

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Oncaspar Injektionslösung

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

5 ml Injektionslösung enthalten Pegaspargase entsprechend 3750 I.E. L-Asparaginase.

(Eine I.E. L-Asparaginase ist als die Menge Enzym definiert, die benötigt wird, um bei pH 7,3 und 37 °C 1 µmol Ammoniak pro Minute freizusetzen.)

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Injektionslösung

**4. KLINISCHE ANGABEN****4.1 Anwendungsgebiete**

Oncaspar ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie zur Reduktion bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf „native“ L-Asparaginase angezeigt.

**4.2 Dosierung,****Art und Dauer der Anwendung**

Soweit nicht anders verordnet, gilt folgendes Dosierungsschema:

Die empfohlene Dosierung für Oncaspar ist 2500 I.E. (entsprechend 3,3 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 14 Tage.

Kinder mit einer Körperoberfläche ≥ 0,6 m<sup>2</sup> erhalten 2500 I.E. (entsprechend 3,3 ml Oncaspar)/m<sup>2</sup> Körperoberfläche alle 14 Tage.

Kinder mit einer Körperoberfläche < 0,6 m<sup>2</sup> erhalten 82,5 I.E. (entsprechend 0,1 ml Oncaspar)/kg Körpergewicht.

Als Bestandteil einer Kombinationstherapie kann Oncaspar entweder intravenös oder intramuskulär zur Einleitung, Konsolidierung oder Erhaltungstherapie gegeben werden.

Die bevorzugte Art der Anwendung ist die intramuskuläre Injektion, da im Vergleich zur intravenösen Injektion die Häufigkeit von Lebertoxizität, Koagulopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Nierenbeeinträchtigung geringer ist.

Die intravenöse Verabreichung von Oncaspar soll über einen Zeitraum von 1–2 Stunden in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Dextrose-Lösung zusammen mit einer bereits laufenden Infusion erfolgen.

Bei intramuskulärer Verabreichung von Oncaspar sollte das an einer Stelle injizierte Volumen bei Kindern maximal zwei Milliliter, bei Erwachsenen maximal drei Milliliter betragen. Sollen mehr als zwei Milliliter verabreicht werden, ist die Dosis auf mehrere Injektionsstellen zu verteilen.

Es wird empfohlen, dass Oncaspar in Kombinationsschemata nur von Ärzten angewendet wird, die die Wirkungen und Risiken des entsprechenden Schemas gut kennen.

Die alleinige Gabe von Oncaspar zur Induktion sollte nur in außergewöhnlichen Fällen erfolgen, nämlich dann, wenn eine Kombi-

nationstherapie mit Chemotherapeutika wie Vincristin, Methotrexat, Cytarabin, Daunorubicin oder Doxorubicin aufgrund von Toxizität oder anderer patientenspezifischer Faktoren nicht angezeigt ist.

Bei Eintritt der Remission muss eine geeignete Erhaltungstherapie begonnen werden. Oncaspar kann als Teil der Erhaltungstherapie eingesetzt werden.

**4.3 Gegenanzeigen**

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile (bei Patienten, die bereits früher schwere allergische Reaktionen, wie z. B. Urticaria, Bronchialspasmen, Hypotonie, Kehlkopfödem oder andere schwere Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Oncaspar gezeigt haben).
- Oncaspar ist bei Patienten mit Pankreatitis (auch in der Vorgeschichte) kontraindiziert.
- Oncaspar soll nicht angewendet werden bei Patienten, die im Zusammenhang mit einer früheren L-Asparaginase-Therapie akute hämorrhagische Reaktionen hatten.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung****Spezielle Vorsichtsmaßnahmen bei der Anwendung**

Angesichts der Unvorhersehbarkeit von unerwünschten Reaktionen soll Oncaspar nur von einer in der Anwendung von antineoplastischen Substanzen erfahrenen Person verabreicht werden.

Besonders bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die anderen Formen von L-Asparaginase können während der Therapie Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oncaspar, z. B. lebensbedrohende Anaphylaxie, auftreten. Eine Routinevorsichtsmaßnahme sollte darin bestehen, die Patienten eine Stunde unter Bereithaltung von Wiederbelebungsausrüstung und sonstigen Mitteln, die zur Behandlung einer Anaphylaxie erforderlich sind (Epinephrin, Sauerstoff, intravenöse Steroide etc.), zu beobachten.

Patienten, die Oncaspar erhalten, unterliegen einem höheren Risiko auf Blutungsstörungen als gewöhnlich, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln mit gerinnungshemmenden Eigenschaften wie Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel (siehe Wechselwirkungen). Oncaspar kann immunsuppressive Aktivität entwickeln. Daher besteht die Möglichkeit, dass der Einsatz des Arzneimittels bei Patienten Infektionen begünstigen kann.

Auf eine Kombinationstherapie, die Oncaspar einschließt, können eine schwere hepatische Toxizität und eine Toxizität am zentralen Nervensystem folgen.

Vorsicht ist geboten, wenn Oncaspar in Kombination mit anderen hepatotoxischen Wirkstoffen gegeben wird, besonders bei vorliegender Leberdysfunktion.

**Informationen für den Patienten**

Patienten sollten über mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oncaspar, einschließlich sofortiger Anaphylaxie, informiert werden. Patienten, die Oncaspar erhalten, unterliegen einem erhöhten Risiko auf Blutungsstörungen. Patienten sollten aufgeklärt werden, dass Oncaspar nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit erhöhtem Blutungsrisiko verabreicht werden sollte (siehe Wechselwirkungen).

**Laborkontrollen**

Die Erniedrigung der Anzahl zirkulierender Krebszellen im Blut (Lymphoblasten) ist oft recht ausgeprägt; in den ersten Tagen nach Therapiebeginn werden häufig normale oder zu niedrige Leukozytenwerte beobachtet. Dies kann mit einer ausgeprägten Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum einhergehen. Die Entwicklung einer Harnsäure-Nephropathie ist möglich. Als Kontrolle der therapeutischen Wirkung sollten die Konzentrationen der Blutkörperchen (peripheres Blutbild) und das Knochenmark des Patienten eng überwacht werden.

Enzymbestimmungen im Blut (Amylase im Serum) sollten häufig durchgeführt werden, um frühere Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse zu erkennen. Beim Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse ist die Behandlung abzubrechen und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Die Blutzuckerwerte sollten während der Behandlung mit Oncaspar wegen eines möglichen Anstiegs überwacht werden.

Sollte Oncaspar in Verbindung mit einer hepatotoxischen Chemotherapie angewendet werden, sollten die Patienten auf eine Leberdysfunktion hin überwacht werden.

Oncaspar kann sich auf eine Reihe von Serumproteinen auswirken. Daher sollten regelmäßig Fibrinogen, PT und PTT untersucht werden.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Die Verminderung von Serumprotein durch Oncaspar kann die Toxizität anderer an Protein gebundener Arzneimittel erhöhen.

Zusätzlich kann Oncaspar durch die Hemmung der Proteinsynthese und Zellteilung den Wirkungsmechanismus anderer Substanzen, wie z. B. Methotrexat, die die Zellteilung zur Entfaltung ihrer Wirkung benötigen, stören.

Oncaspar kann die enzymatische Entgiftung anderer Arzneimittel stören, insbesondere in der Leber.

Die Anwendung von Oncaspar kann zu schwankenden Koagulationsfaktoren führen. Dieses kann die Veranlagung zu Blutungen und/oder Thrombosen fördern.

Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika.

Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Vincristin kann dessen

Toxizität verstärken und erhöht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen.

Bei gleichzeitiger Gabe von Prednison und Pegaspargase kann eine Veränderung von Gerinnungsparametern (z. B. Fibrinogen- und ATIII-Senkung) verstärkt vorkommen.

Methotrexat und Cytarabin können unterschiedlich interferieren: Eine vorausgehende Applikation dieser Substanzen kann die Pegaspargase-Wirkung synergistisch steigern. Bei nachfolgender Applikation dieser Substanzen kann die Pegaspargase-Wirkung antagonistisch abgeschwächt werden.

Pegaspargase kann die Toxizität anderer Medikamente durch Beeinflussung der Leberfunktion erhöhen.

Bedingt durch die Gesamtsituation mit Berücksichtigung der meist durchgeführten Kombinationschemotherapie und der Grundkrankheit erhöht eine gleichzeitige Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen das Risiko für schwere Infektionen. Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen sollte daher frühestens 3 Monate nach Abschluss der gesamten antileukämischen Behandlung durchgeführt werden.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit Oncaspar nicht durchgeführt. Es ist daher nicht bekannt, ob Oncaspar bei schwangeren Frauen den Fötus schädigen oder die Reproduktionsfähigkeit beeinflussen kann. Jedoch führten Tierstudien mit dem Wirkstoff Asparaginase zu Fehlbildungen und embryonalen Wirkungen. Deshalb darf Oncaspar nicht während der Schwangerschaft angewendet werden.

Unter der Behandlung muss ein sicherer Empfängnischutz gewährleistet sein.

Es ist nicht bekannt, ob Oncaspar in die Muttermilch übertritt. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übertreten können und folglich das Risiko ernsthafter unerwünschter Reaktionen auf Oncaspar beim gestillten Säugling besteht, sollte entweder abgestillt oder das Arzneimittel abgesetzt werden, wobei die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen ist.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändern (Schläfrigkeit, Müdigkeit und Verwirrung), dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Neben immunologischen Reaktionen auf das zugeführte Fremdprotein kann eine Pegaspargase-Therapie zu Störungen in Organsystemen führen, die eine hohe Proteinsyntheseleistung aufweisen (insbesondere Leber und Pankreas). Da Pegaspargase meistens in der Kombinationstherapie zum Einsatz kommt, ist die Abgrenzung von

Nebenwirkungen anderer Medikamente oft schwierig.

Das Nebenwirkungsspektrum der Pegaspargase stimmt mit dem der Asparaginase weitgehend überein. Daher wurden aus Sicherheitsgründen auch Nebenwirkungen aufgeführt, die im Zusammenhang mit der Asparaginase-Anwendung auftraten, aber unter Pegaspargase bisher nicht beobachtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	(≥ 1/10)
Häufig	(≥ 1/100 bis < 1/10)
Gelegentlich	(≥ 1/1.000 bis < 1/100)
Selten	(≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten	(< 1/10.000)
Nicht bekannt	(Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle auf Seite 3

#### Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei der Therapie mit Pegaspargase können Infektionen auftreten. Eine Abgrenzung vom Einfluss der Grunderkrankung und der Begleitmedikation ist oftmals schwierig.

#### Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Pegaspargase kann eine milde bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Zelllinien betroffen sein können. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus im Allgemeinen nicht. Eine hämolytische Anämie wurde im Zusammenhang mit Pegaspargase in einzelnen Fällen beobachtet.

Durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese kann es zu Gerinnungsstörungen kommen, die sich sowohl als Blutungen als auch als disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) bzw. Thrombosen äußern können, wobei mit zunehmender Dauer nach Absetzen der Therapie das Thromboserisiko im Vordergrund zu stehen scheint.

Neben der Pegaspargase können jedoch auch die gleichzeitige Therapie mit anderen myelosuppressiven Medikamenten bzw. die Grunderkrankung selbst für diese Nebenwirkungen verantwortlich sein.

Etwa die Hälfte aller schweren Blutungen und Thrombosen betreffen cerebrale Gefäße und können z. B. zu einem Apoplex, Krampfanfällen, Kopfschmerzen oder Bewusstlosigkeit führen.

Ein erhöhtes Thromboserisiko wurde im Rahmen der ALL-BFM 95-Studie für Kinder beschrieben, die unter nativer Asparaginase Faktor V-Mutationen, APC-Resistenz bzw. verminderte Serum-Spiegel an Protein S, Antithrombin III oder Protein C aufwiesen. Bei diesen Patienten sollte nach Möglichkeit auf die Verwendung zentralvenöser Katheter verzichtet werden, da hierdurch das Risiko thromboembolischer Komplikationen weiter verstärkt werden kann. Im Rahmen der Induktionstherapie der ALL sollte nach Möglichkeit ein zentralvenöser Zugang erst nach Beendigung der Pegaspargase-Behandlung gelegt werden.

Die Störungen von Blutgerinnung und Fibrinolyse können sich laborchemisch z. B. als Abfall des Fibrinogens, des Faktor IX, des Faktor XI, des Antithrombin III, des Protein C und des Plasminogens als auch als Anstieg des von Willebrand-Faktors, des Plasminogenaktivator-1-Inhibitors, des Prothrombinfragment 1 und 2 und von Fibrinogenspaltprodukten (D-Dimere) manifestieren.

Thrombozytopenie oder Sepsis erhöhen das Blutungsrisiko.

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutgerinnungsprofils ist erforderlich. Fibrinogen kann als Parameter des pro- und antikoagulatorischen Systems angesehen werden. Wenn überhaupt, dann erscheint bei einem ausgeprägten Abfall von Fibrinogen oder ATIII eine gezielte Substitution denkbar. ATIII wird als Infusion verabreicht, Dosierung: 100 minus aktueller Wert in %  $\times$  kg KG. Fibrinogen wird als fresh frozen plasma (FFP) in der Dosierung 10–15 ml/kg KG verabreicht.

#### Erkrankungen des Immunsystems

Es können spezifische Antikörper gegen das Fremdprotein Pegaspargase gebildet werden, die einerseits gelegentlich zu klinischen Hypersensitivitätsreaktionen führen können und andererseits in der Lage sind, die Pegaspargase zu inaktivieren.

Allergische Reaktionen werden nach Verabreichung von Pegaspargase häufig im Therapieverlauf beobachtet und können sich als lokales Erythem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Schmerz an der Injektionsstelle, Fieber, Myalgie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall, bis hin zum anaphylaktischen Schock äußern.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hypersensitivitätsreaktionen steigt mit der Anzahl verabreichter Dosen, jedoch können in seltenen Fällen allergische Reaktionen bereits bei der ersten Pegaspargase-Applikation auftreten.

Bei einem Teil der Patienten können neutralisierende Antikörper gegen Pegaspargase auftreten, ohne dass eine klinische Hypersensitivitätssymptomatik beobachtet wird. Diese Antikörper können jedoch zu einer mehr oder weniger schnellen Inaktivierung und damit beschleunigten Elimination der Pegaspargase führen („silent inactivation“). Eine Messung des Asparaginase-Spiegels erscheint daher empfehlenswert (Einzelheiten siehe Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) oder alternativ Produktinformation medac Asparaginase-Aktivitäts-Test (MAAT)).

Eine vorhergehende intrakutane Testung schließt allergische Reaktionen nicht aus.

Beim Auftreten allergischer Symptome ist das Medikament sofort abzusetzen. Je nach Schwere des Krankheitsbildes ist als Gegenmaßnahme die Gabe von Antihistaminika, Cortison und eventuell kreislaufstabilisierenden Substanzen indiziert.

#### Endokrine Erkrankungen

Veränderungen der endokrinen Pankreasfunktion werden häufig beobachtet, und äußern sich vorwiegend in Form eines gestörten Glukosestoffwechsels. Sowohl diabetische Ketoazidosen als auch hyperosmolare Hyperglykämien sind beschrieben

Systemorganklasse	Häufigkeit
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>	<i>Nicht bekannt:</i> Infektionen
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>	<i>Häufig:</i> Milde bis moderate Myelosuppression aller drei Zelllinien; Gerinnungsstörungen durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese: Blutungen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) bzw. Thrombosen; bei cerebraler Manifestation Apoplex, Krampfanfälle, Kopfschmerzen oder Bewusstlosigkeit  <i>Sehr selten:</i> Hämolytische Anämie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>	<i>Häufig:</i> Allergische Reaktionen (lokales Erythem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Fieber, Myalgie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall, bis hin zum anaphylaktischen Schock)
<b>Endokrine Erkrankungen</b>	<i>Häufig:</i> Störungen der endokrinen Pankreasfunktion mit diabetischer Ketoazidose, hyperosmolarer Hyperglykämie  <i>Sehr selten:</i> Passagerer sekundärer Hypothyreoidismus, Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin, Hypoparathyreoidismus
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>	<i>Sehr häufig:</i> Veränderung der Lipidwerte im Blut (z. B. Cholesterinsenkung oder -erhöhung, Triglyceriderhöhung, Anstieg der VLDL-Fraktion und LDL-Senkung, erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität), meist ohne klinische Symptome; Anstieg des Harnstoffes im Blut durch prärenale Stoffwechselimbilanz  <i>Gelegentlich:</i> Erhöhte Harnsäurewerte im Blut (Hyperurikämie), Hyperammonämie
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	<i>Häufig:</i> ZNS-Funktionsstörungen in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzination, Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung); EEG-Veränderungen (verminderte Alphawellenaktivität, vermehrte Theta- und Deltawellenaktivität), evtl. durch Hyperammonämie  <i>Selten:</i> Krampfanfälle und schwere Bewusstseinsstörung, bis hin zum Koma, können auftreten. Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS)  <i>Sehr selten:</i> Feinschlägiger Tremor der Finger
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes</b>	<i>Sehr häufig:</i> Milde bis moderate gastrointestinale Reaktionen wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhö und Gewichtsverlust  <i>Häufig:</i> Akute Pankreatitis, Störungen der exokrinen Pankreasfunktion mit Diarrhö  <i>Gelegentlich:</i> Parotitis  <i>Selten:</i> Hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis  <i>Sehr selten:</i> Pseudozysten des Pankreas, letale Pankreatitiden, Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>	<i>Häufig:</i> Veränderungen der Leberparameter (z. B. Alkalische Phosphatase, Transaminasen im Serum, LDH, Bilirubin im Serum), fettige Veränderung der Leber, Hypoalbuminämie, die unter anderem zu Ödemen führen kann  <i>Selten:</i> Cholestase, Ikterus, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z. T. tödlichem Ausgang
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>	<i>Häufig:</i> Allergische Reaktionen der Haut  <i>Sehr selten:</i> Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
<b>Erkrankungen der Niere und Harnwege</b>	<i>Selten:</i> Akutes Nierenversagen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>	<i>Sehr häufig:</i> Schmerz an der Injektionsstelle, Ödeme <i>Häufig:</i> Fieber, Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, abdominale Schmerzen)  <i>Selten:</i> Lebensbedrohlich hohes Fieber (Hyperpyrexie)
<b>Untersuchungen</b>	<i>Häufig:</i> Anstieg der Amylase im Blut

Risikofaktoren für eine Hyperglykämie sind Alter > 10 Jahre, Übergewicht und das Down-Syndrom.

Unter Pegaspargase-Behandlung sind daher regelmäßige Urin- und Blutzuckerkontrollen angezeigt.

Vereinzelte ist es nach Asparaginase-Anwendung zu passagerem und sekundärem Hypothyreoidismus und Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin gekommen. Des Weiteren wurde über Hypoparathyreoidismus berichtet.

#### **Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen**

Eine Veränderung der Lipidwerte im Blut (z. B. Cholesterinsenkung oder -erhöhung, Triglyceriderhöhung, Anstieg der VLDL-Fraktion und LDL-Senkung, erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität) wurde beobachtet, die in den meisten Fällen ohne klinische Symptome verläuft und keine Therapieumstellung erfordert. Die Veränderungen könnten auch im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Glukokortikoidgabe stehen.

Bei stark erhöhten Werten (z. B. Triglyceride > 2000 mg/dl) sind aufgrund des erhöhten Pankreatitisrisikos engmaschige Kontrollen empfehlenswert.

Ein Anstieg des Harnstoffes im Blut kommt sehr häufig vor, ist dosisunabhängig und ist fast immer ein Ausdruck einer prärenal Stoffwechselimbilanz.

Es kann zu erhöhten Harnsäurewerten im Blut (Hyperurikämie) und zu Hyperammonämie kommen.

#### **Erkrankungen des Nervensystems**

Pegaspargase kann in einzelnen Fällen zu ZNS-Funktionsstörungen führen, die sich häufig in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzinationen, Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung) und selten in Form von Krampfanfällen und schwerer Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma äußern können. EEG-Veränderungen, die sich als verminderte Alphawellenaktivität und vermehrte Theta- und Deltawellenaktivität zeigen, können auftreten. Als mögliche Ursache sollte eine Hyperammonämie ausgeschlossen werden.

Sehr selten wurde ein feinschlägiger Tremor der Finger beschrieben.

Selten kann ein reversibles posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) auftreten. Dieses ist im MRT durch umkehrbare (wenige Tage bis hin zu Monaten) Schäden/Ödeme vor allem im posterioren Bereich des Gehirns gekennzeichnet. Symptome des RPLS sind im Wesentlichen Bluthochdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter seelischer Zustand sowie akute Sehstörungen.

Es wurde von Patienten berichtet, die ein RPLS unter Kombinationschemotherapie mit unter anderem L-Asparaginase entwickelten. Dabei ist unklar, ob RPLS durch L-Asparaginase, durch die Begleitmedikation oder zugrunde liegende Erkrankungen verursacht wurde.

RPLS wird symptomatisch behandelt. Im Vordergrund stehen hierbei eine antihypertensive Therapie und die Behandlung der Krampfanfälle mit Antiepileptika. Auch wird das Absetzen bzw. eine Dosisreduktion von

worden, die im Allgemeinen auf eine exogene Insulinzufuhr ansprechen.

Als Ursache hierfür wird einerseits eine verminderte Insulinsynthese als Folge der Pe-

gaspargase-bedingten Proteinsynthesehemmung, andererseits eine gestörte Insulinsekretion bzw. Reduzierung der Anzahl der Insulinrezeptoren diskutiert.



immunsupprimierenden Medikamenten empfohlen.

### Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln milde bis moderate gastrointestinale Reaktionen, wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhö und Gewichtsverlust.

Eine akute Pankreatitis kann häufig auftreten. In Einzelfällen wurde über die Bildung von Pseudozysten (mit bis zu vier Monaten Verzögerung nach der letzten Behandlung) berichtet. Daher sollten bis zu vier Monate nach Abschluss der Pegaspargase-Therapie geeignete Untersuchungen (z. B. Ultraschall) durchgeführt werden. Da die genaue Pathogenese unbekannt ist, können nur supportive Maßnahmen empfohlen werden.

Selten kommt es zu einer hämorrhagischen oder nekrotisierenden Pankreatitis. Ein Fall einer Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis ist bei Asparaginase-Behandlung beschrieben worden.

Über hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis mit tödlichem Verlauf ist in Einzelfällen berichtet worden.

In der Literatur sind Fallberichte einer Parotitis ohne Zusammenhang mit einer Pankreatitis beschrieben, die gelegentlich auftritt. Nach Absetzen von L-Asparaginase bildete sich diese innerhalb von Tagen zurück.

Durch Störungen der exokrinen Pankreasfunktion kann es zu einer Diarrhö kommen.

Während oder auch nach Beendigung der Pegaspargase-Therapie kann die Amylase im Serum ansteigen. In diesen Fällen sollte Pegaspargase nicht weiter verabreicht werden.

### Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberparameter sind sehr häufig. Eine dosisunabhängige Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und der Transaminasen im Serum, der LDH und des Bilirubins im Serum werden häufig beobachtet. Eine fettige Veränderung der Leber kann sehr häufig festgestellt werden.

Selten können Cholestase, Ikterus und Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z. T. tödlichem Ausgang auftreten.

Durch die beeinträchtigte Proteinsynthese kann es zu einem Absinken der Serum-Proteine kommen. Das Albumin im Serum sinkt dosisunabhängig unter der Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten. Offenbar ist die  $\alpha_2$ - und  $\beta$ -Fraktion am meisten betroffen, während die  $\alpha_1$ -Fraktion unverändert ist. Da das Albumin im Serum für die Bindung und die Transportfunktion von einigen Arzneistoffen wichtig ist, sollte der Serum-Spiegel des Albumins besonders bei der Anwendung von Kombinations-therapien beobachtet werden. Als Folge der Hypoalbuminämie können Ödeme auftreten.

### Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Allergische Reaktionen können sich an der Haut manifestieren. Es wurde ein Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) unter L-Asparaginase beschrieben.

### Erkrankungen der Niere und Harnwege

Über ein akutes Nierenversagen wurde in seltenen Fällen berichtet.

### Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

2–5 Stunden nach der Injektion tritt häufig Fieber auf, das meistens spontan abklingt. Häufig wurden Schmerzen (Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen und abdominale Schmerzen) im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen und Pankreatitis beobachtet. Selten wurde ein lebensbedrohlich hohes Fieber (Hyperpyrexie) beobachtet.

### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Ein klinisch-relevantes Antidot existiert nicht. Im Falle von anaphylaktischen Reaktionen muss sofort mit Antihistaminika, Epinephrin, Sauerstoff und intravenöser Steroidgabe behandelt werden.

Erfahrungen mit Überdosierungen liegen bisher nur bei drei Patienten vor, die alle 10000 I.E./m<sup>2</sup> Körperoberfläche Oncaspar als intravenöse Infusion erhielten.

Ein Patient entwickelte einen leichten Anstieg der Leberenzymwerte; der zweite Patient entwickelte 10 Minuten nach Beginn der Infusion einen Ausschlag, der durch Gabe eines Antihistaminikums und Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit kontrolliert wurde. Der dritte Patient zeigte keinerlei Nebenwirkungen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastika und immunmodulierende Mittel  
ATC-Code: L01XX24

Bei vielen Patienten mit akuter Leukämie, insbesondere lymphatischer, sind die malignen Zellen zum Überleben auf eine exogene Quelle von L-Asparagin angewiesen. Normale Zellen sind dagegen in der Lage, L-Asparagin zu synthetisieren und durch seinen raschen Entzug bei der Behandlung mit dem Enzym L-Asparaginase weniger betroffen. Dies ist ein einzigartiger Therapieansatz auf der Basis eines metabolischen Defekts in der L-Asparagin-Synthese bestimmter maligner Zellen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Erwachsenen mit Leukämie und Lymphomen waren die anfänglichen Plasmakonzentrationen von L-Asparaginase nach intravenöser Gabe proportional zur Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plas-

ma lag zwischen 315 und 588 Stunden (Mittel:  $t = 14,9$  Tage); sie schien von Dosierung, Einfach- oder Mehrfachgabe unbeeinflusst und war unabhängig von Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Nieren- und Leberfunktion, Diagnose und Schwere der Krankheit. Das Verteilungsvolumen war gleich dem geschätzten Plasmavolumen. Unmittelbar nach einer einstündigen intravenösen Infusion war Asparagin nicht mehr feststellbar, und L-Asparaginase konnte über mindestens 15 Tage nach der ersten Behandlung mit Oncaspar nachgewiesen werden. Im Urin konnte das Enzym nicht festgestellt werden.

Patienten mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie (ALL) erhielten eine einzelne intramuskuläre Injektion von Oncaspar (2500 I.E./m<sup>2</sup> Körperoberfläche) bzw. nativer Asparaginase aus *E. coli* (25000 I.E./m<sup>2</sup> Körperoberfläche) oder aus *Erwinia* (25000 I.E./m<sup>2</sup> Körperoberfläche). Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Oncaspar war statistisch signifikant länger (5,8 Tage) als die Plasmaeliminations-Halbwertszeiten der nativen Asparaginasen aus *E. coli* (1,4 Tage) und *Erwinia* (0,6 Tage). Es ergaben sich keine Unterschiede im Verteilungsvolumen der Arzneimittel. Auch der sofortige Zelltod leukämischer Zellen in vivo, bestimmt mittels Rhodamin-Fluoreszenz, war bei den drei L-Asparaginase-Zubereitungen gleich.

Mehrfach rückfällige ALL-Patienten wurden im Rahmen einer Induktionstherapie entweder mit Oncaspar oder mit nativer Asparaginase aus *E. coli* behandelt.

Oncaspar wurde in einer Dosis von 2500 I.E./m<sup>2</sup> Körperoberfläche intramuskulär am 1. Tag und 15. Tag der Induktion gegeben. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Oncaspar war bei nicht allergischen Patienten 4,5 Tage (AUC 8,9 I.E./ml/Tag), bei allergischen Patienten 2,3 Tage (AUC 5,8 I.E./ml/Tag).

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

### Akute Toxizität

Nur sehr hohe Dosen von Oncaspar als Einzeldosis intraperitoneal an Mäuse gegeben (25000–100000 I.E./kg Körpergewicht) verursachten den Tod von 12 % der Mäuse. Bei den gleichen Dosierungen wurde eine geringgradige Hepatotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen waren Körpergewichtsverlust, Piloerektion und verringerte Aktivität. Ein verringertes Milzgewicht könnte ein Anzeichen potentieller immunsuppressiver Eigenschaften des Arzneimittels sein.

### Toxizität bei wiederholter Gabe

Eine vierwöchige Studie an Ratten mit einer Dosis von 400 I.E./kg/Tag i.p. ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht.

Eine dreimonatige Studie von Oncaspar in einer Dosis von 500 I.E./kg i.v. oder i.m. an Mäusen ergab geringe hepatozelluläre Veränderungen.

Eine vorübergehend verringerte Körpergewichtszunahme und eine leichte zeitweise Verringerung der Gesamtleukozytenzahl wurden bei Hunden beobachtet, die intravenös oder intramuskulär mit 1200 I.E./kg

wöchentlich über 2 Wochen behandelt wurden. Zusätzlich trat bei einem von vier Hunden eine erhöhte SGPT-Aktivität auf.

#### Reproduktionstoxizität

Mit Oncaspar wurden keine Versuche zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Embryotoxizitätsstudien mit dem Wirkstoff Asparaginase haben bei Ratten, Mäusen und Kaninchen Hinweise auf ein teratogenes Potential ergeben. Es wurden multiple Fehlbildungen und embryonale Wirkungen bei Dosen im therapeutischen Bereich beobachtet. Untersuchungen zum Einfluss auf die Fertilität und die Peri-Postnatalentwicklung wurden nicht durchgeführt.

Es liegen keine Erfahrungen beim Menschen mit der Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit vor.

#### Kanzerogenität, Mutagenität, Beeinträchtigung der Fertilität

Langzeit-Kanzerogenitätsuntersuchungen oder Studien zur Wirkung auf die Fertilität an Tieren wurden mit Oncaspar nicht durchgeführt. Im Ames-Test mit *Salmonella typhimurium*-Stämmen erwies sich Oncaspar als nicht mutagen.

### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

#### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat 1H<sub>2</sub>O, Natriummonohydrogenphosphat 7H<sub>2</sub>O, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke

#### 6.2 Inkompatibilitäten

Bisher keine bekannt.

#### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

Nicht verwenden, falls die Lösung trüb ist oder sich ein Niederschlag gebildet hat.

Nicht anwenden, falls länger als 48 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt.

#### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C). Nicht einfrieren.

NICHT SCHÜTTELN!  
Restmenge verwerfen.

Das Arzneimittel darf nach Ablauf des auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung angegebenen Verfalldatums nicht mehr angewendet werden!

#### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Oncaspar ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche (Typ I Glas) mit 5 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung **N1** (deutsche Kennzeichnung) oder 1 Durchstechflasche (Typ I Glas) mit 5 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung (deutsch-englische Kennzeichnung) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

1 Flasche enthält 3750 I.E. Pegaspargase (entspr. 750 I.E./ml), in einer klaren, farblosen phosphatgepufferten Natriumchloridlösung, pH 7,3.

#### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann bei Berührung Reizungen hervorrufen. Die Lösung muss daher mit besonderer Vorsicht gehandhabt und verabreicht werden. Einatmen der Dämpfe sowie Berührung mit Haut und Schleimhaut, insbesondere den Augen, sind zu vermeiden. Im Falle eines Kontaktes ist mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

### 7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Deutschland GmbH  
Edisonstraße 2  
85716 Unterschleißheim  
Tel: 089/262077-011  
Fax: 089/262077-012  
E-Mail-Adresse: info.de@baxalta.com

### 8. ZULASSUNGSNUMMER

30204.00.00

### 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:  
07.11.1994

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 27.03.2001

### 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2015

### 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt