

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Asparaginase 5000 E medac
Asparaginase 10000 E medac

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

Wirkstoff: L-Asparaginase

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Durchstechflasche Asparaginase 5000 (10000) E medac mit 21,6–24,5 (43,2–49,0) mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält:

L-Asparaginase (E. C. 3.5.1.1) 83 (167) µkat, entsprechend 5000 (10000) E.

(Dabei setzt 1 E L-Asparaginase aus L-Asparagin in 1 Minute bei 37 °C 1 µmol Ammoniak frei.)

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Asparaginase 5000 (10000) E medac ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter angezeigt.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Um das Risiko einer möglichen IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion zu verringern, sollte der Patient vor Behandlungsbeginn und vor Wiederaufnahme einer Behandlung durch einen Prick-Test (1 Tropfen der gebrauchsfertigen Lösung mit einem sondenähnlichen Instrument auf die Volarseite des Unterarms bringen und mit einer sterilen Kanüle durch den Tropfen in die Epidermis einstechen. Blutungen vermeiden. Nach 3 Minuten Präparat-Tropfen abtupfen. Nach weiteren 20 Minuten Reaktion ablesen: bei Rötung und Quaddelbildung von einer Asparaginase-Therapie absehen) oder durch intrakutane Injektion (ansteigende Konzentrationen in entsprechender Verdünnung) vorgetestet werden.

In der Literatur sind sowohl durch Hauttestung erfassbare IgE-vermittelte allergische Reaktionen beschrieben, als auch IgG- und IgM-vermittelte Sensibilisierungen. Daher wird bei intravenöser Applikation die Gabe einer intravenösen Testdosis empfohlen (1000 E i.v. als Kurzinfusion 1 Stunde vor Behandlungsbeginn).

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die mittlere intravenöse Tagesdosis bei Kindern und Erwachsenen in der Monotherapie 200 E pro kg Körpergewicht (KG) bzw. 6000 E pro m² Körperoberfläche (KO). Sie kann je nach individuellen Gegebenheiten auf 1000 E pro kg KG und mehr erhöht werden. Höhere Einzeldosen (1500 E/kg KG bzw. 45000 E/m² KO und mehr) kommen insbesondere bei nicht täglicher, sondern zyklischer Applikation (z.B. 2 × wöchentlich) zur Anwendung. In diesem Dosierungsbereich ist die intravenöse Applikation zwingend notwendig.

Asparaginase 5000 (10000) E medac wird meist im Rahmen von Protokollen für die Kombinationschemotherapie mit anderen Zytostatika eingesetzt. Dabei gelten besondere Richtlinien für die Art der Applikation, die Höhe der Einzeldosierung und die Dauer der Behandlung.

Der mittlere Dosissbereich bei intramuskulärer Injektion beträgt 100 bis 400 E pro kg KG/Tag bzw. 3000–12000 E pro m² KO/Tag. Dabei sollten nicht mehr als 5000 E in 2 ml pro Injektionsort verabreicht werden. Wenn mehr als 5000 E pro Einzeldosis notwendig sind, müssen mehrere Injektionsorte gewählt werden.

Art der Anwendung:

Asparaginase 5000 (10000) E medac darf nur von erfahrenen Onkologen angewendet werden.

Als i.v. Dauertropfinfusion wird die berechnete Menge L-Asparaginase in 250–500 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5%iger Glucoselösung gelöst und über mehrere Stunden infundiert.

Zur Lösung des Pulvers werden 2,0 (4,0) ml Wasser für Injektionszwecke mit einer Injektionsspritze **vorsichtig gegen die Innenwand des Fläschchens gespritzt** (nicht direkt auf oder in das Pulver spritzen!). Das Auflösen des Inhalts erfolgt durch langsames Drehen (Schaumbildung durch Schütteln vermeiden!). Die gebrauchsfertige Lösung darf eine ange deutete Opaleszenz aufweisen.

Die gebrauchsfertige Lösung kann je nach Therapiechema ohne weitere Verdünnung auch intramuskulär injiziert werden.

Dauer der Anwendung:

L-Asparaginase sollte in der Mono- oder Kombinationstherapie bis zum Abschluss eines vollständigen Therapiezyklus angewendet werden. Treten Nebenwirkungen oder Organschäden auf, die eine Kontraindikation für L-Asparaginase darstellen, ist ein Therapieabbruch zu erwägen.

4.3 Gegenanzeigen

Patienten, die zum Therapiezeitpunkt eine Pankreatitis haben oder früher hatten, dürfen nicht mit L-Asparaginase behandelt werden, da nach Asparaginase-Applikation akute hämorrhagische Pankreatitiden beobachtet worden sind.

Patienten, die auf E.-coli-Asparaginase allergisch reagiert haben, dürfen nicht mit Asparaginase 5000 (10000) E medac (E.-coli-Asparaginase) behandelt werden.

Patienten im geschlechtsreifen Alter sollen während und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen bzw. Abstinenz einhalten.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden lebensbedrohlichen Situationen können unter Asparaginase-Therapie auftreten:

- Anaphylaxien
- hyperglykämische Zustände, die mit Insulin behandelt werden können sowie

- Gerinnungsveränderungen, bei denen zur Verminderung der Blutungsgefährdung eine Substitution mit Frischplasma erforderlich sein kann.

Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

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.

Nach Umstellung auf eine andere Asparaginase-Präparation kann eine Therapie in der überwiegenden Zahl der Fälle weitergeführt werden.

Beim Auftreten von Gerinnungsstörungen sind Maßnahmen, wie unter dem Abschnitt Nebenwirkungen (Gerinnungsstörungen) beschrieben, zu ergreifen.

Vor der Therapie sollten Elektrolyte, Nierenretentionswerte, Transaminasen, Blutzucker und Eiweiß bestimmt werden.

Nach Gabe von L-Asparaginase sind initial bis zur Normalisierung häufige Kontrollen des Blutbildes, der Elektrolyte, der harnpflichtigen Substanzen, des Blut-/Harnzuckers, der Gerinnung (APTT, TPZ, Antithrombin und D-Dimer), der Amylase und Lipase im Blut, der alkalischen Phosphatase, des Bilirubins, des Ammoniaks, der Triglyceride, des Cholesterin sowie ggf. von VLDL und LDL empfehlenswert.

Die Messung des Asparaginase-Spiegels erscheint sinnvoll, um eine Wirkungsverminderung oder Hypersensitivität durch eine „Silent Inactivation“ auszuschließen.

Weitere Untersuchungen sind je nach klinischem Verlauf durchzuführen.

Blutbildkontrollen und körperliche Untersuchung sollten im ersten Jahr nach Therapieende im Abstand von 4 Wochen, im 2. und 3. Jahr vierteljährlich und dann halbjährlich erfolgen.

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

Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Vincristin kann dessen Toxizität verstärken und erhöht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen.

Prednison

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

Methotrexat, Cytarabin

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

Allgemein

L-Asparaginase kann die Toxizität anderer Medikamente durch Beeinflussung der Leberfunktion erhöhen.

Antikoagulantien

Die Anwendung von L-Asparaginase 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.

Vakzinierung

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 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft und Stillzeit nicht anwenden!

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

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern, 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 Asparaginase-Therapie auch zu Störungen in Organsystemen führen, die eine hohe Proteinsyntheseleistung aufweisen (insbesondere Leber und Pankreas). Da L-Asparaginase meistens in der Kombinationstherapie zum Einsatz kommt, ist die Abgrenzung von Nebenwirkungen anderer Medikamente oft schwierig.

Häufigkeiten:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100 - < 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000 - < 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

1. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

L-Asparaginase kann häufig eine milde bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Zelllinien betroffen sein können. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus im Allgemeinen nicht. In Einzelfällen ist eine hämolytische Anämie aufgetreten.

Durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese kann es häufig zu Gerinnungsstörungen kommen, die sich sowohl als Blutungen als

Organsystem	Häufigkeit und Symptom
Untersuchungen	Häufig Anstieg der Amylase im Blut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Milde bis moderate Myelosuppression aller drei Zelllinien. Gerinnungsstörungen durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese: Blutungen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) bzw. Thrombosen; bei zerebraler Manifestation: Apoplex, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit. Sehr selten Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig ZNS-Funktionsstörungen in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzination, Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung); EEG-Veränderungen (verminderte Alphawellenaktivität, vermehrte Theta- und Deltawellenaktivität), evtl. durch Hyperammonämie Selten Krampfanfälle und schwere Bewusstseinsstörung, bis hin zum Koma, können auftreten. Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) Sehr selten Feinschlägiger Tremor der Finger
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig Milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhoe und Gewichtsverlust Häufig Akute Pankreatitis, Störungen der exokrinen Pankreasfunktion mit Diarrhoe Selten Hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis; Parotitis Sehr selten Pseudozysten des Pankreas, letale Pankreatitiden, Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Selten Akutes Nierenversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig Allergische Reaktionen der Haut Sehr selten Ein Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Endokrine Erkrankungen	Häufig Störungen der endokrinen Pankreasfunktion mit diabetischer Ketoazidose, hyperosmolarer Hyperglykämie Sehr selten Passagerer sekundärer Hypothyreoidismus, Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin, Hypoparathyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig 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, Gelegentlich Erhöhte Harnsäurewerte im Blut (Hyperurikämie), Hyperammonämie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt Infektionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig Schmerz an der Injektionsstelle, Ödeme Häufig Fieber, Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, abdominale Schmerzen) Sehr Selten Lebensbedrohliche Hyperpyrexie

Fortsetzung Tabelle auf Seite 3

Fortsetzung Tabelle

Organsystem	Häufigkeit und Symptom
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig Allergische Reaktionen wie lokales Erythem, Urtikaria, Atembeschwerden Häufig Anaphylaxie, Bronchospasmus
Leber- und Gallenerkrankungen	Sehr häufig Veränderungen der Leberparameter (wie Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen im Serum, des Ammoniak, der LDH und des Bilirubins im Serum), fettige Veränderung der Leber, Hypoalbuminämie, die unter anderem zu Ödemen führen kann Selten Cholestase, Ikterus, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z. T. tödlichem Ausgang

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 L-Asparaginase 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 zerebrale Gefäße und können z. B. zu einem Apoplex, Krampfanfällen oder Bewusstlosigkeit führen.

Ein erhöhtes Thromboserisiko wurde im Rahmen der ALL-BFM95-Studie für Kinder beschrieben, die Faktor-V-Mutationen, APC-Resistenz bzw. verminderte Serumspiegel 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 Asparaginase-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 % x kg KG. Fibrinogen wird als fresh frozen plasma (FFP) in der Dosierung 10–15 ml/kg KG verabreicht.

2. Erkrankungen des Nervensystems

L-Asparaginase kann zu ZNS-Funktionsstörungen führen, die sich häufig in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzination,

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 reversible (wenige Tage bis hin zu Monaten) Läsionen/Ödeme vor allem im posterioren Bereich des Gehirns gekennzeichnet. Symptome des RPLS sind im Wesentlichen Bluthochdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter mentaler Status sowie akute Sehstörungen (in der Hauptsache kortikale Blindheit oder homonyme Hemianopsie).

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 immunsupprimierenden Medikamenten empfohlen.

3. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig (etwa bei 50% der Patienten) werden milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhoe und Gewichtsverlust beobachtet.

Eine akute Pankreatitis kann häufig (in < 10% der Fälle) 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 Asparaginase-Therapie geeignete Untersuchungen (z. B. Ultraschall) durchge-

führt werden. Da die genaue Pathogenese unbekannt ist, können nur supportive Maßnahmen empfohlen werden.

Selten kommt es zu einer hämorrhagischen oder nekrotisierenden Pankreatitis. Über letale Verläufe ist in Einzelfällen berichtet worden.

Ein Fall einer Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis ist beschrieben worden.

In der Literatur sind zwei Fallberichte einer Parotitis ohne Zusammenhang mit einer Pankreatitis beschrieben. Nach Absetzen von L-Asparaginase bildete sich diese innerhalb von Tagen zurück. In einer Studie von Chan et al. 2002 entwickelten vier Kinder eine Parotitis nach Behandlung mit Asparaginase-haltigen Therapieprotokollen.

4. Erkrankungen der Niere und Harnwege

Während der Therapie mit L-Asparaginase-haltigen Regimen kann ein akutes Nierenversagen auftreten. Dabei ist unklar, ob L-Asparaginase, die Begleitmedikation oder die Grunderkrankung hierfür ursächlich sind.

5. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellfettgewebes

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

6. Endokrine Erkrankungen

Veränderungen der endokrinen Pankreasfunktion werden häufig beobachtet und äußern sich vorwiegend in Form eines gestörten Glukosemetabolismus. Sowohl diabetische Ketoazidosen als auch hyperosmolare Hyperglykämien sind beschrieben worden, die im Allgemeinen auf eine exogene Insulinzufuhr ansprechen.

Als Ursache hierfür wird einerseits eine verminderte Insulinsynthese als Folge der Asparaginase-bedingten Proteinsynthesehemmung, andererseits eine gestörte Insulinsekretion bzw. Reduzierung der Anzahl der Insulinrezeptoren diskutiert.

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

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

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

In Einzelfällen ist es zu passagerem und sekundärem Hypothyreoidismus und Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin gekommen. Des Weiteren wurde über Hypoparathyreoidismus berichtet.

7. Stoffwechselstörungen

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 fast immer ein Ausdruck einer prärenalen Stoffwechselimbilanz.

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

8. Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Während der Therapie mit L-Asparaginase-haltigen Regimen können Infektionen auftreten. Ob diese durch L-Asparaginase, die Grunderkrankung oder Begleitmedikation hervorgerufen werden, ist oftmals nicht zu differenzieren.

9. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

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

10. Erkrankungen des Immunsystems

Es werden sehr häufig spezifische Antikörper gegen das Fremdprotein L-Asparaginase gebildet, die einerseits zu klinischen allergischen Reaktionen führen können und andererseits in der Lage sind, die L-Asparaginase zu inaktivieren.

Allergische Reaktionen werden nach Verabreichung von L-Asparaginase sehr häufig (bei ca. 20–35 % der Patienten) im Therapieverlauf beobachtet und können sich als lokales Erythem, Urtikaria sowie Schmerz an der Injektionsstelle äußern. In bis zu 10 % können Anaphylaxie und Bronchospasmus auftreten.

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

Bei einem Teil der Patienten können neutralisierende Antikörper gegen L-Asparaginase auftreten, ohne dass klinische eine allergische Symptomatik beobachtet wird. Diese Antikörper können jedoch zu einer mehr oder weniger schnellen Inaktivierung und damit beschleunigten Elimination der L-Asparaginase 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 Lanvers, C. et al.; Anal. Biochem. 309: 117–126 (2002) und alternativ Produktinformation medac Asparaginase-Aktivitäts-Test (MAAT). Eine vorhergehende intrakutane Testung schließt anaphylaktische 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.

Nach Umstellung auf eine andere Asparaginase-Präparation kann eine Therapie in

der überwiegenden Zahl der Fälle weitergeführt werden.

11. Leber und Gallenerkrankungen

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

Durch die beeinträchtigte Proteinsynthese kann es zu einem Absinken der Serumproteine kommen. Das Albumin im Serum sinkt dosisunabhängig unter der Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten. Offenbar sind die α_2 - und β -Fraktion am meisten betroffen, während die α_1 -Fraktion unverändert ist. Da das Albumin im Serum für die Bindung und die Transportfunktion von einigen Arzneistoffen wichtig ist, sollte der Serumspiegel des Albumins besonders bei der Anwendung von Kombinationstherapien beobachtet werden. Als Folge der Hypoalbuminämie können Ödeme auftreten. Während oder auch nach Beendigung der Asparaginase-Therapie kann die Amylase im Blut ansteigen. In diesen Fällen sollte L-Asparaginase nicht weiter verabreicht werden.

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

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 anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Ein spezifisches Antidot existiert nicht. Die Behandlung erfolgt symptomatisch und supportiv.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere antineoplastische Mittel
ATC-Code: L01XX02

L-Asparaginase katalysiert die Hydrolyse von L-Asparagin zu L-Asparaginsäure und Ammoniak. Das Maximum der hemmenden Wirkung liegt in der postmitotischen G1-Phase.

Als Wirkungsmechanismus der L-Asparaginase ist die Senkung des Asparagin-Spiegels in den Tumorzellen zu betrachten. Durch die Asparaginase-Gabe wird die für die Tumorzellen essentielle Aminosäure L-Asparagin verstärkt zu L-Asparaginsäure und Ammoniak abgebaut. Durch den daraus resultierenden Asparagin-Mangel

kommt die Proteinsynthese in diesen Zellen zum Stillstand.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei multiplen täglichen Dosen kann es zur Akkumulation kommen, wobei die Plasmaspiegel länger als eine Woche nachweisbar sind.

Resorption

L-Asparaginase ist als Protein oral praktisch nicht resorbierbar.

Biologische Halbwertszeiten

Nach intravenöser Injektion werden Plasmaschaltwertszeiten von 14 bis 22 Stunden beobachtet.

Metabolismus/Elimination

L-Asparaginase geht in das retikulo-endotheliale System über und wird als Protein zu Aminosäuren und Peptiden abgebaut.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nicht bekannt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Keine.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Asparaginase 5000 E medac
OP mit 1 Durchstechflasche
OP mit 5 Durchstechflaschen
(deutsche Kennzeichnung)
OP mit 5 Durchstechflaschen
(deutsch-englische Kennzeichnung)

Asparaginase 10000 E medac
OP mit 1 Durchstechflasche
OP mit 5 Durchstechflaschen
(deutsche Kennzeichnung)
OP mit 5 Durchstechflaschen
(deutsch-englische Kennzeichnung)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nach Rekonstitution ist die gebrauchsfertige Lösung 6 Stunden haltbar. Sie ist nicht zur Mehrfachentnahme bestimmt. Nach Anbruch Rest verwerfen.

Dieses Arzneimittel soll nach Ablauf des Verfalldatums nicht mehr angewendet werden. Das Verfalldatum ist auf dem Behältnis und der äußeren Umhüllung angegeben.

7. INHABER DER ZULASSUNG

medac
Gesellschaft für klinische Spezial-
präparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Germany

Tel.: (0 41 03) 80 06-0
Fax.: (0 41 03) 80 06-100

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

8866.00.00/8866.01.00

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

04.03.1988/13.08.2004

10. STAND DER INFORMATION

03/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt