

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Erwinase 10 000 U polvo para solución inyectable y para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 10 000 U de crisantaspasa (L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*). Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

Una unidad de actividad de asparaginasa se define como la cantidad de enzima que cataliza la hidrólisis de un μmol de L-asparagina por minuto a un pH de 8,6 y 37 °C.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para solución inyectable y para perfusión.

Polvo blanco liofilizado en un vial.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Erwinase se utiliza en combinación con otros fármacos quimioterápicos para tratar a pacientes, principalmente niños, con leucemia linfoblástica aguda que han desarrollado hipersensibilidad (alergia clínica o inactivación silente) a la asparaginasa de *E. Coli* o la asparaginasa pegilada obtenida de *E. Coli*.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 25 000 U/m² IM o IV, tres veces por semana (lunes, miércoles, viernes) durante dos semanas, para reemplazar cada dosis de pegaspargasa o cada ciclo de tratamiento con asparaginasa.

El tratamiento puede adaptarse en mayor medida de acuerdo con el protocolo local.

Dado que se han observado amplias diferencias en la actividad de la asparaginasa en niños, es posible que la dosis óptima de crisantaspasa varíe de un paciente a otro. Por tanto, se recomienda comprobar el nivel de asparaginasa para poder adaptar la dosis individualmente.

Población pediátrica

La misma posología aplica tanto a niños como a adultos.

Forma de administración

La solución de Erwinase se puede administrar por vía intravenosa o por inyección intramuscular.

Para perfusión IV, se recomienda diluir la solución reconstituida de Erwinase en 100 ml de solución salina normal y administrarla de 1 a 2 horas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

- Antecedentes de hipersensibilidad grave al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Función hepática gravemente alterada.
- Pancreatitis grave actual o en el pasado asociada al tratamiento con L-asparaginasa.
- Pancreatitis actual no asociada al tratamiento con L-asparaginasa.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados (o indicados) en la historia clínica del paciente.

Reacciones de hipersensibilidad

La administración de Erwinase puede causar reacciones de hipersensibilidad (reacciones a la perfusión/inyección), entre ellas reacciones que se manifiestan como anafilaxia.

Las reacciones graves son frecuentes.

Se han producido reacciones después de la administración de la primera dosis o las posteriores.

Hay poca o ninguna reactividad cruzada entre la crisantaspa (L-asparaginasa de *Erwinia chrysanthemi*) y la L-asparaginasa de *E. Coli*.

Las reacciones incluyen:

- reacciones limitadas a la zona o cerca del lugar de administración IM o IV y
- otras reacciones, que incluyen:
 - reacciones con síntomas compatibles con una reacción anafiláctica y
 - reacciones acompañadas de fiebre (ver sección 4.8).

Las reacciones pueden comenzar durante la administración o inmediatamente después. En la mayoría de los pacientes, las reacciones locales y no locales se dan en las primeras 24 horas. Se ha notificado el inicio tardío de reacciones dos o más días después de la administración intramuscular de Erwinase.

Aunque la anafilaxia es poco frecuente, debe haber equipamiento disponible para su tratamiento durante la administración, como epinefrina, glucocorticoides IV y oxígeno. En el caso de reacciones de hipersensibilidad graves, se debe suspender el tratamiento con Erwinase (ver sección 4.3).

Una vez que un paciente ha recibido tratamiento con una L-asparaginasa concreta como parte de una pauta terapéutica, el retratamiento con la misma L-asparaginasa en un momento posterior (p. ej., uso durante una fase de consolidación posterior) se asocia a un aumento del riesgo de hipersensibilidad y reacciones anafilácticas. Se han notificado reacciones alérgicas a la asparaginasa de *Erwinia* en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) que han desarrollado anteriormente hipersensibilidad a *E. Coli*, con porcentajes del 3 % al 34 %.

Pancreatitis

El tratamiento con L-asparaginasa, incluyendo crisantaspa, puede provocar pancreatitis. La pancreatitis inducida por L-asparaginasa puede limitarse a manifestaciones bioquímicas y/o radiológicas, progresar a

pancreatitis con síntomas clínicos y ser grave (ver sección 4.8). Se ha notificado un desenlace mortal de la pancreatitis debida a productos de L-asparaginasa, incluyendo crisantaspassa.

Es necesario hacer un seguimiento riguroso de los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pancreática e indicarles que notifiquen inmediatamente los posibles síntomas de pancreatitis. En caso de presunta pancreatitis según los síntomas clínicos, deben determinarse la amilasa y lipasa en suero. En los pacientes tratados con L-asparaginasa, los aumentos de la amilasa y la lipasa en suero pueden ser tardíos o leves o estar ausentes.

Se debe suspender de forma permanente el tratamiento con Erwinase en caso de pancreatitis grave (ver sección 4.3).

La hipertrigliceridemia, si es notable, puede contribuir a la aparición de pancreatitis (ver sección 4.8).

Se han notificado casos aislados de primera aparición de pancreatitis clínica y detección de formación de pseudoquiste pancreático unos meses después de la administración la última dosis de L-asparaginasa. Es necesario hacer un seguimiento de los pacientes para detectar los signos de pancreatitis de aparición tardía.

Se ha notificado aparición de pancreatitis crónica, así como insuficiencia pancreática persistente (insuficiencia exocrina, p. ej. con malabsorción; intolerancia persistente a la glucosa/diabetes mellitus) con el tratamiento con L-asparaginasa.

Intolerancia a la glucosa

El tratamiento con L-asparaginasa, incluyendo crisantaspassa, puede provocar intolerancia a la glucosa e hiperglucemia potencialmente grave.

En algunos pacientes, se ha notificado cetoacidosis.

Es necesario hacer un seguimiento de los pacientes para detectar la aparición de hiperglucemia y sus posibles complicaciones. La hiperglucemia puede tratarse con insulina y posiblemente deba interrumpirse el tratamiento con L-asparaginasa.

Trastornos de la coagulación

La administración de L-asparaginasa, incluyendo crisantaspassa, da lugar a una disminución de la síntesis de proteínas coagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticas, tiempos de coagulación anómalos y anomalías clínicas de la coagulación que pueden causar acontecimientos tromboembólicos y hemorrágicos graves (ver sección 4.8).

Los pacientes *pueden* evaluarse con respecto al inicio en cuanto a los parámetros de coagulación habituales, como el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial, la concentración de fibrinógeno y las concentraciones de antitrombina III, y se les debe hacer un seguimiento con regularidad durante el tratamiento.

Debe considerarse el uso de medidas preventivas. Si se produce una coagulopatía sintomática significativa, además de otras intervenciones clínicamente indicadas, debe interrumpirse el tratamiento con Erwinase hasta que se resuelva el problema. Seguidamente, el tratamiento puede reanudarse de acuerdo con el protocolo local si el beneficio de la administración continuada es mayor que el riesgo de la reexposición.

Efectos hepáticos

El tratamiento con L-asparaginasa, y en particular crisantaspassa, puede causar o empeorar una lesión/disfunción hepática (como aumento de las transaminasas y la bilirrubina, esteatosis hepática e insuficiencia hepática). Además, la L-asparaginasa reduce la síntesis de proteínas hepáticas, lo cual da lugar a, p. ej., hipoalbuminemia (ver también Trastornos de coagulación y la sección 4.8).

Debe hacerse un seguimiento de la función hepática periódico durante el tratamiento. Ver también sección 4.5.

En caso de reacciones adversas hepáticas graves, debe considerarse la suspensión de Erwinase hasta la recuperación completa o casi completa. El tratamiento solo debe reanudarse bajo un seguimiento muy riguroso.

Trastornos neurológicos

Durante el tratamiento con cualquier asparaginasa como la crisantaspa, puede producirse toxicidad del SNC, como encefalopatía, convulsiones y depresión del SNC, así como síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES, por sus siglas en inglés) (ver sección 4.8).

El PRES se caracteriza en la IRM por lesiones/edema reversibles (de unos días a varios meses), principalmente en la región posterior del cerebro. Los síntomas de PRES son esencialmente presión arterial elevada, convulsiones, cefaleas, alteraciones del estado mental y problemas agudos de visión (sobre todo ceguera cortical o hemianopsia homónima). No está claro si el PRES está causado por la asparaginasa, el tratamiento concomitante o las enfermedades subyacentes. El tratamiento del PRES es sintomático e incluye medidas para tratar las convulsiones. Puede ser necesario suspender o reducir la dosis de los inmunodepresores administrados de forma simultánea. Se debe solicitar asesoramiento a un especialista. Dado que la hiperamonemia, si está presente, puede causar toxicidad del SNC o contribuir a la misma, es recomendable medir el amoniaco sérico en los pacientes con toxicidad del SNC. En los pacientes sintomáticos, debe iniciarse el tratamiento pertinente.

Se ha notificado el resultado mortal de la toxicidad del SNC inducida por L-asparaginasa.

Insuficiencia renal

La insuficiencia renal puede estar causada o agravarse por el tratamiento de quimioterapia.

Inmunodepresión, infecciones

Se ha notificado que la L-asparaginasa ejerce actividad inmunodepresora en experimentación animal. Esto debe tenerse en cuenta cuando se use Erwinase de forma simultánea con otros fármacos que pueden reducir la respuesta inmunitaria y aumentar el riesgo de infecciones.

Precauciones especiales de empleo

Erwinase solo puede ser administrado por médicos especialistas en el tratamiento de neoplasias hematológicas malignas.

Erwinase contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por unidad de dosis; esto es, esencialmente "exento de sodio".

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones.

La asparaginasa no debe mezclarse con otros medicamentos antes de la administración.

El uso concomitante de crisantaspa y de medicamentos que afectan a la función hepática también puede aumentar el riesgo de alteración de los parámetros hepáticos (p. ej., elevación de la ASTA, ALAT y bilirrubina).

- Metotrexato, citarabina

Los datos preclínicos indican que la administración anterior o simultánea de L-asparaginasa atenúa el efecto del metotrexato y la citarabina. La administración de L-asparaginasa después de metotrexato o

citarabina da lugar a un efecto sinérgico. Se desconoce el efecto clínico de la administración de L-asparaginasa dependiente de la secuencia sobre la eficacia del metotrexato y la citarabina.

La crisantaspa también funciona como “factor de rescate” si se administra 24 horas después de una dosis alta de metotrexato.

- **Prednisona**

El uso de crisantaspa en combinación con el tratamiento con prednisona, o inmediatamente antes de este, puede asociarse a un aumento de la toxicidad (puede aumentar el riesgo de alteración de los parámetros de coagulación, como la disminución de los niveles de fibrinógeno y ATIII).

- **Vincristina**

La administración de crisantaspa simultánea o inmediatamente antes del tratamiento con vincristina puede asociarse a un aumento de la toxicidad y del riesgo de anafilaxia.

- **Imatinib**

Se ha notificado que el uso concomitante de imatinib con L-asparaginasa puede asociarse a un aumento de la toxicidad hepática. El uso concomitante de imatinib, por tanto, requiere medidas especiales de precaución.

Interacciones farmacocinéticas

La crisantaspa puede afectar a la interpretación de las pruebas de función tiroidea debido a una disminución significativa del nivel de globulina de unión a la tiroxina (TBG) en el suero (ver también “Reacciones adversas”).

Cuando se administre L-asparaginasa, y en particular crisantaspa, debe tenerse en cuenta la posibilidad de interacciones con medicamentos cuya farmacocinética se ve afectada por los cambios inducidos por la L-asparaginasa en la función hepática o en los niveles de proteínas plasmáticas.

Se recomienda administrar alopurinol en caso de nefropatía por ácido úrico, para reducir la hiperuricemia.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Para conocer los efectos relacionados de la coadministración con quimioterapia, consulte la Ficha Técnica o el Resumen de Características del Producto de la quimioterapia elegida.

Embarazo:

No hay datos, o estos son limitados, relativos al uso de L-asparaginasa en mujeres embarazadas. Se ha observado teratogenicidad en estudios con animales (ver sección 5.3).

Erwinase no se recomienda durante el embarazo ni a mujeres en edad fértil y hombres que deseen engendrar un hijo y que no estén utilizando métodos anticonceptivos, a menos que esté claramente indicado.

Lactancia:

Se desconoce si L-asparaginasa se excreta en la leche materna. La excreción de L-asparaginasa no se ha estudiado en animales. No se puede excluir el riesgo en niños lactantes, por lo que Erwinase no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad:

Se desconocen los efectos de la crisantaspa en la fertilidad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se dispone de datos. Se debe tener en cuenta la posibilidad de depresión del SNC, náuseas y vómitos al conducir y utilizar máquinas.

4.8. Reacciones adversas

a) Resumen del perfil de seguridad

Las dos reacciones adversas más frecuentes son:

- Hipersensibilidad, especialmente urticaria, fiebre, broncoespasmo, artralgia, angioedema, hipotensión, otras reacciones alérgicas o shock anafiláctico. En caso de reacción de hipersensibilidad grave, es necesario suspender el tratamiento de inmediato y no reanudarlo (ver sección 4.4).
- Las anomalías de la coagulación, debidas a la alteración de la síntesis de proteínas, representan la segunda clase de reacciones adversas más frecuente. Los trastornos de la coagulación como consecuencia de una reducción del número de factores de coagulación de inhibidores de la coagulación (como antitrombina III, proteínas C y S), la hipofibrinogenemia, el aumento del tiempo de protrombina, el aumento del tiempo de tromboplastina parcial y la disminución del nivel del plasminógeno pueden provocar complicaciones tromboembólicas y hemorrágicas. Se ha notificado trombosis potencialmente mortal de los vasos sanguíneos periféricos, pulmonares o del sistema nervioso central o con efectos tardíos residuales que depende de la ubicación de la oclusión. Otros factores de riesgo que contribuyen a la aparición de anomalías de la coagulación son la propia enfermedad, el tratamiento concomitante con corticoesteroides los y catéteres venosos centrales (ver sección 4.4).

Por lo general, las reacciones adversas son reversibles.

b) Lista tabulada de reacciones adversas

Los datos sobre reacciones adversas de la Tabla 1 se han establecido a partir de 3 estudios clínicos (100EUSA12, AALL07P2 y Protocolo de tratamiento principal Erwinaze [EMTP]) con crisantaspa en 1028 pacientes (principalmente pacientes pediátricos), la mayoría de los cuales tenían leucemia linfoblástica, así como de la experiencia postcomercialización con crisantaspa y otras preparaciones de L-asparaginasa en pacientes pediátricos y adultos.

Se sabe que algunas de las reacciones adversas que se enumeran a continuación están asociadas a tratamientos quimioterápicos de varios fármacos (p. ej., las reacciones derivadas de depresión de la médula ósea e infecciones).

Definiciones de frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1\ 000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1\ 000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1: Reacciones adversas		
Clasificación de órganos del sistema	Reacciones adversas	Categoría de frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infecciones/sepsis ^{1,2}	Muy frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Leucopenia (incluyendo neutropenia) ³	Muy frecuentes
	Trombocitopenia ³	Muy frecuentes
	Anemia ³	Muy frecuentes
	Neutropenia febril ³	Muy frecuentes

	Pancitopenia	Frecuentes
	Anemia hemolítica	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad (no en el lugar de administración o cerca)*	Muy frecuentes
	Anafilaxia	Poco frecuentes
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Hiperlipidemia, especialmente el aumento del colesterol y la hipertrigliceridemia	Muy frecuentes
	Pérdida de peso ⁴	Muy frecuentes
	Hiperglucemia	Muy frecuentes
	Cetoacidosis diabética	Poco frecuentes
	Hiperamonemia	Poco frecuentes
	Hipotiroidismo secundario	Frecuencia no conocida
	Anorexia	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema nervioso	Encefalopatía ⁵	Frecuentes
	Afasia ⁶	Frecuentes
	Alucinaciones ⁶	Frecuentes
	Estado confusional ⁶	Frecuentes
	Cefalea ⁶	Frecuentes
	Letargo ⁵	Poco frecuentes
	Paresia ⁶	Poco frecuentes
	Mareos ⁶	Poco frecuentes
	Convulsiones ⁵	Poco frecuentes
	Coma ⁵	Poco frecuentes
	Síndrome de encefalopatía posterior reversible (SEPR)*	Raras
	Somnolencia ⁵	Frecuencia no conocida
	Agitación ⁶	Frecuencia no conocida
Trastornos vasculares	Acontecimientos trombóticos venosos y arteriales, embólicos e isquémicos ^{2,7}	Frecuentes
	Hemorragia ²	Frecuentes
	Hipotensión	Poco frecuentes
	Hipertensión	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Disnea	Frecuentes
Trastornos gastrointestinales	Pancreatitis* ^{2,8}	Frecuentes
	Vómitos	Muy frecuentes

	Náuseas	Muy frecuentes
	Diarrea	Frecuentes
	Dolor o molestias abdominales	Frecuentes
	Parotiditis	Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Hepatotoxicidad	Muy frecuentes
	• Esteatosis hepática	Poco frecuentes
	• Insuficiencia hepática	Raras
	• Ictericia colestásica	Frecuencia no conocida
	• Hepatomegalia	Frecuencia no conocida
	Hipoproteinemia	Frecuencia no conocida
	Hipoalbuminemia ⁹	Frecuencia no conocida
	Aumento de la retención de bromsulfaleína	Frecuencia no conocida
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Necrólisis epidérmica tóxica ²	Frecuencia no conocida
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético ¹⁰	Muy frecuentes
	Artritis reactiva	Muy raras
Trastornos renales y urinarios	Nefrotoxicidad	Poco frecuentes
	Proteinuria	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal aguda	Frecuencia no conocida
	Nefropatía por ácido úrico	Frecuencia no conocida
	Insuficiencia renal	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Mucositis	Frecuentes
	Pirexia	Frecuentes
	Reacciones de hipersensibilidad ¹¹ en el lugar de inyección y locales, especialmente reacciones de inicio tardío ¹²	Frecuentes
	Fatiga	Frecuentes
Exploraciones complementarias	Disminución de las proteínas coagulantes, anticoagulantes y fibrinolíticas ¹³	Muy frecuentes
	Tiempo de coagulación anómalo ¹⁴	Muy frecuentes
	Aumento de la amilasa y/o lipasa	Muy frecuentes
	Aumento de la bilirrubina en sangre, las transaminasas y la fosfatasa alcalina	Muy frecuentes

	Disminución de la globulina de unión a la tiroxina	Frecuencia no conocida
* Véase “Descripción de algunas reacciones adversas”		
1	Como, por ejemplo, infecciones bacterianas, víricas, fúngicas y oportunistas.	8 Como necrosante, hemorrágica y formación de pseudoquiste.
2	Como desenlaces mortales.	9 La hiperalbuminemia puede ser sintomática con edema periférico.
3	Causada por depresión de la médula ósea.	10 Como mialgia, artralgia, dolor en las extremidades.
4	También se ha notificado pérdida de peso grave (>20 %).	11 Como urticaria, erupción cutánea, prurito, eritema, dolor, edema, hinchazón, induración en el lugar de la inyección.
5	Posiblemente secundaria a una reacción adversa principal como hiperglucemia, hiperamonemia, encefalopatía, sepsis, accidente cerebral, reacciones de hipersensibilidad o efectos secundarios de otros medicamentos concomitantes.	12 Se ha notificado una reacción cutánea local tardía con ampollas con otro producto de L-asparaginasa.
6	Se ha notificado neurotoxicidad no relacionada con una afección clínica subyacente con otros productos de L-asparaginasa.	13 Se ha comprobado lo siguiente con crisantaspa: reducción de la actividad de la antitrombina III, la proteína C y la proteína S; disminución de los niveles de fibrinógeno. Se han notificado niveles reducidos de plasminógeno con L-asparaginasa derivada de <i>E. Coli</i> .
7	Como periféricos, pulmonares, cerebrales (p. ej., trombosis de los senos paranasales), cardíacos (p. ej., infarto de miocardio), intestinales, renales y hepáticos.	14 Como prolongación del tiempo de tromboplastina parcial activada.

c) Descripción de algunas reacciones adversas

Hipersensibilidad

Especialmente reacciones compatibles con reacciones anafilácticas (p. ej., hipotensión, broncoespasmo/sibilancias, hipoxia, dificultad respiratoria/disnea, disfagia, rinitis, angioedema, urticaria, erupción cutánea, prurito, eritema, palidez y/o malestar); reacciones febriles, con escalofríos, rubor, hipertensión, taquicardia, vómitos, náuseas y/o cefalea) y reacciones p. ej., con síntomas musculoesqueléticos como artralgia y manifestaciones cutáneas como púrpura/petequias (ver sección 4.4).

Pancreatitis

La pancreatitis inducida por L-asparaginasa puede limitarse a manifestaciones bioquímicas y/o radiológicas, progresar a pancreatitis con síntomas clínicos y ser grave (ver sección 4.4).

Se ha notificado un desenlace mortal de la pancreatitis debida a productos de L-asparaginasa, especialmente crisantaspa.

Síndrome de encefalopatía posterior reversible

En casos raros, se ha observado síndrome de encefalopatía posterior reversible (PRES) durante el tratamiento con asparaginasa. (ver sección 4.4).

Inmunogenicidad

Como con la mayoría de las proteínas terapéuticas, los pacientes pueden desarrollar anticuerpos antifármaco (AAF) contra la crisantaspa.

En un estudio con tratamiento con crisantaspa administrada por vía IM (estudio AALL07P2), 6 de los 56 (11 %) pacientes tratados con crisantaspa desarrollaron anticuerpos contra la crisantaspa. De los 6

pacientes con AAF positivos, uno experimentó una reacción de hipersensibilidad (2 %, 1 de 56). Ninguno de los 6 pacientes tenía anticuerpos neutralizantes.

En un estudio con tratamiento con crisantaspasa administrada por vía IV (estudio 100EUSA12), 4 de los 30 (13,3 %) pacientes tratados con crisantaspasa desarrollaron anticuerpos contra la crisantaspasa. De estos 4 pacientes, 3 experimentaron una reacción de hipersensibilidad (10 %, 3 de 30). Ninguno de los 4 pacientes tenía anticuerpos neutralizantes.

Los análisis de inmunogenicidad dependen en gran medida de la sensibilidad y especificidad del análisis y pueden estar influidos por varios factores como la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de la recogida de muestras, la medicación concomitante y la enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de los anticuerpos contra la crisantaspasa con la incidencia de los anticuerpos contra otros medicamentos podría ser equívoca.

d) Población pediátrica

En comparación con los niños, la incidencia de toxicidad hepática, pancreática y de acontecimientos tromboembólicos venosos puede ser mayor en adolescentes y adultos jóvenes.

e) Otras poblaciones especiales

No se han identificado poblaciones de pacientes específicas en las que el perfil de seguridad sea diferente del definido anteriormente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9. Sobredosis

No hay antídoto conocido para la sobredosis de asparaginasa. No se dispone de datos sobre la eliminación (peritoneal o mediante hemodiálisis) del medicamento. La sobredosis de asparaginasa puede provocar intoxicación crónica, que se caracteriza por el deterioro de la función hepática o renal. A los pacientes que reciban accidentalmente una sobredosis de L-asparaginasa se les debe hacer un seguimiento riguroso y deben recibir algún tratamiento sintomático y de apoyo adecuado. En caso de sobredosis, debe suspenderse inmediatamente la administración de L-asparaginasa.

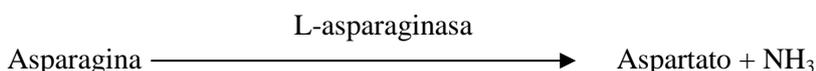
5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: otros agentes antineoplásicos, código ATC: L01XX02

Mecanismo de acción

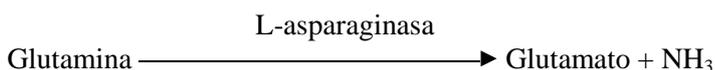
La L-asparaginasa cataliza la desaminación oxidativa de la asparagina a ácido aspártico con liberación de amoníaco. La reacción de bioquímica puede describirse esquemáticamente de la siguiente manera:



La asparagina está presente en la mayoría de las proteínas y en su ausencia se detiene la síntesis de proteínas, lo que inhibe la síntesis de ADN y ARN y, en consecuencia, interrumpe la proliferación celular.

Dado que las células linfoblásticas no muestran ninguna actividad de la sintetasa, estas dependen de la asparagina exógena. La actividad antitumoral de la L-asparaginasa es consecuencia de la reducción continua de la asparagina exógena.

También se ha observado que la L-asparaginasa, además de su actividad de L-asparaginasa, ejerce una importante actividad de glutaminasa. Cataliza la desaminación de la glutamina a ácido glutámico con liberación de amoníaco como sigue:



La glutamina puede dar lugar a una síntesis alternativa de asparagina y, por tanto, la reducción de glutamina puede complementar la reducción de asparagina. Sin embargo, el potencial exacto de esta actividad de glutaminasa sigue siendo desconocido.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La semivida de la crisantaspa tras la perfusión IV es de $6,4 \pm 0,5$ horas.

La semivida de la crisantaspa tras la inyección IM es aproximadamente de 16 horas.

La L-asparaginasa penetra a través del líquido cefalorraquídeo en un grado menor, y también se encuentra en la linfa.

Se ha demostrado que una mínima actividad sérica de asparaginasa $\geq 0,1$ U/ml se correlacionó con la reducción de asparaginasa (asparagina $< 0,4$ mcg/ml o $3 \mu\text{M}$) y con los niveles séricos que predicen la eficacia.

Estudio IM:

Las concentraciones mínimas séricas de crisantaspa se determinaron en 48 pacientes con LLA de entre 2 y 18 años inscritos en un estudio abierto y multicéntrico con un solo grupo sobre la seguridad y la farmacología clínica, AALL07P2. El criterio de valoración principal fue la determinación de la proporción de pacientes que alcanzaron un nivel mínimo de asparaginasa sérica igual o mayor que 0,1 U/ml.

Tras la administración intramuscular a dosis de $25\ 000$ U/m² durante el primer ciclo, la actividad sérica de la asparaginasa se mantuvo por encima de 0,1 U/ml a las 48 horas después de la dosis en el 92,5 % de los pacientes y al menos a 0,1 U/ml después de 72 horas en el 88,5 % de los pacientes.

Estudio IV:

La actividad mínima sérica de la asparaginasa se determinó en 24 pacientes con LLA de entre 1 y 17 años inscritos en un estudio farmacocinético abierto y multicéntrico con un solo grupo, 100EUSA12. El objetivo principal del estudio fue determinar la proporción de pacientes con niveles séricos mínimos de actividad de asparaginasa después de 2 días (niveles de las 48 horas obtenidos tras la quinta dosis) que fueran $\geq 0,1$ U/ml en las primeras 2 semanas de tratamiento con crisantaspa (tres veces por semana IV) en pacientes con LLA/LLB que habían desarrollado hipersensibilidad a la asparaginasa de *E. Coli* natural, la pegaspargasa o la calaspargasa pegol.

Tras la administración intravenosa durante 1 hora a una dosis de $25\ 000$ U/m² durante el primer ciclo, la actividad sérica de la asparaginasa se mantuvo $\geq 0,1$ U/ml a las 48 horas después de la dosis 5 (criterio de valoración principal) en el 83 % de los pacientes y $\geq 0,1$ U/ml 72 horas después de la dosis 6 (criterio de valoración secundario) en el 43 % de los pacientes.

Anticuerpos neutralizantes

Al igual que con otras preparaciones de L-asparaginasa, se ha notificado desarrollo de anticuerpos neutralizantes específicos con dosis repetidas, que está asociado a una reducción de la actividad de la L-asparaginasa.

Actividad en el líquido cefalorraquídeo

Después de la administración IM de 25 000 U/m² semanales de crisantaspa durante 16 semanas, los niveles de L-asparagina en el LCR fueron indetectables 3 días a partir de la última administración en 5 de 8 niños (62,5 %) y en 2 de 8 niños (25 %) después de la administración de la 5.^a y la 6.^a dosis durante el tratamiento de inducción reforzado.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad para la reproducción:

En estudios de toxicidad para la reproducción, se observó que la L-asparaginasa atraviesa la placenta en conejos. Se han observado efectos teratógenos en conejos, ratas y ratones a dosis clínicamente relevantes o inferiores. Se han detectado malformaciones de los pulmones, los riñones y el esqueleto (esпина bífida, expulsión abdominal, ausencia de cola) en conejos. El tratamiento de ratas y ratonas embarazadas produjo exencefalia y anomalías esqueléticas.

Fertilidad

No hay hallazgos relevantes en el desarrollo embrionario de ratas macho y hembra a dosis de hasta el 50 % de la dosis humana ajustadas para el área de superficie corporal total, que fue la dosis más alta probada en este estudio.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glucosa monohidrato
Cloruro de sodio
Hidróxido de sodio
Ácido acético

6.2. Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros. Ver la sección 4.5, Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. En consecuencia, no deben perfundirse otros medicamentos intravenosos a través de la misma vía intravenosa que la utilizada para administrar Erwinase.

6.3. Periodo de validez

Periodo de validez del producto envasado para su dispensación

3 años.

Periodo de validez tras la reconstitución para inyección

Se ha demostrado que la estabilidad química y física de la solución inyectable reconstituida es de 15 minutos en el recipiente original y de 4 horas en una jeringa de vidrio o polipropileno, si se almacena por debajo de 25 °C.

Desde el punto de vista microbiológico, la solución inyectable reconstituida debe usarse inmediatamente, salvo que el método de reconstitución descarte el riesgo de contaminación microbiana. Si no se usa inmediatamente, el usuario es responsable del tiempo y las condiciones de conservación.

Estabilidad del medicamento diluido para perfusión

Se ha demostrado que la estabilidad química y física durante el uso del medicamento diluido para perfusión es de 4 horas si se conserva por debajo de 25 °C en una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC). No se ha estudiado el periodo de validez con otros tipos de bolsas de perfusión.

Desde el punto de vista microbiológico, salvo que el método de reconstitución y la dilución excluyan el riesgo de contaminación microbiana, la solución para perfusión diluida debe usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, el usuario es responsable del tiempo y las condiciones de conservación.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Caja con 5 viales de 3 ml de capacidad nominal, hechos de cristal de tipo I neutro transparente, cerrados con tapones de caucho de bromobutilo de 13 mm para fármacos liofilizados y revestimientos de aluminio que contienen un sólido liofilizado blanco.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

El contenido de cada vial debe reconstituirse con 1 ml o 2 ml de solución salina (0,9 %) inyectable.

Cuando se reconstituye con 1 ml, la concentración resultante es de 10 000 U/ml. Cuando se reconstituye con 2 ml, la concentración resultante es de 5 000 U/ml.

Añada lentamente la solución salina (0,9 %) inyectable hacia la pared interior del vial, no la añada directamente encima ni dentro del polvo. Disuelva el contenido mezclándolo o haciéndolo girar con suavidad, manteniendo el vial en posición vertical. Evite que la solución entre en contacto con el tapón. Evite la formación de espuma por agitarlo demasiado o con fuerza.

La solución debe ser transparente, sin partículas visibles. Si se agita demasiado y se forma una espuma visible, pueden observarse unas partículas filiformes o cristalinas finas de agregados de proteínas. Si hay partículas o agregados de proteínas visibles, debe rechazarse la solución reconstituida.

La solución reconstituida debe administrarse dentro del plazo de 15 minutos desde la reconstitución. Si es inevitable que transcurran más de 15 minutos entre la reconstitución y la administración, la solución debe extraerse con una jeringuilla de vidrio o polipropileno aséptica en condiciones estériles. A continuación, la solución reconstituida se debe conservar por debajo de 25 °C y utilizarse dentro del plazo de 4 horas.

Para perfusión IV, se recomienda diluir nuevamente la solución reconstituida Erwinase en 100 ml de solución salina (0,9 %). Para facilitar la preparación, la solución Erwinase reconstituida puede transferirse directamente a la bolsa precargada con 100 ml de solución salina (0,9 %) para perfusión.

Se recomienda utilizar la solución para perfusión diluida inmediatamente después de la preparación. Si no se usa inmediatamente, la solución para perfusión diluida se puede almacenar en la bolsa de perfusión (ver sección 6.3).

Erwinase es un medicamento no citotóxico y no requiere las precauciones especiales necesarias para la manipulación de estos fármacos. No obstante, en la preparación o administración de Erwinase debe tenerse en cuenta el hecho de que puede ser sensibilizante.

Debe evitarse la inhalación del polvo o la solución. En caso de que entre en contacto con la piel o las membranas mucosas, especialmente con los ojos, deben enjuagarse con agua abundante durante al menos 15 minutos.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

86063

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 05/octubre/2021

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

03/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)