

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncaspar 750 E/ml Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung enthält 750 Einheiten (E)** Pegaspargase*.

Eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 3.750 Einheiten.

* Der Wirkstoff ist ein kovalentes Konjugat einer von *Escherichia coli* abgeleiteten L-Asparaginase mit Monomethoxypropylenglycol.

** Eine Einheit ist als die Menge Enzym definiert, die benötigt wird, um bei pH 7,3 und 37 °C 1 µmol Ammoniak pro Minute freizusetzen.

Die Stärke des Arzneimittels darf nicht mit der anderer pegylierter oder nicht pegylierter Proteine derselben Arzneimittelklasse verglichen werden. Weitere Informationen siehe Abschnitt 5.1.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions-/Infusionslösung.
Klare, farblos Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oncaspar ist als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren und bei Erwachsenen angezeigt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Es wird empfohlen, dass Oncaspar nur von Ärzten und anderem medizinischem Fachpersonal verschrieben und verabreicht wird, die mit der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln vertraut sind. Es sollte nur in einem Krankenhaus verabreicht werden, in dem angemessene Wiederbelebungsgesetze verfügbar sind.

Dosierung

Oncaspar wird normalerweise als Teil von Kombinationschemotherapieprotokollen zusammen mit anderen antineoplastischen Mitteln verwendet (siehe auch Abschnitt 4.5).

Kinder und Erwachsene ≤ 21 Jahre

Die empfohlene Dosis für Oncaspar bei Patienten mit einer Körperoberfläche von $\geq 0,6 \text{ m}^2$ und einem Alter ≤ 21 Jahren ist 2.500 E (entsprechend 3,3 ml Oncaspar)/ m^2 Körperoberfläche alle 14 Tage.

Kinder mit einer Körperoberfläche von $< 0,6 \text{ m}^2$ sollten 82,5 E (entsprechend 0,1 ml Oncaspar)/kg Körpergewicht alle 14 Tage erhalten.

Erwachsene > 21 Jahre

Sofern nicht anders verschrieben, beträgt die empfohlene Dosierung für Erwachsene im Alter > 21 Jahre 2.000 E/ m^2 alle 14 Tage.

Die Behandlung kann mithilfe der minimalen Asparaginase-Aktivität im Serum überwacht werden, die vor der nächsten Verabreichung von Oncaspar bestimmt wird. Erreichen die Werte der Asparaginase-Aktivität nicht den Sollwert, kann die Umstellung auf ein anderes Asparaginase-Mittel erwogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz

Pegaspargase ist ein Protein mit hohem Molekulargewicht und wird nicht über die Nieren ausgeschieden. Eine Änderung der Dosierung von Oncaspar bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nicht erforderlich.

Leberinsuffizienz

Bei Patienten mit Leberinsuffizienz ist keine Dosisänderung erforderlich.

Ältere Patienten

Über die Anwendung bei Patienten über 65 Jahren stehen nur begrenzt Daten zur Verfügung.

Art der Anwendung

Oncaspar kann entweder durch intramuskuläre Injektion oder intravenöse Infusion verabreicht werden.

Die bevorzugte Art der Anwendung bei kleineren Mengen von Oncaspar ist die intramuskuläre Injektion.

Bei intramuskulärer Injektion von Oncaspar sollte das an einer Stelle injizierte Volumen bei Kindern und Jugendlichen maximal 2 ml und bei Erwachsenen 3 ml betragen. Sollte ein größeres Volumen verabreicht werden, ist die Dosis auf mehrere Injektionsstellen zu verteilen.

Die intravenöse Infusion von Oncaspar erfolgt normalerweise über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke oder 5%iger Glucoselösung zusammen mit einer bereits laufenden Infusion.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Schwere Leberinsuffizienz (Bilirubin > 3 -fache obere Grenze des Normalbereichs (OGN); Transaminasen > 10 -fache OGN).

Schwere Thrombose bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Vorgeschichte.

Pankreatitis in der Vorgeschichte, einschließlich in Verbindung mit einer früheren Asparaginase-Therapie (siehe Abschnitt 4.4). Schwere hämorrhagische Ereignisse bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Vorgeschichte (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zum Ausschluss einer zu schnellen Abnahme der Asparaginase-Aktivität kann der Umfang der Asparaginase-Aktivität in Serum oder Plasma bestimmt werden.

Eine niedrige Asparaginase-Aktivität geht häufig mit dem Auftreten von Anti-Asparaginase-Antikörpern einher. In derartigen Fällen sollte die Umstellung auf ein anderes Asparaginase-Mittel erwogen werden. Zuerst ist der Rat eines Fachmanns einzuholen.

Während der Therapie können Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oncaspar, z.B. lebensbedrohliche Anaphylaxie, auftreten. Eine Routinevorsichtsmaßnahme sollte darin bestehen, die Patienten eine Stunde nach der Gabe unter Bereithaltung von Wiederbelebungsausrüstung und sonstigen Mitteln, die zur Behandlung einer Anaphylaxie erforderlich sind (Epinephrin, Sauerstoff, intravenöse Steroide etc.), zu beobachten. Bei Patienten mit schwerwiegende allergischen Reaktionen ist Oncaspar abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Je nach Schweregrad der Symptome ist die Verabreichung von Antihistaminika, Kortikosteroiden und möglicherweise kreislaufstabilisierenden Arzneimitteln als Gegenmaßnahme angezeigt.

Bei Patienten, die Oncaspar erhalten, können schwere thrombotische Ereignisse, wie Thrombose des Sinus sagittalis, auftreten. Bei Patienten mit schweren thrombotischen Ereignissen ist Oncaspar abzusetzen.

Bei Patienten, die Oncaspar erhalten, können eine erhöhte Prothrombinzeit (PT), eine erhöhte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und eine Hypofibrinogenämie auftreten. Die Gerinnungsparameter sollten zu Therapiebeginn und regelmäßig während und nach der Therapie überwacht werden, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln mit gerinnungshemmenden Eigenschaften, wie Acetylsalicylsäure und nichtsteroidalen entzündungshemmenden Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5). Eine regelmäßige Überwachung des Gerinnungsprofils ist erforderlich. Fibrinogen kann hierbei als Parameter des pro- und antikoagulatorischen Systems betrachtet werden. Bei einer deutlichen Fibrinogensenkung oder einem Antithrombin-III (ATIII)-Mangel ist eine gezielte Substitution (z.B. frisch gefrorenes Plasma) in Erwägung zu ziehen.

Oncaspar kann immunsuppressive Aktivität besitzen. Daher besteht die Möglichkeit, dass der Einsatz dieses Arzneimittels bei Patienten Infektionen begünstigen kann.

Auf eine Kombinationstherapie, die Oncaspar einschließt, können eine schwere hepatische Toxizität und eine Toxizität des zentralen Nervensystems folgen.

Vorsicht ist geboten, wenn Oncaspar in Kombination mit anderen hepatotoxischen Wirkstoffen gegeben wird, besonders bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leber. In diesem Falle sollten Patienten auf Leberfunktionsstörung überwacht werden.

Bei Symptomen einer Hyperammonämie (z.B. Übelkeit, Erbrechen, Lethargie, Gereizt-

Oncaspar 750 E/ml Injektions-/Infusionslösung

heit) sollten die Ammoniakspiegel eng überwacht werden.

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten ist nicht erwiesen. Wird eine Kombination aus Imatinib- und Asparaginase-Therapie erwogen, sollte vor der Entscheidung für einen Einsatz von Oncaspar in dieser Patientengruppe ein möglicherweise erhöhtes Risiko einer Lebertoxizität berücksichtigt werden.

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.

Es liegen Berichte über Pankreatitis als Nebenwirkung vor. Patienten sollten über die charakteristischen Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden, die, falls nicht behandelt, tödlich verlaufen kann: anhaltender Abdominalschmerz, der schwer sein und in den Rücken strahlen kann. Bei Verdacht auf Pankreatitis muss Oncaspar abgesetzt werden, bestätigt sich der Verdacht, darf die Oncaspar-Therapie nicht wieder aufgenommen werden. Daher sollten bis zu vier Monate nach Abschluss der Oncaspar-Therapie geeignete Untersuchungen (z. B. Ultraschall) durchgeführt werden. Da die genaue Pathogenese unbekannt ist, können nur supportive Maßnahmen empfohlen werden. Störungen der exokrinen Pankreasfunktion können zu Diarrhö führen.

Enzymbestimmungen im Blut (Amylase im Serum) sollten häufig durchgeführt werden, um frühe Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse zu erkennen.

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

Die Blut- und Urinzuckerwerte sollten während der Behandlung mit Oncaspar wegen eines möglichen Anstiegs überwacht werden.

Während der Behandlung und über mindestens 6 Monate nach Absetzen von Oncaspar muss ein sicherer Empfängnischutz gewährleistet sein. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen den Wirkstoffen eines oralen Verhütungsmittels und Pegaspargase nicht ausgeschlossen werden kann, gelten orale Kontrazeptiva in einer solchen klinischen Situation als nicht ausreichend sicher (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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.

Methotrexat und Cytarabin können unterschiedlich interferieren: Eine vorausgehende Gabe dieser Substanzen kann die Wirkung von Oncaspar synergistisch steigern. Bei nacheinander erfolgender Gabe dieser Substanzen kann die Wirkung von Oncaspar antagonistisch abgeschwächt werden.

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.

Bei gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden (z. B. Prednison) und Oncaspar kann eine Veränderung von Gerinnungsparametern (z. B. Fibrinogensenkung und Antithrombin-III (ATIII)-Mangel) verstärkt vorkommen.

Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Vincristin kann die Toxizität von Oncaspar verstärken und erhöht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen. Aus diesem Grund muss die Vincristin-Gabe rechtzeitig vor Verabreichung von Oncaspar stattfinden, um eine Toxizität auf ein Minimum zu beschränken.

Eine indirekte Wechselwirkung zwischen Pegaspargase und oralen Kontrazeptiva kann aufgrund der Lebertoxizität von Pegaspargase und der sich daraus ergebenden möglichen Störung der hepatischen Clearance oraler Kontrazeptiva nicht ausgeschlossen werden. Demzufolge ist die Kombination von Oncaspar und oraler Kontrazeption nicht empfehlenswert. Stattdessen sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine andere Form der Verhütung wählen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Bedingt durch die immunsuppressive Wirkung von Oncaspar und der Gesamtsituation mit Berücksichtigung der meist durchgeführten Kombinationschemotherapie sowie der Grundkrankheit erhöht eine gleichzeitige Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen das Risiko für schwere Infektionen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen sollte daher frühestens 3 Monate nach Abschluss der gesamten antileukämischen Behandlung durchgeführt werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung und über mindestens 6 Monate nach Absetzen von Oncaspar müssen Männer und Frauen eine sichere Verhütungsmethode verwenden. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen

den Wirkstoffen eines oralen Verhütungsmittels und Pegaspargase nicht ausgeschlossen werden kann, gelten orale Kontrazeptiva in einer solchen klinischen Situation als nicht ausreichend sicher. Stattdessen sollten gebärfähige Frauen eine andere Form der Verhütung wählen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Schwangerschaft

Bislang liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von L-Asparaginase und keine Erfahrungen mit der Anwendung von Oncaspar bei schwangeren Frauen vor. Reproduktionsstudien an Tieren mit Pegaspargase wurden nicht durchgeführt, tierexperimentelle Studien mit L-Asparaginase haben jedoch Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Aus diesem Grund und aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften sollte Oncaspar während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dass eine Behandlung mit Pegaspargase aufgrund des klinischen Zustands der Frau erforderlich ist.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pegaspargase in die Muttermilch übergeht. Aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften kann ein Risiko für gestillte Neugeborene/Säuglinge nicht ausgeschlossen werden. Als Vorsichtsmaßnahme soll das Stillen während der Behandlung mit Oncaspar unterbrochen und erst nach Absetzen von Oncaspar wieder aufgenommen werden.

Fertilität

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Pegaspargase auf die Fertilität durchgeführt.

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

Oncaspar kann großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben, da es das Reaktionsvermögen verändern kann. Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen Verwirrung, Schläfrigkeit oder andere Nebenwirkungen auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen setzen sich zusammen aus einer Kombination von Nebenwirkungen bei ALL-Patienten aus klinischen Studien und aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Oncaspar. Die Sicherheitsanalysen wurden unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen in den klinischen Studien 1 [CCG-1962] und 2 [AALL07P4] durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Darüber hinaus wurden hierbei die Berichte nach Markteinführung von Oncaspar, einschließlich spontaner Berichte, sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus klinischen Studien berücksichtigt.

Insgesamt gesehen war die häufigste als CTC-Grad 2 oder höher gemeldete Neben-

wirkung im Bereich $\geq 20\%$ Überempfindlichkeit, einschließlich anaphylaktischer Reaktion, febrile Neutropenie, Anämie, Hyperglykämie, verminderte Thrombozytenzahl, verminderte Neutrophilenzahl und erhöhtes Bilirubin im Blut.

Tabellarische Aufstellung von Nebenwirkungen

Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 1 angegeben.

Die Häufigkeit der Nebenwirkungen ist gemäß folgender Konvention definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe neben stehende Tabelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Oncaspar kann eine milde bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Blutzelllinien betroffen sein können. Etwa die Hälfte aller schweren Blutungen und Thrombosen betreffen zerebrale Gefäße und können z. B. zu einem Schlaganfall, Krampfanfällen, Kopfschmerzen oder Verlust des Bewusstseins führen.

Erkrankungen des Nervensystems

Oncaspar kann zu ZNS-Funktionsstörungen führen, die sich in Form von Krampfanfällen und weniger häufig Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung) äußern können.

Selten kann reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) auftreten. In sehr seltenen Fällen wurde über einen milden Tremor der Finger berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

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 (bis zu vier Monate nach der letzten Behandlung) berichtet.

Selten kommt es zu einer hämorrhagischen oder nekrotisierenden Pankreatitis. Ein Fall einer Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis ist bei L-Asparaginase-Behandlung beschrieben worden. Über hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis mit tödlichem Verlauf ist in Einzelfällen berichtet worden.

Während oder auch nach Beendigung der Oncaspar-Therapie kann die Amylase im Serum ansteigen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

In seltenen Fällen kann sich während einer Behandlung mit L-Asparaginase ein akutes Nierenversagen entwickeln.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Allergische Reaktionen können sich an der Haut manifestieren. Es wurde ein Fall von

Tabelle 1: Nebenwirkungen, die während einer Oncaspar-Therapie gemeldet wurden

Standardisierte MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Häufig: Infektionen, Sepsis
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig: Febrile Neutropenie, Anämie, Thrombose
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig: Überempfindlichkeit, Urtikaria, Ausschlag, anaphylaktische Reaktionen
Endokrine Erkrankungen	Sehr häufig: Hyperglykämie
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig: Hypertriglyzeridämie, Hyperlipidämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Konvulsion, periphere motorische Neuropathie, Synkope
Gefäßerkrankungen	Häufig: Thrombose
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Pankreatitis, Durchfall, Bauchschmerzen Häufig: Erbrechen, Stomatitis
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Schmerz in den Extremitäten
Untersuchungen	Häufig: Erhöhte Amylase, erhöhte Alaninaminotransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut, verminderte Neutrophilenzahl, verminderte Thrombozytenzahl, Verlängerte aktivierte partielle Thromboplastinzeit

toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) unter L-Asparaginase beschrieben.

Endokrine Erkrankungen

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

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Eine Veränderung der Lipidwerte im Serum wurde sehr häufig beobachtet, die in den meisten Fällen ohne klinische Symptome verläuft.

Ein Anstieg des Harnstoffes im Serum kommt regelmäßig vor, ist dosisunabhängig und ist fast immer ein Ausdruck einer prärenalen Stoffwechselimbalance.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Nach der Injektion kann Fieber auftreten, das meistens spontan abklingt.

Erkrankungen des Immunsystems

Es wurden spezifische Antikörper gegen Pegaspargase nachgewiesen; diese wurden gelegentlich mit Hypersensitivitätsreaktionen in Verbindung gebracht. Außerdem wurden neutralisierende, die klinische Wirksamkeit senkende Antikörper festgestellt.

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberparameter sind sehr häufig. Eine dosisunabhängige Erhöhung der Transaminasen im Serum und des Bilirubins im Serum wird häufig beobachtet.

Eine Fettleber kann sehr häufig festgestellt werden. Selten können Cholestase, Ikterus und Leberzellnekrosen und Leberversagen mit tödlichem Ausgang auftreten.

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.

Die Art der Nebenwirkungen unter Oncaspar ist im Großen und Ganzen identisch mit dem von nativer, nicht pegylierter L-Asparaginase (z. B. nativer *E.-coli*-Asparaginase).

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 liegen Berichte über Einzelfälle einer Überdosierung von Oncaspar aufgrund von unbeabsichtigten Fehlern vor. Nach einer Überdosierung wurde ein Anstieg der Leberenzymwerte, Ausschlag und Hyperbilirubinämie beobachtet. Eine bestimmte pharmakologische Behandlung existiert nicht. Im Falle einer Überdosierung müssen Patienten sorgfältig auf Zeichen und Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden, die angemessen symptomatisch oder supportiv zu behandeln sind.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische und immunmodulierende Mittel, andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX24

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von L-Asparaginase ist die enzymatische Spaltung der Aminosäure L-Asparagin in Asparaginsäure und Ammoniak. L-Asparagin-Mangel im Blutserum führt zu einer Hemmung der Proteinsynthese, der DNA- und der RNA-Synthese, insbesondere in Leukämiezellen, die nicht in der Lage sind, L-Asparagin selbst zu synthetisieren, was zur Apoptose führt.

Normale Zellen sind dagegen in der Lage, L-Asparagin zu synthetisieren und durch den raschen Entzug während der Behandlung mit dem Enzym L-Asparaginase weniger betroffen. Die Pegylierung hat keinen Einfluss auf die enzymatischen Eigenschaften von L-Asparaginase, sondern beeinflusst die Pharmakokinetik und die Immunogenität des Enzyms.

Pharmakodynamische Wirkungen

Die antileukämische Wirkung von L-Asparaginase steht mit einer anhaltenden Depletion von L-Asparagin in Verbindung. In Studie 1 wurde die Pharmakodynamik bei 57 neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit Standardrisiko-ALL beurteilt, die drei Dosen Oncaspar (2.500 Einheiten/m²) intramuskulär erhielten, jeweils eine in der Induktionsphase und während zwei Behandlungsphasen mit später Intensivierung. Die pharmakodynamische Aktivität wurde anhand von seriellen Messungen von Asparagin in Serum (n = 57) und Liquor (CSF) (n = 50) beurteilt.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

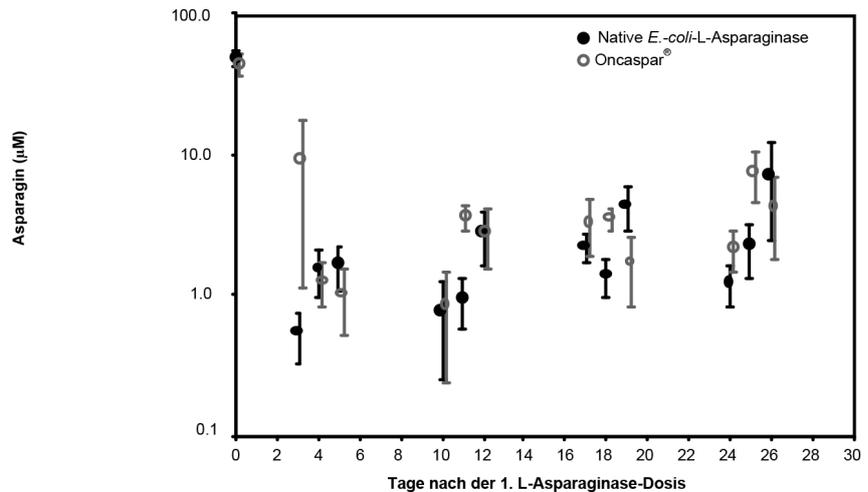
Die Wirksamkeit und Sicherheit von Oncaspar wurde anhand von zwei klinischen Studien mit Oncaspar als First-Line-Behandlung für ALL beurteilt: Studie 1 mit Patienten mit Standardrisiko-ALL und Studie 2 mit Patienten mit Hochrisiko-ALL.

Bei rezidivierenden/refraktörischen hämatologischen Erkrankungen basierte die Wirksamkeit von Oncaspar auf einem Pool von 94 Patienten mit ALL-Diagnose und einer Vorgeschichte mit klinischen allergischen Reaktionen auf native *E.-coli*-L-Asparaginase aus 6 offenen Studien [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 und ASP-001C/003C].

Klinische Studien mit First-Line (nicht überempfindliche Population)-ALL

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oncaspar wurde in einer offenen, multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie (Studie 1) beurteilt. In dieser Studie wurden 118 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 9 Jahren mit bisher unbehandelter Standardrisiko-ALL im Rahmen einer Kombinationstherapie 1:1 in Oncaspar oder native *E.-coli*-L-Asparaginase randomisiert. Oncaspar wurde an Tag 3 der 4-wöchigen Induktionsphase und an Tag 3 jeder der beiden 8-wöchigen Phasen mit später Intensivierung in einer Dosis von 2.500 Einheiten/m²

Abb. 1: Mittleres (±Standardfehler) Serum-Asparagin während der Induktionsphase von Studie 1



Hinweis: Oncaspar (2.500 Einheiten/m², intramuskulär) wurde am Tag 3 der 4-wöchigen Induktionsphase verabreicht. Native *E.-coli*-L-Asparaginase (6.000 Einheiten/m², intramuskulär) wurde 3-mal wöchentlich insgesamt 9-mal während der Induktionsphase verabreicht.

intramuskulär verabreicht. Native *E.-coli*-L-Asparaginase wurde dreimal wöchentlich insgesamt 9-mal während der Induktionsphase und 6-mal während jeder Phase mit später Intensivierung in einer Dosis von 6.000 Einheiten/m² intramuskulär verabreicht.

Die Bestimmung der Wirksamkeit basierte primär auf dem Nachweis einer ähnlichen Asparagin-Verarmung (Umfang und Dauer) in den Armen unter Oncaspar und nativer *E.-coli*-L-Asparaginase. Das im Prüfplan vorgegebene Ziel war eine Asparagin-Verarmung auf einen Serumspiegel von ≤ 1 µM. Der Anteil an Patienten mit dieser Verarmung in den beiden Studienarmen war während der drei Behandlungsphasen an im Prüfplan vorgegebenen Zeitpunkten ähnlich.

In allen Behandlungsphasen sank der Asparagin-Serumspiegel innerhalb von 4 Tagen nach der ersten Asparaginase-Dosierung der Phase und blieb sowohl im Oncaspar-Arm als auch im Arm unter nativer *E.-coli*-L-Asparaginase etwa 3 Wochen lang niedrig. Die Asparagin-Serumspiegel während der Induktionsphase sind in Abb. 1 dargestellt. Das Muster der Serum-Asparagin-Verarmung in den beiden Phasen mit später Intensivierung ähnelt dem Muster der Serum-Asparagin-Verarmung in der Induktionsphase.

Siehe Abbildung 1

In der Induktionsphase wurde bei 50 Patienten der Asparagin-Liquorspiegel bestimmt. Liquor-Asparagin ging von einer mittleren Konzentration vor der Behandlung von 3,1 µM auf 1,7 µM an Tag 4 ± 1 und 1,5 µM an Tag 25 ± 1 nach der Verabreichung von Oncaspar zurück. Diese Ergebnisse ähnelten denjenigen, die im Behandlungsarm unter nativer *E.-coli*-L-Asparaginase beobachtet wurden.

Das ereignisfreie Überleben (Event-Free Survival, EFS) in den Armen unter Oncaspar und nativer *E.-coli*-L-Asparaginase ist in Tabelle 2 zusammengefasst. Das Studiendesign von Studie 1 sah keine Beurteilung der Unterschiede der EFS-Raten vor.

Siehe Tabelle 2

Die häufigsten Nebenwirkungen in Studie 1 waren Infektionen, darunter zwei lebensbedrohliche Infektionen (1 Patient in jedem Arm). Generell waren Inzidenz und Art der Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 in den beiden Behandlungsgruppen ähnlich. Zwei Patienten im Oncaspar-Arm zeigten allergische Reaktionen während der ersten späten Intensivierung (Delayed Intensification, DI) (allergische Reaktionen mit Schweregrad 1 und Nesselausschlag mit Schweregrad 3).

Tabelle 2: EFS-Rate nach 3, 5 und 7 Jahren (Studie 1)

	Oncaspar	Native <i>E.-coli</i> -L-Asparaginase
EFS-Rate nach 3 Jahren, % (95%-KI)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
EFS-Rate nach 5 Jahren, % (95%-KI)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
EFS-Rate nach 7 Jahren, % (95%-KI)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Mit neu diagnostizierten Patienten im Alter von 1 bis 30 Jahren mit B-Vorläufer-ALL mit Hochrisikomerkmale wurde eine Pilotstudie durchgeführt (Studie 2). In dieser kontrollierten, randomisierten Studie wurde Oncaspar mit einem anderen pegylierten Asparaginase-Mittel in Kombination mit einer Polychemotherapie mit mehreren Zytostatika als First-Line-Behandlung angewendet. Leukozytenkriterien waren: a) Alter 1–10 Jahre: Leukozyten $\geq 50.000/\mu\text{l}$; b) Alter 10–30 Jahre: alle Leukozyten; c) vorhergehende Steroidtherapie: alle Leukozyten. Patienten mit zurückliegender zytotoxischer Chemotherapie mit Ausnahme von Steroiden und intrathekalem Cytarabin waren nicht geeignet. Insgesamt wurden 166 Patienten in diese Studie aufgenommen; 54 Patienten wurden in die Behandlungsgruppe mit 2.500 E/m² Oncaspar und 111 Patienten in die Gruppe mit einem anderen pegylierten Asparaginase-Mittel randomisiert. Oncaspar wurde in der Induktionsphase, der Konsolidierungsphase, der DI und in den dazwischenliegenden Erhaltungsphasen in einer Dosis von 2.500 Einheiten/m² an Patienten mit Hochrisiko-ALL unter intensiver Berlin-Frankfurt-Münster-Therapie verabreicht. Nach drei Jahren betrug EFS und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) im Oncaspar-Behandlungsarm 85,1% [95%-KI: 72–92%] bzw. 92,4% [95%-KI: 81–97%]. Insgesamt gesehen betrug in der Oncaspar-Gruppe die Häufigkeit von Überempfindlichkeit jeden Schweregrades 9,8%, von anaphylaktischen Reaktionen 19,6% und Pankreatitis 5,9%. Die Häufigkeit von febriler Neutropenie mit Schweregrad 3 oder höher betrug 37,9%.

ALL-Patienten mit Überempfindlichkeit gegen native *E.-coli*-L-Asparaginase

Oncaspar wurde in sechs offenen Studien mit Patienten mit rezidivierenden/refraktörischen hämatologischen Erkrankungen untersucht. In diesen Studien wurden insgesamt 94 Patienten mit ALL-Diagnose und einer Vorgeschichte mit klinischen allergischen Reaktionen auf native *E.-coli*-L-Asparaginase mit Oncaspar behandelt. Ein Patient erhielt Oncaspar in einer Dosis von 250 und 500 Einheiten/m² intravenös. Den übrigen Patienten wurden 2.000 oder 2.500 E/m² intramuskulär oder intravenös verabreicht. Patienten erhielten Oncaspar als einzigen Wirkstoff oder in Kombination mit einer Polychemotherapie. Insgesamt gesehen wurde auf der Grundlage der Analyse von fünf Studien mit insgesamt 65 ALL-Patienten und unter Verwendung der höchsten therapeutischen Ansprechrate während der gesamten Studie eine vollständige Remission bei 30 Patienten (46%), eine Teilremission bei 7 Patienten (11%) und eine hämatologische Verbesserung bei 1 Patient (2%) beobachtet. In der zweiten Studie mit 29 allergischen ALL-Patienten unter Oncaspar wurde das Ansprechen von 11 Patienten in der Induktionsphase beurteilt. Bei 3 dieser Patienten wurde eine vollständige Remission (27%) erreicht, bei 1 Patienten eine Teilremission (9%), bei 1 Patienten eine hämatologische Verbesserung (9%) und bei 2 Patienten eine therapeutische Wirksamkeit (18%). Die therapeutische Wirksamkeit wurde de-

finiert als eine klinische Verbesserung, die nicht die Kriterien für andere günstige Outcomes erfüllte. Während der Erhaltungsphase wurden 19 Patienten beurteilt, wobei bei 17 Patienten eine vollständige Remission erzielt wurde (89%) und bei 1 Patienten eine therapeutische Wirksamkeit (5%).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Beurteilungen von Oncaspar beruhen auf einem Enzymtest zur Bestimmung der Asparaginaseaktivität.

Bei Erwachsenen mit Leukämie war die anfängliche Enzymaktivität nach intravenöser Gabe von Oncaspar proportional zur Dosis. Die Eliminationshalbwertszeit aus dem Plasma lag zwischen 1 und 6 Tagen; sie schien von der Dosierung unbeeinflusst.

Sie war auch unabhängig von Alter, Geschlecht, Körperoberfläche, Nieren- und Leberfunktion, Diagnose und Schwere der Krankheit. Die terminale Halbwertszeit war jedoch bei allergischen Patienten kürzer als bei nicht allergischen Patienten und kann aufgrund der Bildung hoher Antikörperkonzentrationen gegen das Arzneimittel herabgesetzt sein.

Das Verteilungsvolumen war im Bereich des geschätzten Plasmavolumens. Nach einer einstündigen intravenösen Infusion konnte Asparaginase-Aktivität über mindestens 15 Tage nach der ersten Behandlung mit Oncaspar festgestellt werden.

Patienten mit neu diagnostizierter ALL erhielten eine einzelne intramuskuläre Injektion von Oncaspar (2.500 E/m² Körperoberfläche) bzw. native Asparaginase aus *E. coli* (25.000 E/m² Körperoberfläche) oder aus *Erwinia* (25.000 E/m² Körperoberfläche). Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Oncaspar war statistisch signifikant länger (5,7 Tage) als die Plasmaeliminations-Halbwertszeiten der nativen Asparaginase aus *E. coli* (1,3 Tage) und *Erwinia* (0,65 Tage). 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 2.500 E/m² Körperoberfläche intramuskulär am 1. Tag und 15. Tag der Induktion gegeben. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Oncaspar war bei nicht allergischen Patienten 8 Tage (AUC 10,35 E/ml/Tag), bei allergischen Patienten 2,7 Tage (AUC 3,52 E/ml/Tag).

Pegaspargase ist ein Protein mit hohem Molekulargewicht und wird nicht über die Nieren ausgeschieden. Eine Änderung der Pharmakokinetik von Oncaspar bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist nicht zu erwarten.

Da die proteolytischen Enzyme für die Stoffwechselung von Oncaspar überall im Gewebe vorkommen, ist die genaue Rolle der Leber unbekannt: Eine herabgesetzte Leberfunktion führt jedoch voraussichtlich nicht zum Auftreten klinisch relevanter Probleme unter Oncaspar.

Über die Anwendung bei älteren Menschen stehen keine Daten zur Verfügung.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Akute Toxizität

Nur sehr hohe Dosen von Pegaspargase als Einzeldosis (25.000–100.000 E/kg Körpergewicht) intraperitoneal an Mäuse gegeben verursachten den Tod von 14% der behandelten Mäuse. Bei den gleichen Dosierungen wurde eine geringgradige Hepatotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen waren Körpergewichtsverlust, Piloerektion und verringerte Aktivität. Ein verringertes Milzgewicht könnte ein Anzeichen potenzieller immunsuppressiver Eigenschaften des Arzneimittels sein.

Pegaspargase wurde von Ratten und Hunden gut vertragen, denen Einzeldosen von bis zu 500 E/kg intravenös verabreicht wurden.

Toxizität bei wiederholter Gabe

Eine vierwöchige Studie an Ratten mit einer Dosierung von Pegaspargase, 400 E/kg/Tag intraperitoneal, ergab im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Abnahme von Nahrungsaufnahme und Körpergewicht.

Eine dreimonatige Studie von Pegaspargase in Dosen von bis zu 500 E/kg intraperitoneal oder intramuskulär an Mäusen ergab nur in der höchsten intraperitonealen Dosis geringe hepatozelluläre Veränderungen.

Eine vorübergehend verringerte Körpergewichtszunahme und eine leichte zeitweise Verringerung der Gesamtleukozytenzahl wurden bei Hunden beobachtet, die mit 1.200 E/kg Pegaspargase wöchentlich über 2 Wochen behandelt wurden. Zusätzlich trat bei einem von vier Hunden eine erhöhte Serum-Glutamat-Pyruvat-Transaminase-Aktivität auf.

Immunogenität

In einer 12-wöchigen Studie mit Mäusen, denen Pegaspargase wöchentlich in einer Dosis von 10,5 E/Maus intramuskulär oder intraperitoneal verabreicht wurde, wurde keine immunogene Reaktion festgestellt.

Reproduktionstoxizität

Mit Pegaspargase wurden keine Studien zur Reproduktionstoxizität durchgeführt.

Embryotoxizitätsstudien mit L-Asparaginase haben bei Ratten, die zwischen dem 6. und 15. Tag der Trächtigkeit behandelt wurden ein teratogenes Potenzial nachgewiesen, wobei der NOEL-Wert für teratogene Wirkungen bei 300 E/kg intravenös lag. Bei Kaninchen induzierten intravenöse Dosen von 50 oder 100 E/kg am 8. und 9. Tag der Trächtigkeit lebensfähige Föten mit angeborenen Fehlbildungen: Ein NOEL-Wert wurde nicht bestimmt. Es wurden multiple Fehlbildungen und embryotetale Wirkungen bei Dosen im therapeutischen Bereich beobachtet. Untersuchungen zum Einfluss auf die Fertilität und die Peri-Postnatalentwicklung wurden nicht durchgeführt.

Kanzerogenität, Mutagenität, Fertilität

Mit Pegaspargase wurden keine Langzeit-Kanzerogenitätsuntersuchungen oder Studien zur Wirkung auf die Fertilität an Tieren durchgeführt.

Im Ames-Test mit *Salmonella-typhimurium*-Stämmen erwies sich Pegaspargase als nicht mutagen.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
 Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O
 Natriumchlorid
 Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

8 Monate.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Lösung in einer Durchstechflasche (Typ-I-Glas) mit Stopfen (Gummi) und Versiegelung (Aluminium) mit Flip-off-Verschluss.
 Packung mit 1 Durchstechflasche.

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.

Die Lösung kann vor der intravenösen Injektion mit 5%iger Glucoseinjektionslösung oder isotonischer Natriumchloridlösung für Injektionszwecke verdünnt werden.

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

Nicht schütteln.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Baxalta Innovations GmbH
 Industriestraße 67
 A-1221 Wien
 Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1070/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

14. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2017

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt