização e cápsulas exteriores de alumínio, contendo um sólido branco liofilizado.

Caixas de cartão transparente contendo 5 frascos.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

O conteúdo de cada frasco deve ser reconstituído em 1 a 2 ml de cloreto de sódio injetável B.P. e dissolvido através de mistura suave, mantendo um contacto mínimo com a rolha.

A solução deve ser administrada no prazo de 15 minutos após a reconstituição. Se for inevitável uma demora superior a 15 minutos entre a reconstituição e a administração, a solução deverá ser retirada para uma seringa de vidro ou de polipropileno durante o período de espera. A solução deve ser utilizada dentro de 8 horas.

O Erwinase não é um medicamento citotóxico (como a vincristina ou o metotrexato) e não necessita das precauções especiais necessárias para a manipulação de tais agentes. Deve ser manipulado da mesma forma que outras enzimas terapêuticas tais como a hialuronidase.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Jazz Pharmaceuticals France SAS
City One, 84 Quai Charles de Gaulle
69006 Lyon
França
Tel: [+351 308805626](tel:+351308805626)
e-mail: medinfo-pt@jazzpharma.com.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

N.º de registo: 5080742 – 5 frascos, solução para injetável, 10000 U.I., frascos de vidro tipo I com capacidade de 3 ml

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 17 de maio de 1999

Data da última renovação: 20 de julho de 2005

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

06 Setembro 2016

11. DOSIMETRIA

12. INSTRUÇÕES DE PREPARAÇÃO DE RADIOFÁRMACOS

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.