

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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 Monomethoxypolyethylenglycol.

** 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 dieses 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, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oncaspar ist als Teil 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/oder 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 Wiederbelebungsgeräte verfügbar sind. Patienten müssen während der gesamten Verabreichungsdauer engmaschig hinsichtlich etwaiger Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

Kinder und Erwachsene ≤ 21 Jahre

Die empfohlene Dosis bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) von $\geq 0,6 \text{ m}^2$ und einem Alter ≤ 21 Jahren ist 2.500 E Pegaspargase (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 Pegaspargase (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 Jahren 2.000 E Pegaspargase (entsprechend 2,67 ml Oncaspar)/m² Körperoberfläche alle 14 Tage.

Die Behandlung kann mithilfe der minimalen Asparaginase-Aktivität im Serum überwacht werden, die vor der nächsten Verabreichung von Pegaspargase 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 (i.m.) Injektion oder intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht werden.

Die bevorzugte Art der Anwendung bei kleineren Mengen 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 (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoselösung.

Die verdünnte Lösung kann zusammen mit einer bereits laufenden Infusion von entweder isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) oder 5 %iger Glucoselösung verabreicht werden. Während der Verabreichung von Oncaspar dürfen keine weiteren Arzneimittel über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere Leberinsuffizienz (Bilirubin > 3-Fache des oberen Normbereichs [upper limit of normal - ULN]; Transaminasen > 10 x ULN).

Schwerwiegende Thrombose bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Anamnese.

Pankreatitis in der Anamnese, einschließlich Pankreatitis in Verbindung mit einer früheren L-Asparaginase-Therapie (siehe Abschnitt 4.4).

Schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Asparaginase-Antikörper

Das Vorhandensein von Anti-Asparaginase-Antikörper kann aufgrund der potenziell neutralisierenden Wirkung dieser Antikörper mit einer niedrigen Asparaginase-Aktivität assoziiert sein. In derartigen Fällen sollte die Umstellung auf ein anderes Asparaginase-Mittel erwogen werden.

Die Asparaginase-Aktivität kann im Serum oder Plasma des Patienten bestimmt werden, um eine beschleunigte Verringerung der Asparaginase-Aktivität auszuschließen.

Überempfindlichkeit

Während der Therapie können Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegaspargase, einschließlich lebensbedrohlicher Anaphylaxie, auftreten. Dies ist auch der Fall bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen L-Asparaginase-Darreichungsformen aus *E. coli*. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen können Angioödem, Schwellung der Lippe, Schwellung des Auges, Erythem, Hypotonie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Pruritus und Ausschlag (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8) umfassen.

Eine Routinevorsichtsmaßnahme sollte darin bestehen, die Patienten eine Stunde nach der Gabe zu beobachten, wobei Wiederbelebungsausrüstung und sonstige geeignete Mittel zur Behandlung einer Anaphylaxie (Epinephrin, Sauerstoff, intravenöse Steroide etc.) bereit gehalten werden sollten. Bei Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist Oncaspar abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Je nach Schweregrad der Symptome kann die Verabreichung von Antihistaminika, Kortikosteroiden und Vasopressoren als Gegenmaßnahme angezeigt sein.

Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüse

Bei Patienten unter Oncaspartherapie wurde über Pankreatitis, darunter hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis mit tödlichem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden, die, falls nicht behandelt, tödlich verlaufen kann.

Bei Verdacht auf Pankreatitis muss Oncaspar abgesetzt werden; wenn sich der Verdacht einer Pankreatitis bestätigt, darf die Oncaspar-Therapie nicht wieder aufgenommen werden.

Um frühe Anzeichen einer Pankreasentzündung zu erkennen, sollten die Amylase- und/oder Lipasespiegel im Serum regelmäßig ermittelt werden. Die Blutglucosewerte sollten überwacht werden, da es bei einer gleichzeitigen Anwendung von Oncaspar und Prednison zu einer Beeinträchtigung der Glucosetoleranz kommen kann.

Koagulopathie

Bei Patienten, die Pegaspargase erhalten, können schwerwiegende thrombotische Ereignisse, wie Thrombose des Sinus sagittalis, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schwerwiegenden thrombotischen Ereignissen ist Oncaspar abzusetzen.

Bei Patienten, die Pegaspargase 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) oder bei gleichzeitiger Chemotherapie, in der Methotrexat, Daunorubicin oder Kortikosteroide verabreicht werden. Bei einer deutlichen Abnahme der Fibrinogenwerte oder einem Antithrombin-III (ATIII)-Mangel ist eine geeignete Substitutionstherapie in Erwägung zu ziehen.

Auswirkungen auf die Leber

Die Kombinationstherapie von Oncaspar und anderen hepatotoxischen Arzneimitteln kann zu schwerer Hepatotoxizität führen.

Vorsicht ist geboten, wenn Oncaspar in Kombination mit hepatotoxischen Arzneimitteln gegeben wird, besonders bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion. Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktionsparameter überwacht werden.

Bei Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten, bei denen eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern (z. B. Imatinib) mit der L-Asparaginase-Therapie kombiniert wird, kann ein erhöhtes Risiko einer Lebertoxizität bestehen. Dies sollte beachtet werden, wenn ein Einsatz von Oncaspar in diesen Patientengruppen erwogen wird.

Aufgrund des Risikos einer Hyperbilirubinämie wird empfohlen, die Bilirubinwerte vor Behandlungsbeginn und vor jeder Verabreichung zu überwachen.

Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem

Eine Kombinationstherapie mit Oncaspar kann eine Toxizität des zentralen Nervensystems zur Folge haben. Es ist über Fälle von Enzephalopathie (einschließlich reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Oncaspar kann zu Anzeichen und Symptomen im zentralen Nervensystem führen, die sich in Somnolenz, Verwirrheitszuständen und Krampfanfällen äußern. Die Patienten sollten engmaschig auf solche Symptome überwacht werden, insbesondere, wenn Oncaspar in Verbindung mit neurotoxischen Arzneimitteln (wie Vincristin und Methotrexat; siehe Abschnitt 4.5) angewendet wird.

Myelosuppression

Pegaspargase kann zu Myelosuppression führen, entweder direkt oder indirekt (durch Beeinflussung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel wie Methotrexat oder 6-Mercaptopurin). Die Anwendung von Oncaspar könnte daher das Infektionsrisiko erhöhen.

Die Erniedrigung der Anzahl zirkulierender Lymphoblasten im Blut 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.

Hyperammonämie

Asparaginase ermöglicht die schnelle Umwandlung von Asparagin und Glutamin in Asparaginsäure und Glutaminsäure, wodurch in beiden Reaktionen Ammoniak als Nebenprodukt entsteht (siehe Abschnitt 5.1). Kurz nach der intravenösen Verabreichung von Asparaginase kann es daher zu einem starken Anstieg der Ammoniakwerte im Serum kommen.

Die Symptome einer Hyperammonämie, wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ausschlag, sind oftmals nur vorübergehend. In schweren Fällen, insbesondere bei älteren Erwachsenen, kann es zu einer Enzephalopathie mit oder ohne Leberinsuffizienz kommen, die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Bei Vorliegen von Symptomen einer Hyperammonämie sollten die Ammoniakwerte engmaschig überwacht werden.

Empfängnisverhütung

Während der Behandlung mit Oncaspar und mindestens 6 Monate nach Absetzen von Oncaspar muss eine sichere nicht orale Methode zur Empfängnisverhütung gewährleistet sein. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen oralen Kontrazeptiva und Pegaspargase nicht ausgeschlossen werden kann, gilt die Anwendung oraler Kontrazeptiva nicht als akzeptable Methode zur Empfängnisverhütung (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Natriumgehalt

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 Pegaspargase kann die Toxizität anderer an Protein gebundener Arzneimittel erhöhen.

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

Methotrexat und Cytarabin können bei Verabreichung mit Oncaspar zu unterschiedlichen Wechselwirkungen führen: Ihre vorausgehende Gabe kann die Wirkung von Pegaspargase synergistisch steigern. Bei nacheinander erfolgender Gabe dieser Substanzen kann die Wirkung von Pegaspargase antagonistisch abgeschwächt werden.

Pegaspargase kann die Metabolisierung und Clearance anderer Arzneimittel stören, aufgrund seiner Wirkungen auf die Proteinsynthese und die Leberfunktion sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Chemotherapeutika, die bekannte Wechselwirkungen mit CYP-Enzymen haben.

Die Anwendung von Oncaspar kann zu Schwankungen bei den Gerinnungsfaktoren führen. Dies kann die Neigung zu Blutungen und/oder Thrombosen fördern. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoaganzien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika oder bei gleichzeitiger Anwendung von Chemotherapieschemata, die Methotrexat, Daunorubicin oder Kortikosteroide enthalten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden (z. B. Prednison) und Pegaspargase 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 Pegaspargase verstärken. Die Anwendung von Oncaspar vor Vincristin kann die Neurotoxizität von Vincristin erhöhen. Aus diesem Grund muss die Vincristin-Gabe mindestens 12 Stunden 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 gleichzeitige Anwendung von Oncaspar und oralen Kontrazeptiva nicht empfehlenswert. Stattdessen sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine andere Form der Verhütung wählen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Eine gleichzeitige Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen kann, bedingt durch die immunsuppressive Wirkung von Pegaspargase, durch das Bestehen der Grundkrankheit und durch die Kombinationschemotherapie, das Risiko für schwere Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen sollte daher nicht früher als 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 oralen Kontrazeptiva 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 hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die mit Oncaspar und gleichzeitig mit anderen Chemotherapeutika behandelt wurden: Somnolenz, Verwirrheitszustände, Schwindelgefühl, Synkope, Krampfanfall.

Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, während der Behandlung mit Oncaspar nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen diese oder andere Nebenwirkungen auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen stammen aus Studiendaten und aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Oncaspar bei ALL-Patienten. Das Sicherheitsprofil basiert auf randomisierten, kontrollierten, prospektiven, offenen, multizentrischen Studien, in denen Oncaspar in einer Dosis von 2.500 E/m² intravenös als Vergleichsbehandlung verabreicht wurde (Studien DFCI 11-001 und AALL07P4). Außerdem wurden für die Bestimmung des Sicherheitsprofils auch Studien berücksichtigt, in denen Oncaspar intramuskulär verabreicht wurde (Studien CCG-1962 und CCG-1991) (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten bei der Anwendung von Oncaspar vorkommenden Nebenwirkungen (beobachtet in mindestens 2 Studien mit einer Häufigkeit von >10 %) waren: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, erhöhtes Bilirubin im Blut, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie und febrile Neutropenie.

Die häufigsten schweren (Grad 3 oder 4) Nebenwirkungen, die in den Studien DFCI 11-001 und AALL07P4 mit Oncaspar mit einer Häufigkeit von >5 % vorkamen, waren: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, febrile Neutropenie, Hyperglykämie, Lipase erhöht und Pankreatitis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 1 angegeben. 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) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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	Sehr häufig: Febrile Neutropenie
	Häufig: Anämie, Koagulopathie
	Nicht bekannt: Knochenmarkversagen
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig: Überempfindlichkeit, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion
	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Appetit vermindert, Hyperglykämie
	Häufig: Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie
	Nicht bekannt: diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt: Verwirrtheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Krampfanfall, periphere motorische Neuropathie, Synkope
	Selten: reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
	Nicht bekannt: Somnolenz, Tremor*
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Embolie**
	Häufig: Thrombose***
	Nicht bekannt: apoplektischer Insult, Blutung, Thrombose des Sinus sagittalis superior
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Pankreatitis, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit
	Häufig: Erbrechen, Stomatitis, Aszites
	Selten: Pankreatitis nekrotisierend, Pankreatitis hämorrhagisch
	Nicht bekannt: Pankreaspseudozyste, Parotitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Lebertoxizität, Fettleber
	Selten: Lebernekrose, Ikterus, Cholestase, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Ausschlag
	Nicht bekannt: Epidermolysis acuta toxica*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Schmerz in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt: Nierenversagen akut*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt: Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig: Gewicht erniedrigt, Hypalbuminämie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Hypertriglyzeridämie, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Lipase erhöht, Amylase erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Bilirubin im Blut erhöht
	Häufig: Prothrombinzeit verlängert, International normalized ratio erhöht, Hypokaliämie, Cholesterin im Blut erhöht, Hypofibrinogenämie, Gammaglutamyltransferase erhöht
	Nicht bekannt: Blutharnstoff erhöht, Anti-Pegaspargase-Antikörper, Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl erniedrigt, Hyperammonämie

*Nebenwirkungen, die bei anderen Asparaginasen in der Klasse beobachtet wurden

**Fälle von Lungenembolie, Venenthrombose, Venenthrombose einer Extremität und oberflächlicher Thrombophlebitis wurden in DFCI 11-001 beobachtet

***Erklärung: ZNS-Thrombose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Asparaginase-Therapie beobachtet. Obwohl sie nicht spezifisch mit der Anwendung von Pegaspargase assoziiert sind, können sie bei Anwendung von Oncaspar auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Oncaspar kann eine leichte bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Blutzelllinien betroffen sein können.

Etwa die Hälfte aller schwerwiegenden Blutungen und Thrombosen betreffen zerebrale Gefäße und können zu z. B. Schlaganfall, Krampfanfall, 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 leichte 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 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 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 festgestellt; diese wurden gelegentlich mit Hypersensitivitätsreaktionen in Verbindung gebracht. Außerdem wurden neutralisierende, die klinische Wirksamkeit senkende Antikörper festgestellt.

Hypersensitivitätsreaktionen auf Oncaspar, einschließlich lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Anschwellen der Lippen oder Augen, Erythem, niedriger Blutdruck, Bronchospasmen, Dyspnoe, Pruritus und Ausschlag, können während einer Therapie auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Eine Veränderung der Leberparameter ist 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, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit 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.

Die Arten der Nebenwirkungen unter Oncaspar sind den unter nativer, nicht pegylierter L-Asparaginase (z. B. nativer *E.-coli*-Asparaginase) beobachteten ähnlich.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über nicht beabsichtigte Überdosierungen von Oncaspar vor. Nach einer Überdosierung wurde ein Anstieg der Leberenzyme, Ausschlag und Hyperbilirubinämie beobachtet. Eine bestimmte pharmakologische Behandlung einer Überdosierung 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 Blut 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 sind durch die rasche Depletion 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 im Blut und Liquor (ZSF) in Verbindung. Die pharmakodynamische (PD) Wirkung von Oncaspar wurde nach intramuskulärer (Studie CCG-1962) und intravenöser Verabreichung (AALL07P4) beurteilt.

In der Studie CCG-1962 wurde die PD Wirkung von Oncaspar mithilfe serieller Bestimmungen von Asparagin in Serum (n = 57) und Liquor (ZSF) (n = 50) bei neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit Standardrisiko-ALL beurteilt, die drei Dosen Oncaspar (2.500 Einheiten/m² KOF) intramuskulär erhielten, jeweils eine in der Induktionsphase und zwei während Behandlungsphasen mit später Intensivierung. Ein Absinken des Asparagin-Spiegels im Serum ließ sich am 4. Tag nach der ersten Induktionsdosis nachweisen; der niedrigste gemessene Wert trat am 10. Tag nach der Verabreichung ein. Asparagin-Spiegel im Serum von ungefähr 1 µM blieben etwa 3 Wochen lang bestehen. Bei einer Asparaginase-Aktivität von >0,1 E/ml fiel der Asparagin-Spiegel auf <3 µM ab. Der Asparagin-Liquorspiegel fiel von 2,3 µM vor der Behandlung auf 1,1 µM an Tag 7 und 0,6 µM an Tag 28 der Induktionsphase ab (siehe „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“).

In der Studie AALL07P4 wurde die PD Wirkung von Oncaspar bei 47 auswertbaren Patienten mit B-Vorläufer-ALL mit Hochrisikomerkmale, die Oncaspar intravenös in einer Dosis von 2.500 E/m² KOF während der Induktions- und Konsolidierungsphase erhielten, beurteilt. Die L-Asparagin-Spiegel im Plasma fielen innerhalb von 24 Stunden nach der Induktionsdosis und der ersten Konsolidierungsdosis von Oncaspar unter die Bestimmungsgrenze des Assays ab, und die Depletion blieb für ungefähr 2 Wochen erhalten. Im Liquor waren die Asparagin-Spiegel am 4. Tag nach der Induktionsdosis abgesunken und blieben bis zum 18. Tag nach der Verabreichung größtenteils nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse aus diesen beiden Studien zeigten, dass mit einer Dosis von 2.500 E/m² KOF Oncaspar intramuskulär (CCG-1962) und intravenös (AALL07P4) eine L-Asparagin-Depletion für ungefähr 2 Wochen nach Verabreichung aufrechterhalten werden kann.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Oncaspar wurden anhand von drei klinischen Studien mit Oncaspar Injektions-/Infusionslösung als First-Line-Behandlung für ALL beurteilt: Studie CCG-1962 mit Patienten mit Standardrisiko-ALL, Studie AALL07P4 mit Patienten mit Hochrisiko-ALL und Studie DFCI 11-001, an der sowohl Standardrisiko- als auch Hochrisiko-ALL-Patienten teilnahmen.

Die Wirksamkeit von Oncaspar bei ALL bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung und einer Vorgeschichte mit klinischen allergischen Reaktionen auf native *E.-coli*-L-Asparaginase basierte auf einem Pool von 94 Patienten aus 6 offenen Studien [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 und ASP-001C/003C].

First-Line (ALL-Patienten, die nicht überempfindlich gegenüber nativer *E.-coli*-L-Asparaginase sind)

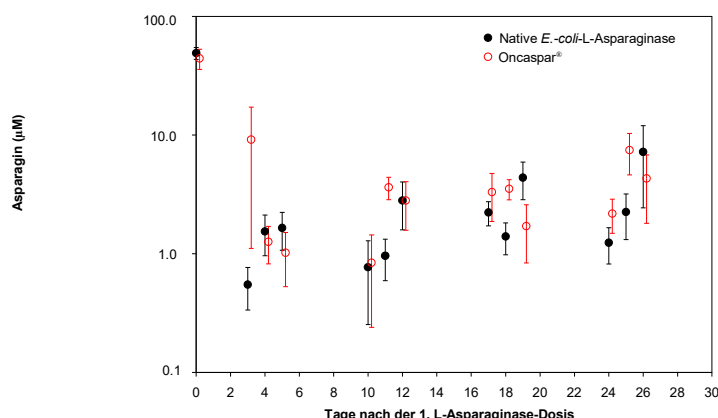
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oncaspar wurde in einer offenen, multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie (Studie CCG-1962) beurteilt. In dieser Studie wurden 118 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 9 Jahren mit bisher unbehandelter Standardrisiko-ALL im Rahmen einer Kombinationstherapie 1:1 in Oncaspar oder nativer *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 KOF intramuskulär verabreicht. Nativer *E.-coli*-L-Asparaginase wurde dreimal wöchentlich insgesamt 9-mal während der Induktionsphase und insgesamt 6-mal während jeder Phase mit später Intensivierung in einer Dosis von 6.000 Einheiten/m² KOF 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.

Abb. 1: Mittleres (±Standardfehler) Serum-Asparagin während der Induktionsphase von Studie CCG-1962



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

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 CCG-1962 sah keine Beurteilung der Unterschiede der EFS-Raten vor.

Tabelle 2: EFS-Rate nach 3, 5 und 7 Jahren (Studie CCG-1962)

	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)

Die häufigsten Nebenwirkungen in Studie CCG-1962 waren Infektionen, darunter zwei lebensbedrohliche Infektionen (1 Patient in jedem Arm). Generell waren Inzidenz und Art der Nebenwirkungen mit Grad 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 Grad 1 und Nesselausschlag mit Grad 3).

Mit neu diagnostizierten Patienten im Alter von 1 bis <31 Jahren mit B-Vorläufer-ALL mit Hochrisikomerkmale wurde eine Pilotstudie durchgeführt (Studie AALL07P4). In dieser offenen, kontrollierten, randomisierten Studie wurde ein Prüfpräparat auf Basis einer pegylierten Asparaginase mit Oncaspar als Komponente einer Polychemotherapie als First-Line-Behandlung von ALL verglichen. 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 KOF Oncaspar und 111 Patienten in die Gruppe mit dem Prüfpräparat auf Basis der pegylierten Asparaginase randomisiert. Oncaspar wurde in der Induktionsphase, der Konsolidierungsphase, der Phase mit später Intensivierung und in den dazwischenliegenden Erhaltungsphasen in einer Dosis von 2.500 Einheiten/m² KOF an Patienten mit Hochrisiko-ALL unter intensiver Berlin-Frankfurt-Münster-Therapie intravenös verabreicht. Der Prozentsatz der Patienten im Oncaspar-Behandlungsarm, deren Status der auswertbaren Minimalen Resterkrankung (MRD) an Tag 29 der Induktionsphase negativ war (<0,1 % Leukämiezellen im Knochenmark), betrug 80 % (40/50). Nach vier Jahren betragen EFS und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) im Oncaspar-Behandlungsarm 81,8 % [95 %-KI: 62,9-91,7 %] bzw. 90,4 % [95 %-KI: 78,5-95,9 %]. Insgesamt gesehen betrug in der Oncaspar-Gruppe die Häufigkeit von Überempfindlichkeit jeden Schweregrades 5,8 %, von anaphylaktischen Reaktionen 19,2 % und Pankreatitis 7,7 %. Die Häufigkeit von febriler Neutropenie mit Grad 3 oder höher betrug 15,4 %.

Die Studie DFCI 11-001, durchgeführt vom Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), ist eine laufende, aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Studie mit einem intravenös verabreichten Prüfpräparat auf Basis einer pegylierten Asparaginase im Vergleich zu Oncaspar bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis <22 Jahren mit neu diagnostizierter ALL, die eine Grundtherapie gemäß DFCI ALL-Konsortium erhalten. Insgesamt 239 Patienten wurden randomisiert, davon wurden 237 (146 männlich und 91 weiblich) mit einer Studienmedikation behandelt, wovon wiederum 119 Patienten (115 mit Diagnose ALL) Oncaspar 2.500 E/m² erhielten. Die Behandlung wurde im Verlauf einer Induktion (Tag 7) und dann alle 2 Wochen während insgesamt 30 Wochen Post-Induktionstherapie verabreicht. Die Randomisierung der Patienten war nach Risikogruppe (Standard/hohes/sehr hohes Risiko), darunter sowohl B- als auch T-Zell-ALL, stratifiziert. Der Prozentsatz der Patienten im Oncaspar-Arm mit auswertbaren, niedrigen MRD-Werten am Ende der Induktion (<0,001 nachweisbare Resterkrankung) an Tag 32 betrug 87,9 % (80/91). Das EFS nach einem Jahr betrug in dieser Studie 98,0 [95 %-KI 92,3; 99,5], das OS nach einem Jahr lag bei 100 [95 %-KI 100, 100].

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

Oncaspar wurde in sechs offenen Studien mit Patienten mit rezidivierenden/refraktären 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 KOF intravenös. Den übrigen Patienten wurden 2.000 oder 2.500 E/m² KOF 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 (27 %) wurde eine vollständige Remission erreicht, bei 1 Patienten (9 %) eine Teilremission, bei 1 Patienten (9 %) eine hämatologische Verbesserung und bei 2 Patienten (18 %) eine therapeutische Wirksamkeit. Die therapeutische Wirksamkeit wurde definiert als eine klinische Verbesserung, die nicht die Kriterien für andere günstige Outcomes erfüllte. Während der Erhaltungsphase wurden 19 Patienten beurteilt, wobei bei 17 Patienten (89 %) eine vollständige Remission erzielt wurde und bei 1 Patienten (5 %) eine therapeutische Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oncaspar wurden anhand der Asparaginase-Aktivität gemäß der Ergebnisse aus einem Enzym-Assay nach intramuskulärer (CCG-1962) bzw. intravenöser Verabreichung (AALL07P4, DFCI 11-001) beurteilt.

In der Studie CCG-1962 erreichte die mittlere Asparaginase-Aktivität einen Höchstwert von 1 E/ml an Tag 5 nach der Injektion. Die mittlere Halbwertszeit nach Absorption aus der Injektionsstelle betrug 1,7 Tage und die Eliminationshalbwertszeit 5,5 Tage. Das Verteilungsvolumen im Steady-State und die Clearance wurden auf 1,86 l/m² bzw. 0,169 l/m² geschätzt.

In der Studie AALL07P4 wurden die PK Parameter nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 2.500 E/m² in der Induktionsphase durch eine nicht kompartmentäre PK Analyse sequenzieller Plasmaproben berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 5.1). C_{max} und AUC von Oncaspar waren tendenziell niedriger bei männlichen Patienten, Patienten mit höherem BMI und Patienten >10 Jahren. In der Induktionsphase wurde bei 95,3 % der Patienten nach einer einzelnen intravenösen Dosis Oncaspar 2.500 E/m² für bis zu 18 Tage nach Verabreichung eine Asparaginase-Aktivität von ≥0,1 E/ml aufrechterhalten.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter nach einer einzelnen intravenösen Dosis Oncaspar 2.500 E/m² KOF in der Induktionsphase (n=47, Studie AALL07P4)

PK Parameter	Arithmetisches Mittel (SA)
C _{max} (mE/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (h)*	1,25 (1,08, 5,33) [†]
AUC _{0-t} (mE·Tag/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mE·Tag/ml) [‡]	16570 (4810)
t _{1/2} (Tag) [‡]	5,33 (2,33)
CL (l/Tag) [‡]	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l) [‡]	1,95 (1,13)

* n=47 auswertbare Patienten

[†] Median (10., 90. Perzentile)

[‡] n=46 auswertbare Patienten

In der Studie DFCI 11-001 wurden Bestimmungen der Asparaginase-Aktivität nach einer einzigen intravenösen Dosis Oncaspar 2.500 E/m² KOF während der Induktionsphase sowie alle zwei Wochen in der Post-Induktionsphase durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Während der Induktionsphase blieb 18 Tage nach Verabreichung bei 93,5 % der Patienten eine Asparaginase-Aktivität im Plasma von ≥0,1 E/ml aufrechterhalten. Während der Post-Induktionsphase wurde bei 100 % der Patienten von Woche 7 bis Woche 25 ein Nadir (Talspiegel) der Asparaginase-Aktivität von über 0,4 E/ml aufrechterhalten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Verabreichung von Oncaspar 2.500 E/m² KOF als einzelne und als alle zwei Wochen wiederholte Dosis während des gesamten Dosierungsintervalls (also 2 Wochen) klinisch relevante Asparaginase-Aktivitäten erzielt werden können.

Patienten mit neu diagnostizierter ALL erhielten eine einzelne intramuskuläre Injektion von Oncaspar (2.500 E/m² KOF) bzw. native Asparaginase aus *E. coli* (25.000 E/m² KOF) oder aus *Erwinia* (25.000 E/m² KOF). Die Plasmaeliminations-Halbwertszeit von Oncaspar war statistisch signifikant länger (5,7 Tage) als die Plasmaeliminations-Halbwertszeiten der nativen Asparaginasen 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.

ALL-Patienten mit mehrfachen Rückfällen wurden im Rahmen einer Induktionstherapie entweder mit Oncaspar oder mit nativer Asparaginase aus *E. coli* behandelt. Oncaspar wurde intramuskulär in einer Dosis von 2.500 E/m² KOF am 1. Tag und 15. Tag der Induktion gegeben. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Oncaspar betrug bei nicht allergischen Patienten 8 Tage (AUC 10,35 E/ml/Tag), bei allergischen Patienten 2,7 Tage (AUC 3,52 E/ml/Tag).

Besondere Patientengruppen

Die kontrollierten Studien waren nicht darauf ausgelegt, die Pharmakokinetik von Oncaspar bei besonderen Patientengruppen formell zu untersuchen. Eine populationspharmakokinetische Auswertung für Oncaspar auf Basis der in den Studien AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) und CCG-1962 (i.m.) gewonnenen Daten ergab, dass die Clearance (linear und nichtlinear) ungefähr proportional mit der KOF anstieg und das Verteilungsvolumen etwas überproportional mit der KOF anstieg. In dieser Analyse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den PK Eigenschaften zwischen männlichen und weiblichen Patienten ermittelt.

Die Auswirkungen von Nieren- und Leberinsuffizienz auf die PK von Oncaspar wurden nicht bewertet. 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 Verstoffwechslung 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 Dosen wurde eine geringgradige Hepatotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen waren Körpergewichtsverlust, Piloerektion und verringerte Aktivität. Ein verringertes Milzgewicht könnte ein Anzeichen einer potenziellen immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels sein.

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

Eine vierwöchige Studie an Ratten, die mit einer Dosis von Pegaspargase 400 E/kg/Tag intraperitoneal behandelt wurden, 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 vorübergehende Verringerung der Körpergewichtszunahme und eine zeitweise Verringerung der Gesamtleukozytenzahlen 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 in einer Dosis von 10,5 E/Maus wöchentlich 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 gezeigt, 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 embryoletale Wirkungen bei Dosen im therapeutischen Bereich beobachtet. Untersuchungen zum Einfluss auf die Fertilität und die Peri- und 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumdihydrogenphosphat x 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat x 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

Ungeöffnete Durchstechflasche:
8 Monate.

Die chemische und physikalische Stabilität der verdünnten Lösung wurde für einen Zeitraum von 48 Stunden bei Temperaturen zwischen 2 °C und 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden. Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, liegen die Lagerbedingungen und -zeit der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

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 (0,9 %ig) für Injektionszwecke verdünnt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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

Nicht schütteln.

Oncaspar ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1070/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncaspar 750 E/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 3.750 Einheiten (E)** Pegaspargase*.
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 750 E Pegaspargase (750 E/ml).

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

** 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 dieses 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

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Weißes bis cremefarbenes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Oncaspar ist als Teil 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/oder 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 Wiederbelebungsgeräte verfügbar sind. Patienten müssen während der gesamten Verabreichungsdauer engmaschig hinsichtlich etwaiger Nebenwirkungen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Dosierung

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

Kinder und Erwachsene ≤ 21 Jahre

Die empfohlene Dosis bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) von $\geq 0,6 \text{ m}^2$ und einem Alter ≤ 21 Jahren ist 2.500 E Pegaspargase (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 Pegaspargase (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 Pegaspargase (entsprechend 2,67 ml Oncaspar)/m² Körperoberfläche alle 14 Tage.

Die Behandlung kann mithilfe der minimalen Asparaginase-Aktivität im Serum überwacht werden, die vor der nächsten Verabreichung von Pegaspargase 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 (i.m.) Injektion oder intravenöse (i.v.) Infusion verabreicht werden.

Die bevorzugte Art der Anwendung bei kleineren Mengen 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 (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoselösung.

Die verdünnte Lösung kann zusammen mit einer bereits laufenden Infusion von entweder isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) oder 5 %iger Glucoselösung verabreicht werden. Während der Verabreichung von Oncaspar dürfen keine weiteren Arzneimittel über denselben intravenösen Zugang infundiert werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung dieses Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

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

Schwere Leberinsuffizienz (Bilirubin > 3-Fache des oberen Normbereichs [upper limit of normal (ULN)]; Transaminasen > 10-fache ULN).

Schwerwiegende Thrombose bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Anamnese.

Pankreatitis in der Anamnese, einschließlich Pankreatitis in Verbindung mit einer früheren L-Asparaginase-Therapie (siehe Abschnitt 4.4).

Schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Anamnese (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Asparaginase-Antikörper

Das Vorhandensein von Anti-Asparaginase-Antikörper kann aufgrund der potenziell neutralisierenden Wirkung dieser Antikörper mit einer niedrigen Asparaginase-Aktivität assoziiert sein. In derartigen Fällen sollte die Umstellung auf ein anderes Asparaginase-Mittel erwogen werden.

Die Asparaginase-Aktivität kann im Serum oder Plasma des Patienten bestimmt werden, um eine beschleunigte Verringerung der Asparaginase-Aktivität auszuschließen.

Überempfindlichkeit

Während der Therapie können Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegaspargase, einschließlich lebensbedrohlicher Anaphylaxie, auftreten. Dies ist auch der Fall bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen L-Asparaginase-Darreichungsformen aus *E. coli*. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen können Angioödem, Schwellung der Lippe, Schwellung des Auges, Erythem, Hypotonie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Pruritus und Ausschlag (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8) umfassen.

Eine Routinevorsichtsmaßnahme sollte darin bestehen, die Patienten eine Stunde nach der Gabe zu beobachten, wobei Wiederbelebungsausrüstung und sonstige geeignete Mittel zur Behandlung einer Anaphylaxie (Epinephrin, Sauerstoff, intravenöse Steroide etc.) bereit gehalten werden sollten. Bei Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist Oncaspar abzusetzen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8). Je nach Schweregrad der Symptome kann die Verabreichung von Antihistaminika, Kortikosteroiden und Vasopressoren als Gegenmaßnahme angezeigt sein.

Auswirkungen auf die Bauchspeicheldrüse

Bei Patienten unter Oncaspartherapie wurde über Pankreatitis, darunter hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis mit tödlichem Verlauf, berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden, die, falls nicht behandelt, tödlich verlaufen kann.

Bei Verdacht auf Pankreatitis muss Oncaspar abgesetzt werden; wenn sich der Verdacht einer Pankreatitis bestätigt, darf die Oncaspar-Therapie nicht wieder aufgenommen werden.

Um frühe Anzeichen einer Pankreasentzündung zu erkennen, sollten die Amylase- und/oder Lipasespiegel im Serum regelmäßig ermittelt werden. Die Blutglucosewerte sollten überwacht werden, da es bei einer gleichzeitigen Anwendung von Oncaspar und Prednison zu einer Beeinträchtigung der Glucosetoleranz kommen kann.

Koagulopathie

Bei Patienten, die Pegaspargase erhalten, können schwerwiegende thrombotische Ereignisse, wie Thrombose des Sinus sagittalis, auftreten (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit schwerwiegenden thrombotischen Ereignissen ist Oncaspar abzusetzen.

Bei Patienten, die Pegaspargase 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), oder bei gleichzeitiger Chemotherapie, in der Methotrexat, Daunorubicin oder

Kortikosteroide verabreicht werden. Bei einer deutlichen Abnahme der Fibrinogenwerte oder einem Antithrombin-III (ATIII)-Mangel ist eine geeignete Substitutionstherapie in Erwägung zu ziehen.

Auswirkungen auf die Leber

Die Kombinationstherapie von Oncaspar und anderen hepatotoxischen Arzneimitteln kann zu schwerer Hepatotoxizität führen.

Vorsicht ist geboten, wenn Oncaspar in Kombination mit hepatotoxischen Arzneimitteln gegeben wird, besonders bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion. Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktionsparameter überwacht werden.

Bei Philadelphia-Chromosom-positiven Patienten, bei denen eine Behandlung mit Tyrosinkinase-Hemmern (z. B. Imatinib) mit der L-Asparaginase-Therapie kombiniert wird, kann ein erhöhtes Risiko einer Lebertoxizität bestehen. Dies sollte beachtet werden, wenn ein Einsatz von Oncaspar in diesen Patientengruppen erwogen wird.

Aufgrund des Risikos einer Hyperbilirubinämie wird empfohlen, die Bilirubinwerte vor Behandlungsbeginn und vor jeder Verabreichung zu überwachen.

Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem

Eine Kombinationstherapie mit Oncaspar kann eine Toxizität des zentralen Nervensystems zur Folge haben. Es ist über Fälle von Enzephalopathie (einschließlich reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom) berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Oncaspar kann zu Anzeichen und Symptomen im zentralen Nervensystem führen, die sich in Somnolenz, Verwirrheitszuständen und Krampfanfällen äußern. Die Patienten sollten engmaschig auf solche Symptome überwacht werden, insbesondere, wenn Oncaspar in Verbindung mit neurotoxischen Arzneimitteln (wie Vincristin und Methotrexat; siehe Abschnitt 4.5) angewendet wird.

Myelosuppression

Pegaspargase kann zu Myelosuppression führen, entweder direkt oder indirekt (durch Beeinflussung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel wie Methotrexat oder 6-Mercaptopurin). Die Anwendung von Oncaspar könnte daher das Infektionsrisiko erhöhen.

Die Erniedrigung der Anzahl zirkulierender Lymphoblasten im Blut 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.

Hyperammonämie

Asparaginase ermöglicht die schnelle Umwandlung von Asparagin und Glutamin in Asparaginsäure und Glutaminsäure, wodurch in beiden Reaktionen Ammoniak als Nebenprodukt entsteht (siehe Abschnitt 5.1). Kurz nach der intravenösen Verabreichung von Asparaginase kann es daher zu einem starken Anstieg der Ammoniakwerte im Serum kommen.

Die Symptome einer Hyperammonämie, wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ausschlag, sind oftmals nur vorübergehend. In schweren Fällen, insbesondere bei älteren Erwachsenen, kann es zu einer Enzephalopathie mit oder ohne Leberinsuffizienz kommen, die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Bei Vorliegen von Symptomen einer Hyperammonämie sollten die Ammoniakwerte engmaschig überwacht werden.

Empfängnisverhütung

Während der Behandlung mit Oncaspar und mindestens 6 Monate nach Absetzen von Oncaspar muss eine sichere nicht orale Methode zur Empfängnisverhütung gewährleistet sein. Da eine indirekte Wechselwirkung zwischen dem oralen Kontrazeptivum und Pegaspargase nicht ausgeschlossen

werden kann, gilt die Anwendung oraler Kontrazeptiva nicht als akzeptable Methode zur Empfängnisverhütung (siehe Abschnitte 4.5 und 4.6).

Natriumgehalt

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 Pegaspargase kann die Toxizität anderer an Protein gebundener Arzneimittel erhöhen.

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

Methotrexat und Cytarabin können bei Verabreichung mit Oncaspar zu unterschiedlichen Wechselwirkungen führen: Ihre vorausgehende Gabe kann die Wirkung von Pegaspargase synergistisch steigern. Bei nacheinander erfolgender Gabe dieser Substanzen kann die Wirkung von Pegaspargase antagonistisch abgeschwächt werden.

Pegaspargase kann die Metabolisierung und Clearance anderer Arzneimittel stören, aufgrund seiner Wirkungen auf die Proteinsynthese und die Leberfunktion sowie bei gleichzeitiger Anwendung mit anderen Chemotherapeutika, die bekannte Wechselwirkungen mit CYP-Enzymen haben.

Die Anwendung von Oncaspar kann zu Schwankungen bei den Gerinnungsfaktoren führen. Dies kann die Neigung zu Blutungen und/oder Thrombosen fördern. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika oder bei gleichzeitiger Anwendung von Chemotherapieschemata, die Methotrexat, Daunorubicin oder Kortikosteroide enthalten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Glucocorticoiden (z. B. Prednison) und Pegaspargase 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 Pegaspargase verstärken. Die Anwendung von Oncaspar vor Vincristin kann die Neurotoxizität von Vincristin erhöhen. Aus diesem Grund muss die Vincristin-Gabe mindestens 12 Stunden 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 gleichzeitige Anwendung von Oncaspar und oralen Kontrazeptiva nicht empfehlenswert. Stattdessen sollten Frauen im gebärfähigen Alter eine andere Form der Verhütung wählen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).

Eine gleichzeitige Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen kann, bedingt durch die immunsuppressive Wirkung von Pegaspargase, durch das Bestehen der Grundkrankheit und durch die Kombinationschemotherapie, das Risiko für schwere Infektionen erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen sollte daher nicht früher als 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 oralen Kontrazeptiva 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 hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden bei Patienten berichtet, die mit Oncaspar und gleichzeitig mit anderen Chemotherapeutika behandelt wurden: Somnolenz, Verwirrheitszustände, Schwindelgefühl, Synkope, Krampfanfall.

Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, während der Behandlung mit Oncaspar nicht aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen und keine Maschinen zu bedienen, wenn bei ihnen diese oder andere Nebenwirkungen auftreten, die die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen können (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die in diesem Abschnitt beschriebenen Nebenwirkungen stammen aus Studiendaten und aus den Erfahrungen nach Markteinführung von Oncaspar bei ALL-Patienten. Das Sicherheitsprofil basiert auf randomisierten, kontrollierten, prospektiven, offenen, multizentrischen Studien, in denen Oncaspar in einer Dosis von 2.500 E/m² intravenös als Vergleichsbehandlung verabreicht wurde (Studien DFCI 11-001 und AALL07P4). Außerdem wurden für die Bestimmung des Sicherheitsprofils auch Studien berücksichtigt, in denen Oncaspar intramuskulär verabreicht wurde (Studien CCG-1962 und CCG-1991) (siehe Abschnitt 5.1).

Die häufigsten bei der Anwendung von Oncaspar vorkommenden Nebenwirkungen (beobachtet in mindestens 2 Studien mit einer Häufigkeit von >10 %) waren: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, erhöhtes Bilirubin im Blut, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie und febrile Neutropenie.

Die häufigsten schweren (Grad 3 oder 4) Nebenwirkungen, die in den Studien DFCI 11-001 und AALL07P4 mit Oncaspar mit einer Häufigkeit von >5 % vorkamen, waren: Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Bilirubin im Blut erhöht, febrile Neutropenie, Hyperglykämie, Lipase erhöht und Pankreatitis.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 1 angegeben. Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt: 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.

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	Sehr häufig: Febrile Neutropenie
	Häufig: Anämie, Koagulopathie
	Nicht bekannt: Knochenmarkversagen
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig: Überempfindlichkeit, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion
	Nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig: Appetit vermindert, Hyperglykämie
	Häufig: Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie
	Nicht bekannt: diabetische Ketoazidose, Hypoglykämie
Psychiatrische Erkrankungen	Nicht bekannt: Verwirrtheitszustand
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig: Krampfanfall, periphere motorische Neuropathie, Synkope
	Selten: reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom
	Nicht bekannt: Somnolenz, Tremor*
Gefäßerkrankungen	Sehr häufig: Embolie**
	Häufig: Thrombose***
	Nicht bekannt: apoplektischer Insult, Blutung, Thrombose des Sinus sagittalis superior
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig: Hypoxie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig: Pankreatitis, Durchfall, Bauchschmerzen, Übelkeit
	Häufig: Erbrechen, Stomatitis, Aszites
	Selten: Pankreatitis nekrotisierend, Pankreatitis hämorrhagisch
	Nicht bekannt: Pankreaspseudozyste, Parotitis*
Leber- und Gallenerkrankungen	Häufig: Lebertoxizität, Fettleber
	Selten: Lebernekrose, Ikterus, Cholestase, Leberversagen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Ausschlag
	Nicht bekannt: Epidermolysis acuta toxica*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig: Schmerz in den Extremitäten
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Nicht bekannt: Nierenversagen akut*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Nicht bekannt: Fieber
Untersuchungen	Sehr häufig: Gewicht erniedrigt, Hypalbuminämie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Hypertriglyzeridämie, Fibrinogen im Blut erniedrigt, Lipase erhöht, Amylase erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Bilirubin im Blut erhöht
	Häufig: Prothrombinzeit verlängert, International normalized ratio erhöht, Hypokaliämie, Cholesterin im Blut erhöht, Hypofibrinogenämie, Gammaglutamyltransferase erhöht

Standardisierte MedDRA-Systemorganklasse	Nebenwirkung
	Nicht bekannt: Blutharnstoff erhöht, Anti-Pegaspargase-Antikörper, Neutrophilenzahl erniedrigt, Thrombozytenzahl erniedrigt, Hyperammonämie

*Nebenwirkungen, die bei anderen Asparaginasen in der Klasse beobachtet wurden

**Fälle von Lungenembolie, Venenthrombose, Venenthrombose einer Extremität und oberflächlicher Thrombophlebitis wurden in DFCI 11-001 beobachtet

***Erklärung: ZNS-Thrombose

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden im Zusammenhang mit der Asparaginase-Therapie beobachtet. Obwohl sie nicht spezifisch mit der Anwendung von Pegaspargase assoziiert sind, können sie bei Anwendung von Oncaspar auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Oncaspar kann eine leichte bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Blutzelllinien betroffen sein können.

Etwa die Hälfte aller schwerwiegenden Blutungen und Thrombosen betreffen zerebrale Gefäße und können zu z. B. Schlaganfall, Krampfanfall, 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 Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) auftreten.

In sehr seltenen Fällen wurde über einen milden Tremor der Finger berichtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln leichte 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 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 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 prärenal Stoffwechsell imbalance.

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 festgestellt; diese wurden gelegentlich mit Hypersensitivitätsreaktionen in Verbindung gebracht. Außerdem wurden neutralisierende, die klinische Wirksamkeit senkende Antikörper festgestellt.

Hypersensitivitätsreaktionen auf Oncaspar, einschließlich lebensbedrohlicher anaphylaktischer Reaktionen, Angioödem, Anschwellen der Lippen oder Augen, Erythem, niedriger Blutdruck, Bronchospasmen, Dyspnoe, Pruritus und Ausschlag, können während einer Therapie auftreten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Eine Veränderung der Leberparameter ist 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, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit 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.

Die Arten der Nebenwirkungen unter Oncaspar sind den unter nativer, nicht pegylierter L-Asparaginase (z. B. nativer *E.-coli*-Asparaginase) beobachteten ähnlich.

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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über nicht beabsichtigte Überdosierungen von Oncaspar vor. Nach einer Überdosierung wurde ein Anstieg der Leberenzyme, Ausschlag und Hyperbilirubinämie beobachtet. Eine bestimmte pharmakologische Behandlung einer Überdosierung 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 Blut 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 sind durch die rasche Depletion 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 im Blut und Liquor (ZSF) in Verbindung. Die pharmakodynamische (PD) Wirkung von Oncaspar wurde nach intramuskulärer (Studie CCG-1962) und intravenöser Verabreichung (AALL07P4) beurteilt.

In der Studie CCG-1962 wurde die PD Wirkung von Oncaspar mithilfe serieller Bestimmungen von Asparagin in Serum (n = 57) und Liquor (ZSF) (n = 50) bei neu diagnostizierten pädiatrischen Patienten mit Standardrisiko-ALL beurteilt, die drei Dosen Oncaspar (2.500 Einheiten/m² KOF) intramuskulär erhielten, jeweils eine in der Induktionsphase und zwei während Behandlungsphasen mit später Intensivierung. Ein Absinken des Asparagin-Spiegels im Serum ließ sich am 4. Tag nach der ersten Induktionsdosis nachweisen; der niedrigste gemessene Wert trat am 10. Tag nach der Verabreichung ein. Asparagin-Spiegel im Serum von ungefähr 1 µM blieben etwa 3 Wochen lang bestehen. Bei einer Asparaginase-Aktivität von >0,1 E/ml fiel der Asparagin-Spiegel auf <3 µM ab. Der Asparagin-Liquorspiegel fiel von 2,3 µM vor der Behandlung auf 1,1 µM an Tag 7 und 0,6 µM an Tag 28 der Induktionsphase ab (siehe „Klinische Wirksamkeit und Sicherheit“).

In der Studie AALL07P4 wurde die PD Wirkung von Oncaspar bei 47 auswertbaren Patienten mit B-Vorläufer-ALL mit Hochrisikomerkmale, die Oncaspar intravenös in einer Dosis von 2.500 E/m² KOF während der Induktions- und Konsolidierungsphase erhielten, beurteilt. Die L-Asparagin-Spiegel im Plasma fielen innerhalb von 24 Stunden nach der Induktionsdosis und der ersten Konsolidierungsdosis von Oncaspar unter die Bestimmungsgrenze des Assays ab, und die Depletion blieb für ungefähr 2 Wochen erhalten. Im Liquor waren die Asparagin-Spiegel am 4. Tag nach der Induktionsdosis abgesunken und blieben bis zum 18. Tag nach der Verabreichung größtenteils nicht nachweisbar.

Die Ergebnisse aus diesen beiden Studien zeigten, dass mit einer Dosis von 2.500 E/m² KOF Oncaspar intramuskulär (CCG-1962) und intravenös (AALL07P4) eine L-Asparagin-Depletion für ungefähr 2 Wochen nach Verabreichung aufrechterhalten werden kann.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Oncaspar wurden anhand von drei klinischen Studien mit Oncaspar Injektions-/Infusionslösung als First-Line-Behandlung für ALL beurteilt: Studie CCG-1962 mit Patienten mit Standardrisiko-ALL, Studie AALL07P4 mit Patienten mit Hochrisiko-ALL und Studie DFCI 11-001, an der sowohl Standardrisiko- als auch Hochrisiko-ALL-Patienten teilnahmen.

Die Wirksamkeit von Oncaspar bei ALL bei Patienten mit rezidivierender/refraktärer Erkrankung und einer Vorgeschichte mit klinischen allergischen Reaktionen auf native *E.-coli*-L-Asparaginase basierte auf einem Pool von 94 Patienten aus 6 offenen Studien [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 und ASP-001C/003C].

First-Line (ALL-Patienten, die nicht überempfindlich gegenüber nativer *E.-coli*-L-Asparaginase sind)

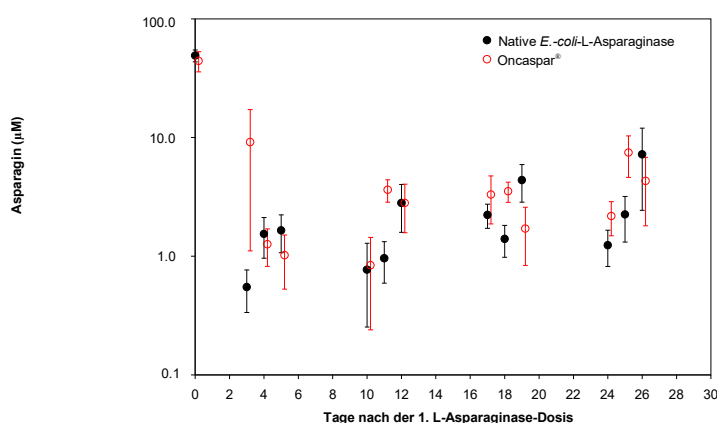
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Oncaspar wurde in einer offenen, multizentrischen, randomisierten, aktiv kontrollierten Studie (Studie CCG-1962) beurteilt. In dieser Studie wurden 118 pädiatrische Patienten im Alter von 1 bis 9 Jahren mit bisher unbehandelter Standardrisiko-ALL im Rahmen einer Kombinationstherapie 1:1 in Oncaspar oder nativer *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 KOF intramuskulär verabreicht. Native *E.-coli*-L-Asparaginase wurde dreimal

wöchentlich insgesamt 9-mal während der Induktionsphase und insgesamt 6-mal während jeder Phase mit später Intensivierung in einer Dosis von 6.000 Einheiten/m² KOF 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 $\leq 1 \mu\text{M}$. 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.

Abb. 1: Mittleres (\pm Standardfehler) Serum-Asparagin während der Induktionsphase von Studie CCG-1962



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

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 \pm 1 und 1,5 μM an Tag 25 \pm 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 CCG-1962 sah keine Beurteilung der Unterschiede der EFS-Raten vor.

Tabelle 2: EFS-Rate nach 3, 5 und 7 Jahren (Studie CCG-1962)

	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)

Die häufigsten Nebenwirkungen in Studie CCG-1962 waren Infektionen, darunter zwei lebensbedrohliche Infektionen (1 Patient in jedem Arm). Generell waren Inzidenz und Art der Nebenwirkungen mit Grad 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 Grad 1 und Nesselausschlag mit Grad 3).

Mit neu diagnostizierten Patienten im Alter von 1 bis <31 Jahren mit B-Vorläufer-ALL mit Hochrisikomerkmalen wurde eine Pilotstudie durchgeführt (Studie AALL07P4). In dieser offenen, kontrollierten, randomisierten Studie wurde ein Prüfpräparat auf Basis einer pegylierten Asparaginase mit Oncaspar als Komponente einer Polychemotherapie als First-Line-Behandlung von ALL verglichen. 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 KOF Oncaspar und 111 Patienten in die Gruppe mit dem Prüfpräparat auf Basis der pegylierten Asparaginase randomisiert. Oncaspar wurde in der Induktionsphase, der Konsolidierungsphase, der Phase mit später Intensivierung und in den dazwischenliegenden Erhaltungsphasen in einer Dosis von 2.500 Einheiten/m² KOF an Patienten mit Hochrisiko-ALL unter intensiver Berlin-Frankfurt-Münster-Therapie intravenös verabreicht. Der Prozentsatz der Patienten im Oncaspar-Behandlungsarm, deren Status der auswertbaren Minimalen Resterkrankung (MRD) an Tag 29 der Induktionsphase negativ war (<0,1 % Leukämiezellen im Knochenmark), betrug 80 % (40/50). Nach vier Jahren betragen EFS und Gesamtüberleben (Overall Survival, OS) im Oncaspar-Behandlungsarm 81,8 % [95 %-KI: 62,9-91,7 %] bzw. 90,4 % [95 %-KI: 78,5-95,9 %]. Insgesamt gesehen betrug in der Oncaspar-Gruppe die Häufigkeit von Überempfindlichkeit jeden Schweregrades 5,8 %, von anaphylaktischen Reaktionen 19,2 % und Pankreatitis 7,7 %. Die Häufigkeit von febriler Neutropenie mit Grad 3 oder höher betrug 15,4 %.

Die Studie DFCI 11-001, durchgeführt vom Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), ist eine laufende, aktiv kontrollierte, randomisierte, multizentrische Studie mit einem intravenös verabreichten Prüfpräparat auf Basis einer pegylierten Asparaginase im Vergleich zu Oncaspar bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 1 bis <22 Jahren mit neu diagnostizierter ALL, die eine Grundtherapie gemäß DFCI ALL-Konsortium erhalten. Insgesamt 239 Patienten wurden randomisiert, davon wurden 237 (146 männlich und 91 weiblich) mit einer Studienmedikation behandelt, wovon wiederum 119 Patienten (115 mit Diagnose ALL) Oncaspar 2.500 E/m² erhielten. Die Behandlung wurde im Verlauf einer Induktion (Tag 7) und dann alle 2 Wochen während insgesamt 30 Wochen Post-Induktionstherapie verabreicht. Die Randomisierung der Patienten war nach Risikogruppe (Standard/hohes/sehr hohes Risiko), darunter sowohl B- als auch T-Zell-ALL, stratifiziert. Der Prozentsatz der Patienten im Oncaspar-Arm mit auswertbaren, niedrigen MRD-Werten am Ende der Induktion (<0,001 nachweisbare Resterkrankung) an Tag 32 betrug 87,9 % (80/91). Das EFS nach einem Jahr betrug in dieser Studie 98,0 [95 %-KI 92,3; 99,5], das OS nach einem Jahr lag bei 100 [95 %-KI 100, 100].

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

Oncaspar wurde in sechs offenen Studien mit Patienten mit rezidivierenden/refraktären 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 KOF intravenös. Den übrigen Patienten wurden 2.000 oder 2.500 E/m² KOF 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 (27 %) wurde eine vollständige Remission erreicht, bei 1 Patienten (9 %) eine Teilremission, bei 1 Patienten (9 %) eine hämatologische Verbesserung und bei 2 Patienten (18 %) eine therapeutische Wirksamkeit. Die therapeutische Wirksamkeit wurde definiert als eine klinische Verbesserung, die nicht die Kriterien für andere günstige Outcomes erfüllte. Während der Erhaltungsphase wurden 19 Patienten beurteilt, wobei bei 17 Patienten (89 %) eine vollständige Remission erzielt wurde und bei 1 Patienten (5 %) eine therapeutische Wirksamkeit.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Eigenschaften von Oncaspar wurden anhand der Asparaginase-Aktivität gemäß der Ergebnisse aus einem Enzym Assay nach intramuskulärer (CCG-1962) bzw. intravenöser Verabreichung (AALL07P4, DFCI 11-001) beurteilt.

In der Studie CCG-1962 erreichte die mittlere Asparaginase-Aktivität einen Höchstwert von 1 E/ml an Tag 5 nach der Injektion. Die mittlere Halbwertszeit nach Absorption aus der Injektionsstelle betrug 1,7 Tage und die Eliminationshalbwertszeit 5,5 Tage. Das Verteilungsvolumen im Steady-State und die Clearance wurden auf 1,86 l/m² bzw. 0,169 l/m² geschätzt.

In der Studie AALL07P4 wurden die PK Parameter nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 2.500 E/m² in der Induktionsphase durch eine nicht kompartmentäre PK Analyse sequenzieller Plasmaproben berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 aufgeführt (siehe auch Abschnitt 5.1). C_{max} und AUC von Oncaspar waren tendenziell niedriger bei männlichen Patienten, Patienten mit höherem BMI und Patienten >10 Jahren. In der Induktionsphase wurde bei 95,3 % der Patienten nach einer einzelnen intravenösen Dosis Oncaspar 2.500 E/m² für bis zu 18 Tage nach Verabreichung eine Asparaginase-Aktivität von ≥0,1 E/ml aufrechterhalten.

Tabelle 3: Pharmakokinetische Parameter nach einer einzelnen intravenösen Dosis Oncaspar 2.500 E/m² KOF in der Induktionsphase (n=47, Studie AALL07P4)

PK Parameter	Arithmetisches Mittel (SA)
C _{max} (mE/ml)*	1638 (459,1)
T _{max} (h)*	1,25 (1,08, 5,33)†
AUC _{0-t} (mE·Tag/ml)*	14810 (3555)
AUC _{0-∞} (mE·Tag/ml)‡	16570 (4810)
t _{1/2} (Tag)‡	5,33 (2,33)
CL (l/Tag)‡	0,2152 (0,1214)
V _{ss} (l)‡	1,95 (1,13)

* n=47 auswertbare Patienten

† Median (10., 90. Perzentile)

‡ n=46 auswertbare Patienten

In der Studie DFCI 11-001 wurden Bestimmungen der Asparaginase-Aktivität nach einer einzigen intravenösen Dosis Oncaspar 2.500 E/m² KOF während der Induktionsphase sowie alle zwei Wochen in der Post-Induktionsphase durchgeführt (siehe Abschnitt 5.1). Während der Induktionsphase blieb 18 Tage nach Verabreichung bei 93,5 % der Patienten eine Asparaginase-Aktivität im Plasma von

$\geq 0,1$ E/ml aufrechterhalten. Während der Post-Induktionsphase wurde bei 100 % der Patienten von Woche 7 bis Woche 25 ein Nadir (Talspiegel) der Asparaginase-Aktivität von über 0,4 E/ml aufrechterhalten. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass bei Verabreichung von Oncaspar 2.500 E/m² KOF als einzelne und als alle zwei Wochen wiederholte Dosis während des gesamten Dosierungsintervalls (also 2 Wochen) klinisch relevante Asparaginase-Aktivitäten erzielt werden können.

Patienten mit neu diagnostizierter ALL erhielten eine einzelne intramuskuläre Injektion von Oncaspar (2.500 E/m² KOF) bzw. native Asparaginase aus *E. coli* (25.000 E/m² KOF) oder aus *Erwinia* (25.000 E/m² KOF). 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.

ALL-Patienten mit mehrfachen Rückfällen wurden im Rahmen einer Induktionstherapie entweder mit Oncaspar oder mit nativer Asparaginase aus *E. coli* behandelt. Oncaspar wurde intramuskulär in einer Dosis von 2.500 E/m² KOF am 1. Tag und 15. Tag der Induktion gegeben. Die mittlere Plasmahalbwertszeit von Oncaspar betrug bei nicht allergischen Patienten 8 Tage (AUC 10,35 E/ml/Tag), bei allergischen Patienten 2,7 Tage (AUC 3,52 E/ml/Tag).

Besondere Patientengruppen

Die kontrollierten Studien waren nicht darauf ausgelegt, die Pharmakokinetik von Oncaspar bei besonderen Patientengruppen formell zu untersuchen. Eine populationspharmakokinetische Auswertung für Oncaspar auf Basis der in den Studien AALL07P4 (i.v.), DFCI 11-001 (i.v.) und CCG-1962 (i.m.) gewonnenen Daten ergab, dass die Clearance (linear und nichtlinear) ungefähr proportional mit der KOF anstieg und das Verteilungsvolumen etwas überproportional mit der KOF anstieg. In dieser Analyse wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede in den PK Eigenschaften zwischen männlichen und weiblichen Patienten ermittelt.

Die Auswirkungen von Nieren- und Leberinsuffizienz auf die PK von Oncaspar wurden nicht bewertet. 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 Verstoffwechslung 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

Die pharmakokinetische und pharmakodynamische Vergleichbarkeit zwischen den zwei Darreichungsformen von Oncaspar Injektions-/Infusionslösung und dem Pulver zur Herstellung einer Lösung wurde bei Hunden nach intravenös verabreichten Einzel- und wiederholten Dosen (500 E/kg) nachgewiesen. Die im Folgenden genannten Studien wurden mit der Injektions-/Infusionslösung durchgeführt.

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 Dosen wurde eine geringgradige Hepatotoxizität beobachtet. Nebenwirkungen waren Körpergewichtsverlust, Piloerektion und verringerte Aktivität. Ein verringertes Milzgewicht könnte ein Anzeichen einer potenziellen immunsuppressiven Wirkung des Arzneimittels sein.

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

Toxizität bei wiederholter Gabe

Eine vierwöchige Studie an Ratten, die mit einer Dosis von Pegaspargase 400 E/kg/Tag intraperitoneal behandelt wurden, 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 vorübergehende Verringerung der Körpergewichtszunahme und eine zeitweise Verringerung der Gesamtleukozytenzahlen 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 in einer Dosis von 10,5 E/Maus wöchentlich 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 gezeigt, 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- und 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Dinatriumhydrogenphosphat x 7 H₂O
Natriumdihydrogenphosphat x 1 H₂O
Natriumchlorid
Sucrose
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)
Salzsäure (zur pH-Einstellung)

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

Ungeöffnete Durchstechflasche:
3 Jahre.

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung wurde für einen Zeitraum von 24 Stunden bei Temperaturen nicht über 25 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden, es sei denn, die Methode zur Rekonstitution schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, liegen Lagerbedingungen und -zeit der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders.

Verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Lösung wurde für einen Zeitraum von 48 Stunden bei Temperaturen zwischen 2 °C und 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel unverzüglich verwendet werden. Wenn es nicht unverzüglich verwendet wird, liegen die Lagerbedingungen und -zeit der gebrauchsfertigen Lösung in der Verantwortung des Anwenders und sollte normalerweise 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C nicht überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung ist unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen erfolgt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

Lagerungsbedingungen des rekonstituierten und verdünnten Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchstechflasche aus Typ-I-Glas mit Chlorobutyl-Elastomer-Stopfen, verschlossen mit einer Flip-off-Versiegelung aus Aluminium mit einem Durchmesser von 20 mm, die 3.750 E Pegaspargase enthält.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann bei Berührung Reizungen hervorrufen. Das Pulver muss daher mit besonderer Vorsicht gehandhabt und verabreicht werden. Einatmen der Dämpfe sowie Berührung mit Haut und Schleimhaut, insbesondere den Augen, sind zu vermeiden; wenn das Arzneimittel mit Augen, Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, muss unverzüglich mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden.

Oncaspar ist nach der Rekonstitution des Arzneimittels intravenös oder intramuskulär zu verabreichen. Das Pulver muss vor der Anwendung mit 5,2 ml Wasser für Injektionszwecke rekonstituiert werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hinweise zur Handhabung

1. Mitarbeiter sollten in der Handhabung und dem Überführen des Arzneimittels geschult werden (schwängere Mitarbeiterinnen sollten von Arbeiten mit diesem Arzneimittel ausgeschlossen werden).
2. Es muss ein aseptisches Verfahren verwendet werden.
3. Verfahren zur korrekten Handhabung antineoplastischer Mittel sollten beachtet werden.
4. Es wird die Verwendung von Einweghandschuhen und Schutzbekleidung während der Handhabung von Oncaspar empfohlen.

5. Alle Materialien zur Verabreichung oder Reinigung, einschließlich Handschuhe, sollten in Entsorgungsbeutel für Sonderabfälle zur Hochtemperaturverbrennung gepackt werden.

Rekonstitution

1. 5,2 ml Wasser für Injektionszwecke werden mithilfe einer Spritze und einer 21-Gauge-Nadel in die Durchstechflasche gegeben.
2. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das Pulver rekonstituiert ist.
3. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Fremdpartikeln sein. Nicht verwenden, wenn die rekonstituierte Lösung trüb ist oder wenn sich ein Niederschlag gebildet hat. Nicht schütteln.
4. Die Lösung sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution verwendet werden, wenn sie bei unter 25 °C gelagert wurde.

Anwendung

1. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung auf Partikel geprüft werden. Es sollte nur eine klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Fremdpartikeln ist, verwendet werden.
2. Das Arzneimittel sollte intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Die Lösung sollte langsam gegeben werden. Bei intramuskulärer Injektion sollte ein Volumen von 2 ml bei Kindern und Jugendlichen und 3 ml bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Bei intravenöser Injektion sollte die rekonstituierte Lösung in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoseinjektionslösung verdünnt werden.
Die verdünnte Lösung kann über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden zusammen mit einer bereits laufenden Infusion von entweder isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoseinjektionslösung gegeben werden. Es dürfen keine anderen Arzneimittel über denselben intravenösen Zugang während der Gabe von Oncaspar infundiert werden (siehe Abschnitt 4.2).
Nach der Verdünnung sollte die Lösung unverzüglich verwendet werden. Wenn eine unverzügliche Verwendung nicht möglich ist, kann die verdünnte Lösung bei 2 °C - 8 °C bis zu 48 Stunden gelagert werden (siehe Abschnitt 6.3).

Beseitigung

Oncaspar ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1070/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 20. November 2020

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Exelead, Inc.
6925 Guion Road
Indianapolis
Indiana 46268
USA

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy
Frankreich

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
<p>Wirksamkeitsprüfung nach der Zulassung [Post-authorisation efficacy study (PAES)]: Zur weiteren Festlegung von Wirksamkeit und Sicherheit von Oncaspar bei Patienten mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie legt der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse der Studie CAALL-F01 vor, einer prospektiven multizentrischen Kohortenstudie zur Beurteilung von Oncaspar als First-Line-Behandlung für Kinder und Jugendliche mit ALL zusammen mit einer Kombinations-Chemotherapie.</p> <p>Der Studienbericht muss vorgelegt werden bis:</p>	<p>Dezember 2025</p>

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncaspar 750 E/ml Injektions-/Infusionslösung
Pegaspargase

2. WIRKSTOFF(E)

1 ml enthält 750 E Pegaspargase.
Eine 5-ml-Durchstechflasche enthält 3.750 E.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Injektions-/Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 5 ml.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1070/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

18. EINDEUTIGE KENNUNG – VOM MENSCHEN LESBARE DATEN

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Oncaspar 750 E/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
Pegaspargase

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 3.750 E Pegaspargase
Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 750 E Pegaspargase (750 E/ml).

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid, Sucrose
sowie Natriumhydroxid und Salzsäure (zur pH-Einstellung).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung
1 Durchstechflasche mit 3.750 E Pegaspargase.

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis
Nach der Rekonstitution Lösung sofort verwenden.

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Warnhinweis: Spezielle Hinweise zur Handhabung (siehe Packungsbeilage)

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1070/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. EINDEUTIGE KENNUNG – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit eindeutiger Kennung enthalten.

18. EINDEUTIGE KENNUNG – VOM MENSCHEN LESBARE DATEN

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Oncaspar 750 E/ml Injektions-/Infusionslösung.
Pegaspargase
Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

5 ml

6. WEITERE ANGABEN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Oncaspar 750 E/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung.
Pegaspargase
Zur intravenösen oder intramuskulären Anwendung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

3.750 E

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Oncaspar 750 E/ml Injektions-/Infusionslösung Pegaspargase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Oncaspar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Oncaspar beachten?
3. Wie ist Oncaspar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Oncaspar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Oncaspar und wofür wird es angewendet?

Oncaspar enthält Pegaspargase. Das ist ein Enzym (Asparaginase), das Asparagin abbaut, einen wichtigen Proteinbaustein, ohne den Zellen nicht überleben können. Normale Zellen können Asparagin selbst herstellen, einige Krebszellen können dies jedoch nicht. Oncaspar senkt den Asparagin-Spiegel in Blutkrebszellen und hemmt die Vermehrung der Krebszellen.

Oncaspar wird zur Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren und bei Erwachsenen angewendet. ALL ist eine Krebserkrankung der weißen Blutzellen, bei der bestimmte unreife weiße Zellen (die sogenannten Lymphoblasten) unkontrolliert wachsen und so die Produktion von funktionsfähigen Blutzellen verhindern. Oncaspar wird zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Oncaspar beachten?

Oncaspar darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pegaspargase oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse haben oder in der Vergangenheit hatten.
- wenn Sie nach einer früheren Asparaginase-Therapie schwere Blutungen hatten.
- wenn Sie nach einer früheren Asparaginase-Therapie Blutgerinnsel hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Erkrankungen auf Sie zutrifft. Wenn Sie Elternteil eines Kindes sind, das mit Oncaspar behandelt wird, informieren Sie bitte den Arzt, wenn eine dieser Erkrankungen auf Ihr Kind zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Oncaspar erhalten. Dieses Arzneimittel kann für Sie ungeeignet sein:

- wenn Sie schwerwiegende allergische Reaktionen auf andere Formen von Asparaginase hatten, beispielsweise Jucken, Hitzegefühl oder Schwellung der Atemwege, da unter Oncaspar starke allergische Reaktionen auftreten können.

- wenn Sie an einer Blutungsstörung leiden oder in der Vergangenheit schwerwiegende Blutgerinnsel hatten.
- wenn Sie Fieber haben. Dieses Arzneimittel kann Ihre Infektionsanfälligkeit erhöhen.
- wenn Ihre Leberfunktion herabgesetzt ist oder Sie Arzneimittel anwenden, die leberschädigend wirken können. Wenn Oncaspar in Kombination mit anderen Krebstherapien verwendet wird, können Schädigungen der Leber und des zentralen Nervensystems auftreten.
- wenn Sie Bauchschmerzen haben. Im Laufe einer Behandlung mit Oncaspar kann eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse auftreten, die in einigen Fällen tödlich verlaufen kann.

Dieses Arzneimittel kann zu Schwankungen der Gerinnungsfaktoren führen und das Risiko von Blutungen und/oder Blutgerinnseln erhöhen.

Als Mutter oder Vater eines Kindes, das mit Oncaspar behandelt wird, informieren Sie dessen Arzt, wenn einer der oben genannten Punkte auf Ihr Kind zutrifft.

Während der Behandlung mit Oncaspar

Während der Anwendung von Oncaspar werden Sie eine Stunde lang nach Beginn der Behandlung sorgfältig auf Zeichen schwerwiegender allergischer Reaktionen überwacht. Medizinische Ausrüstung zur Behandlung allergischer Reaktionen wird in der Nähe verfügbar sein.

Zusätzliche Kontrolluntersuchungen

Es werden regelmäßig Blut- und Harnzucker sowie Leber- und Bauchspeicheldrüsenfunktion geprüft und andere Untersuchungen durchgeführt, um Ihren Gesundheitszustand während und nach der Behandlung zu überwachen, da dieses Arzneimittel Ihr Blut und andere Organe schädigen kann.

Anwendung von Oncaspar zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Das ist wichtig, da Oncaspar aufgrund seiner Wirkung auf die Leber, die eine wichtige Rolle beim Ausscheiden von Arzneimitteln aus dem Körper spielt, die Nebenwirkungen anderer Arzneimittel verstärken kann. Es ist zudem besonders wichtig, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Immunisierung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von drei Monaten nach Beendigung Ihrer Leukämiebehandlung. Dadurch wird das Risiko von schweren Infektionen erhöht.
- Vincristin, ein anderes Arzneimittel gegen Krebs. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Oncaspar besteht ein höheres Risiko von Nebenwirkungen oder allergischen Reaktionen.
- Arzneimittel, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes senken, wie Antikoagulantien (z. B. Coumarin/Warfarin und Heparin), Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antirheumatika (wie etwa Ibuprofen oder Naproxen). Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Oncaspar besteht ein höheres Risiko von Blutungsstörungen.
- Arzneimittel, die eine Zellteilung erfordern, um ihre Wirkung zu entfalten, beispielsweise Methotrexat (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Krebserkrankungen und Arthritis eingesetzt wird) können eine herabgesetzte Wirkung haben.
- Prednison, ein Steroidarzneimittel. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Oncaspar wird die Wirkung auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verstärkt.
- Cytarabin, ein Arzneimittel, das zur Krebstherapie verwendet werden kann und die Wirkung von Oncaspar stören könnte.

Oncaspar kann auch zu Änderungen der Leberfunktion führen, was die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie sollten Oncaspar nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, da dessen Wirkung während der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Erkrankung eine Behandlung erfordert. Während der Behandlung mit Oncaspar und über mindestens 6 Monate nach

Behandlungsende müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Orale Kontrazeptiva sind keine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Oncaspar. Fragen Sie Ihren Arzt nach der für Sie am besten geeigneten Verhütungsmethode. Männer müssen ebenfalls einen wirksamen Empfängnisschutz anwenden, während sie oder ihre Partnerinnen mit Oncaspar behandelt werden.

Es ist nicht bekannt, ob Pegaspargase in die Muttermilch übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme soll das Stillen während der Behandlung mit Oncaspar abgebrochen und erst nach Absetzen von Oncaspar wieder aufgenommen werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden, da es Schläfrigkeit, Müdigkeit und Verwirrtheit auslösen kann.

Oncaspar enthält Natrium

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

3. Wie ist Oncaspar anzuwenden?

Ihre Behandlung mit Oncaspar wurde von einem Arzt verschrieben, der große Erfahrungen mit Arzneimitteln hat, die zur Krebstherapie verwendet werden. Ihr Arzt entscheidet auf der Grundlage Ihres Alters und Ihrer Körperoberfläche, die sich aus Ihrer Größe und Ihrem Gewicht errechnet, welche Dosis des Arzneimittels erforderlich ist und wie häufig es angewendet wird.

Das Arzneimittel wird als Lösung in einen Muskel oder, falls angebracht, in eine Vene injiziert.

Wenn Sie eine größere Menge von Oncaspar erhalten haben, als Sie sollten

Da das Arzneimittel von Ihrem Arzt verabreicht wird, ist es sehr unwahrscheinlich, dass Sie mehr als notwendig erhalten.

In dem unwahrscheinlichen Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung werden Sie vom medizinischen Personal sorgfältig überwacht und angemessen behandelt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie **umgehend** Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung oder andere Störungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) mit schweren Bauchschmerzen, die bis in den Rücken strahlen können, Erbrechen, erhöhte Blutzuckerwerte
- schwerwiegende allergische Reaktionen mit Symptomen wie Ausschlag, Jucken, Schwellung, Nesselausschlag, Kurzatmigkeit, schneller Herzschlag oder Blutdruckabfall
- Blutgerinnsel
- Fieber mit niedrigen Spiegeln der weißen Blutzellen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- schwere Blutung oder blaue Flecken
- heftiges Schütteln (Krampfanfälle) und Verlust des Bewusstseins
- schwere Infektion mit sehr hohem Fieber

- Probleme mit der Leber (z. B. farbliche Veränderung von Haut oder Urin oder Stuhl und Laborergebnisse mit erhöhten Leberenzymen oder erhöhtem Bilirubin)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leberversagen
- Gelbsucht
- Blockade des Galleflusses aus der Leber (Cholestase)
- Zerstörung von Leberzellen (Leberzellnekrose)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwere Hautreaktion namens Epidermolysis acuta toxica
- Verlust der Nierenfunktion (z. B. Änderung der Urinausscheidung, Schwellung der Füße und Sprunggelenke)
- Schlaganfall
- Schwere allergische Reaktionen, die Bewusstseinsverlust verursachen und lebensbedrohend sein können (anaphylaktischer Schock)

Andere Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Änderungen der Funktion der Bauchspeicheldrüse
- Gewichtsverlust
- Schmerzen in den Beinen (die ein Anzeichen für eine Thrombose sein könnten), Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit (welche ein Anzeichen für Blutgerinnsel in der Lunge sein könnten, auch Lungenembolie genannt)
- Appetitverlust, allgemeine Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Übelkeit
- Erhöhter Blutzuckerspiegel

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum (Aszites)
- Fieber und grippeartige Symptome
- Geschwüre im Mund
- Rücken-, Gelenk- oder Bauchschmerzen
- Hohe Fett- und Cholesterinwerte im Blut: niedrige Kaliumwerte im Blut

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), ein Syndrom mit den Symptomen Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Sehverlust, die nach einiger Zeit abklingen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Verminderte Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen
- Herzklopfen
- Fieber
- Zysten in der Bauchspeicheldrüse, Schwellung der Speicheldrüsen
- Hohe Harnstoffwerte im Blut, Antikörper gegen Oncaspar, hoher Ammoniakspiegel im Blut, niedriger Blutzuckerspiegel
- Schläfrigkeit, Verwirrtheit, leichtes Zucken der Finger

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die Ihrer Meinung nach mit der Chemotherapie zusammenhängen, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können

Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Oncaspar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Nach Verdünnen des Arzneimittels sollte die Lösung unverzüglich verwendet werden. Wenn eine unverzügliche Verwendung nicht möglich ist, kann die verdünnte Lösung bei 2 °C - 8 °C bis zu 48 Stunden gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die Lösung ist trüb oder es hat sich ein Niederschlag gebildet.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie den Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Oncaspar enthält

Der Wirkstoff ist Pegaspargase. Ein ml Lösung enthält 750 Einheiten Pegaspargase. Eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung enthält 3.750 Einheiten Pegaspargase.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O
Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke (siehe Abschnitt 2, „Oncaspar enthält Natrium“).

Wie Oncaspar aussieht und Inhalt der Packung

Oncaspar ist eine klare, farblose Injektionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Hersteller

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Roue de Saran
45520 Gidy
Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.

Lietuva
UAB “SERVIER PHARMA”

Tel: +32 (0)2 529 43 11

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France

Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska

Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland

Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland

Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska

Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika

Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.:+421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland

Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Oncaspar den Patientennamen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

Angesichts der Unvorhersehbarkeit von Nebenwirkungen soll Oncaspar nur von in der Anwendung von Krebs-Chemotherapeutika erfahrenem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

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

Patienten sollten über mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oncaspar, einschließlich sofortiger Anaphylaxie, informiert werden. Patienten, die Oncaspar erhalten, unterliegen einem erhöhten Risiko auf Blutungs- und Thrombostörungen. Patienten sollten aufgeklärt werden, dass Oncaspar nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden sollte, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Oncaspar zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

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; wenn das Arzneimittel mit Augen, Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, muss unverzüglich mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden.

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

Weitere ausführliche Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Oncaspar 750 E/ml Pulver zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung Pegaspargase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Oncaspar und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Oncaspar beachten?
3. Wie ist Oncaspar anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Oncaspar aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Oncaspar und wofür wird es angewendet?

Oncaspar enthält Pegaspargase. Das ist ein Enzym (Asparaginase), das Asparagin abbaut, einen wichtigen Proteinbaustein, ohne den Zellen nicht überleben können. Normale Zellen können Asparagin selbst herstellen, einige Krebszellen können dies jedoch nicht. Oncaspar senkt den Asparagin-Spiegel in Blutkrebszellen und hemmt die Vermehrung der Krebszellen.

Oncaspar wird zur Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Kindern und Jugendlichen ab der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren und bei Erwachsenen angewendet. ALL ist eine Krebserkrankung der weißen Blutzellen, bei der bestimmte unreife weiße Zellen (die sogenannten Lymphoblasten) unkontrolliert wachsen und so die Produktion von funktionsfähigen Blutzellen verhindern. Oncaspar wird zusammen mit anderen Arzneimitteln angewendet.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Oncaspar beachten?

Oncaspar darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pegaspargase oder einen der in Abschnitt 6 genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie eine schwere Lebererkrankung haben.
- wenn Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse haben oder in der Vergangenheit hatten.
- wenn Sie nach einer früheren Asparaginase-Therapie schwere Blutungen hatten.
- wenn Sie nach einer früheren Asparaginase-Therapie Blutgerinnsel hatten.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Erkrankungen auf Sie zutrifft. Wenn Sie Elternteil eines Kindes sind, das mit Oncaspar behandelt wird, informieren Sie bitte den Arzt, wenn eine dieser Erkrankungen auf Ihr Kind zutrifft.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie Oncaspar erhalten. Dieses Arzneimittel kann für Sie ungeeignet sein:

- wenn Sie schwerwiegende allergische Reaktionen auf andere Formen von Asparaginase hatten, beispielsweise Jucken, Hitzegefühl oder Schwellung der Atemwege, da unter Oncaspar starke allergische Reaktionen auftreten können.

- wenn Sie an einer Blutungsstörung leiden oder in der Vergangenheit schwerwiegende Blutgerinnsel hatten.
- wenn Sie Fieber haben. Dieses Arzneimittel kann Ihre Infektionsanfälligkeit erhöhen.
- wenn Ihre Leberfunktion herabgesetzt ist oder Sie Arzneimittel anwenden, die leberschädigend wirken können. Wenn Oncaspar in Kombination mit anderen Krebstherapien verwendet wird, können Schädigungen der Leber und des zentralen Nervensystems auftreten.
- wenn Sie Bauchschmerzen haben. Im Laufe einer Behandlung mit Oncaspar kann eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse auftreten, die in einigen Fällen tödlich verlaufen kann.

Dieses Arzneimittel kann zu Schwankungen der Gerinnungsfaktoren führen und das Risiko von Blutungen und/oder Blutgerinnseln erhöhen.

Als Mutter oder Vater eines Kindes, das mit Oncaspar behandelt wird, informieren Sie dessen Arzt, wenn einer der oben genannten Punkte auf Ihr Kind zutrifft.

Während der Behandlung mit Oncaspar

Während der Anwendung von Oncaspar werden Sie eine Stunde lang nach Beginn der Behandlung sorgfältig auf Zeichen schwerwiegender allergischer Reaktionen überwacht. Medizinische Ausrüstung zur Behandlung allergischer Reaktionen wird in der Nähe verfügbar sein.

Zusätzliche Kontrolluntersuchungen

Es werden regelmäßig Blut- und Harnzucker sowie Leber- und Bauchspeicheldrüsenfunktion geprüft und andere Untersuchungen durchgeführt, um Ihren Gesundheitszustand während und nach der Behandlung zu überwachen, da dieses Arzneimittel Ihr Blut und andere Organe schädigen kann.

Anwendung von Oncaspar zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Das ist wichtig, da Oncaspar aufgrund seiner Wirkung auf die Leber, die eine wichtige Rolle beim Ausscheiden von Arzneimitteln aus dem Körper spielt, die Nebenwirkungen anderer Arzneimittel verstärken kann. Es ist zudem besonders wichtig, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Immunisierung mit Lebendimpfstoffen innerhalb von drei Monaten nach Beendigung Ihrer Leukämitherapie. Dadurch wird das Risiko von schweren Infektionen erhöht.
- Vincristin, ein anderes Arzneimittel gegen Krebs. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Oncaspar besteht ein höheres Risiko von Nebenwirkungen oder allergischen Reaktionen.
- Arzneimittel, die die Gerinnungsfähigkeit des Blutes senken, wie Antikoagulantien (z. B. Cumarin/Warfarin und Heparin), Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidale Antirheumatika (wie etwa Ibuprofen oder Naproxen). Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Oncaspar besteht ein höheres Risiko von Blutungsstörungen.
- Arzneimittel, die eine Zellteilung erfordern, um ihre Wirkung zu entfalten, beispielsweise Methotrexat (ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Krebserkrankungen und Arthritis eingesetzt wird) können eine herabgesetzte Wirkung haben.
- Prednison, ein Steroidarzneimittel. Bei der gleichzeitigen Anwendung mit Oncaspar wird die Wirkung auf die Gerinnungsfähigkeit des Blutes verstärkt.
- Cytarabin, ein Arzneimittel, das zur Krebstherapie verwendet werden kann und die Wirkung von Oncaspar stören könnte.

Oncaspar kann auch zu Änderungen der Leberfunktion führen, was die Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen kann.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat.

Sie sollten Oncaspar nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, da dessen Wirkung während der Schwangerschaft nicht untersucht wurde. Ihr Arzt wird entscheiden, ob Ihre Erkrankung eine

Behandlung erfordert. Während der Behandlung mit Oncaspar und über mindestens 6 Monate nach Behandlungsende müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine sichere Verhütungsmethode anwenden. Orale Kontrazeptiva sind keine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung während der Behandlung mit Oncaspar. Fragen Sie Ihren Arzt nach der für Sie am besten geeigneten Verhütungsmethode. Männer müssen ebenfalls einen wirksamen Empfängnischutz anwenden, während sie oder ihre Partnerinnen mit Oncaspar behandelt werden.

Es ist nicht bekannt, ob Pegaspargase in die Muttermilch übergeht. Als Vorsichtsmaßnahme soll das Stillen während der Behandlung mit Oncaspar abgebrochen und erst nach Absetzen von Oncaspar wieder aufgenommen werden.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Nehmen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teil und bedienen Sie keine Maschinen, wenn Sie dieses Arzneimittel anwenden, da es Schläfrigkeit, Müdigkeit und Verwirrtheit auslösen kann.

Oncaspar enthält Natrium

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

3. Wie ist Oncaspar anzuwenden?

Ihre Behandlung mit Oncaspar wurde von einem Arzt verschrieben, der große Erfahrungen mit Arzneimitteln hat, die zur Krebstherapie verwendet werden. Ihr Arzt entscheidet auf der Grundlage Ihres Alters und Ihrer Körperoberfläche, die sich aus Ihrer Größe und Ihrem Gewicht errechnet, welche Dosis des Arzneimittels erforderlich ist und wie häufig es angewendet wird.

Das Arzneimittel wird als Lösung in einen Muskel oder, falls angebracht, in eine Vene injiziert.

Wenn Sie eine größere Menge von Oncaspar erhalten haben, als Sie sollten

Da das Arzneimittel von Ihrem Arzt verabreicht wird, ist es sehr unwahrscheinlich, dass Sie mehr als notwendig erhalten.

In dem unwahrscheinlichen Fall einer unbeabsichtigten Überdosierung werden Sie vom medizinischen Personal sorgfältig überwacht und angemessen behandelt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Informieren Sie **umgehend** Ihren Arzt, wenn eine der folgenden Nebenwirkungen bei Ihnen auftritt:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Entzündung oder andere Störungen der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) mit schweren Bauchschmerzen, die bis in den Rücken strahlen können, Erbrechen, erhöhte Blutzuckerwerte
- schwerwiegende allergische Reaktionen mit Symptomen wie Ausschlag, Jucken, Schwellung, Nesselausschlag, Kurzatmigkeit, schneller Herzschlag oder Blutdruckabfall
- Blutgerinnsel
- Fieber mit niedrigen Spiegeln der weißen Blutzellen

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- schwere Blutung oder blaue Flecken
- heftiges Schütteln (Krampfanfälle) und Verlust des Bewusstseins
- schwere Infektion mit sehr hohem Fieber
- Probleme mit der Leber (z. B. farbliche Veränderung von Haut oder Urin oder Stuhl und Laborergebnisse mit erhöhten Leberenzymen oder erhöhtem Bilirubin)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Leberversagen
- Gelbsucht
- Blockade des Galleflusses aus der Leber (Cholestase)
- Zerstörung von Leberzellen (Leberzellnekrose)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwere Hautreaktion namens Epidermolysis acuta toxica
- Verlust der Nierenfunktion (z. B. Änderung der Urinausscheidung, Schwellung der Füße und Sprunggelenke)
- Schlaganfall
- Schwere allergische Reaktionen, die Bewusstseinsverlust verursachen und lebensbedrohend sein können (anaphylaktischer Schock)

Andere Nebenwirkungen

Wenden Sie sich an Ihren Arzt, wenn Sie folgende Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Änderungen der Funktion der Bauchspeicheldrüse
- Gewichtsverlust
- Schmerzen in den Beinen (die ein Anzeichen für eine Thrombose sein könnten), Brustschmerzen oder Kurzatmigkeit (welche ein Anzeichen für Blutgerinnsel in der Lunge sein könnten, auch Lungenembolie genannt)
- Appetitverlust, allgemeine Schwäche, Erbrechen, Durchfall, Übelkeit
- Erhöhter Blutzuckerspiegel

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Verminderte Anzahl roter Blutkörperchen
- Ansammlung von Flüssigkeit im Bauchraum (Aszites)
- Fieber und grippeartige Symptome
- Geschwüre im Mund
- Rücken-, Gelenk- oder Bauchschmerzen
- Hohe Fett- und Cholesterinwerte im Blut: niedrige Kaliumwerte im Blut

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), ein Syndrom mit den Symptomen Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfällen und Sehverlust, die nach einiger Zeit abklingen.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Verminderte Anzahl weißer Blutzellen und Blutplättchen
- Herzklopfen
- Fieber
- Zysten in der Bauchspeicheldrüse, Schwellung der Speicheldrüsen
- Hohe Harnstoffwerte im Blut, Antikörper gegen Oncaspar, hoher Ammoniakspiegel im Blut, niedriger Blutzuckerspiegel
- Schläfrigkeit, Verwirrtheit, leichtes Zucken der Finger

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, die Ihrer Meinung nach mit der Chemotherapie zusammenhängen, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Oncaspar aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett nach „verw. bis“ und dem Umkarton nach „verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

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

Nach Rekonstitution und Verdünnen des Arzneimittels sollte die Lösung unverzüglich verwendet werden. Wenn eine unverzügliche Verwendung nicht möglich ist, kann die verdünnte Lösung bei 2 °C - 8 °C bis zu 48 Stunden gelagert werden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Die rekonstituierte Lösung ist trüb oder weist sichtbare Partikel auf.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie den Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Oncaspar enthält

Der Wirkstoff ist Pegaspargase. Jede Durchstechflasche enthält 3.750 E Pegaspargase.

Nach der Rekonstitution enthält 1 ml Lösung 750 E Pegaspargase (750 E/ml).

Die sonstigen Bestandteile sind: Dinatriumhydrogenphosphat 7 H₂O, Natriumdihydrogenphosphat 1 H₂O, Natriumchlorid, Sucrose, Natriumhydroxid (zur Einstellung des pH-Wertes), Salzsäure (zur pH-Einstellung) (siehe Abschnitt 2, „Oncaspar enthält Natrium“).

Wie Oncaspar aussieht und Inhalt der Packung

Oncaspar ist ein weißes bis cremefarbenes Pulver. Nach Rekonstitution ist die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Fremdpartikeln. Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche aus Glas mit 3.750 E Pegaspargase.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Hersteller

Les Laboratoires Servier Industrie
905 Route de Saran
45520 Gidy

Frankreich

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

България
Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika
Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Deutschland
Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel.: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Lietuva
UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg
S.A. Servier Benelux N.V.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

Nederland
Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge
Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich
Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d. o. o.
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Sverige
Servier Sverige AB
Tel : +46 (0)8 522 508 00

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

United Kingdom
Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt.

Es wird dringend empfohlen, bei jeder Verabreichung von Oncaspar den Patientennamen und die Chargennummer des Arzneimittels zu dokumentieren, um einen Zusammenhang zwischen Patient und Produktcharge herzustellen.

Angesichts der Unvorhersehbarkeit von Nebenwirkungen soll Oncaspar nur von in der Anwendung von Krebs-Chemotherapeutika erfahrenem medizinischem Fachpersonal verabreicht werden.

Besonders bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die anderen Formen von L-Asparaginase können während der Therapie Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oncaspar, z. B. 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 sollten über mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Oncaspar, einschließlich sofortiger Anaphylaxie, informiert werden. Patienten, die Oncaspar erhalten, unterliegen einem erhöhten Risiko auf Blutungs- und Thrombosestörungen. Patienten sollten aufgeklärt werden, dass Oncaspar nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln angewendet werden sollte, die mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen (siehe Abschnitt 2 „Anwendung von Oncaspar zusammen mit anderen Arzneimitteln“).

Dieses Arzneimittel kann bei Berührung Reizungen hervorrufen. Das Pulver muss daher mit besonderer Vorsicht gehandhabt und verabreicht werden. Einatmen der Dämpfe sowie Berührung mit Haut und Schleimhaut, insbesondere den Augen, sind zu vermeiden; wenn das Arzneimittel mit Augen, Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, muss unverzüglich mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser gespült werden.

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

Hinweise zur Zubereitung, Lagerung und Entsorgung von Oncaspar

Hinweise zur Handhabung

1. Mitarbeiter sollten in der Handhabung und dem Überführen des Arzneimittels geschult werden (schwängere Mitarbeiterinnen sollten von Arbeiten mit diesem Arzneimittel ausgeschlossen werden).
2. Es muss ein aseptisches Verfahren verwendet werden.
3. Verfahren zur korrekten Handhabung antineoplastischer Mittel sollten beachtet werden.

4. Es wird die Verwendung von Einweghandschuhen und Schutzbekleidung während der Handhabung von Oncaspar empfohlen.
5. Alle Materialien zur Verabreichung oder Reinigung, einschließlich Handschuhe, sollten in Entsorgungsbeutel für Sonderabfälle zur Hochtemperaturverbrennung gepackt werden.

Rekonstitution

1. 5,2 ml Wasser für Injektionszwecke werden mithilfe einer Spritze und einer 21-Gauge-Nadel in die Durchstechflasche gegeben.
2. Die Durchstechflasche sollte vorsichtig geschwenkt werden, bis das Pulver rekonstituiert ist.
3. Nach der Rekonstitution sollte die Lösung klar, farblos und frei von sichtbaren Fremdpartikeln sein. Nicht verwenden, wenn die rekonstituierte Lösung trüb ist oder wenn sich ein Niederschlag gebildet hat. Nicht schütteln.
4. Die Lösung sollte innerhalb von 24 Stunden nach der Rekonstitution verwendet werden, wenn sie bei unter 25 °C gelagert wurde.

Anwendung

1. Parenterale Arzneimittel sollten vor der Verabreichung auf Partikel geprüft werden. Es sollte nur eine klare, farblose Lösung, die frei von sichtbaren Fremdpartikeln ist, verwendet werden.
2. Das Arzneimittel sollte intravenös oder intramuskulär verabreicht werden. Die Lösung sollte langsam gegeben werden. Bei intramuskulärer Injektion sollte ein Volumen von 2 ml bei Kindern und Jugendlichen und 3 ml bei Erwachsenen nicht überschritten werden. Bei intravenöser Injektion sollte die rekonstituierte Lösung in 100 ml isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoseinjektionslösung verdünnt werden. Die verdünnte Lösung kann über einen Zeitraum von 1 bis 2 Stunden zusammen mit einer bereits laufenden Infusion von entweder isotonischer Natriumchloridlösung (0,9 %) für Injektionszwecke oder 5 %iger Glucoseinjektionslösung gegeben werden. Es dürfen keine anderen Arzneimittel über denselben intravenösen Zugang während der Gabe von Oncaspar infundiert werden. Die Lösung sollte unmittelbar nach dem Verdünnen verwendet werden. Wenn eine unverzügliche Verwendung nicht möglich ist, kann die verdünnte Lösung bei 2 °C - 8 °C bis zu 48 Stunden gelagert werden.

Beseitigung

Oncaspar ist nur zur einmaligen Anwendung. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen. Weitere ausführliche Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen.