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).

Empfohlene Prämedikation
Patienten sollten 30-60 Minuten vor der Verabreichung von Oncaspar mit Paracetamol, einem H_1-Rezeptorblocker (z.B. Diphenhydramin) und einem H_2-Rezeptorblocker (z.B. Famotidin) vorbehandelt werden, um das Risiko und die Schwere von sowohl Infusions- als auch Überempfindlichkeitsreaktionen zu vermindern (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Erwachsene ≤ 21 Jahre
Die empfohlene Dosis bei Patienten mit einer Körperoberfläche (KOF) von ≥ 0,6 m^2 und einem Alter ≤ 21 Jahren ist 2.500 E Pegaspargase (entsprechend 3,3 ml Oncaspar)/m² Körperoberfläche alle 14 Tage.

Kinder mit einer Körperoberfläche von < 0,6 m² 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)/m^2 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.

Patienten sollten 30-60 Minuten vor der Verabreichung von Oncaspar vorbehandelt werden (siehe Abschnitt 4.2).

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), eine Hypofibrinogenämie und eine Erniedrigung von Antithrombin III 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.

Osteonekrose
In Gegenwart von Glucocorticoiden ist eine Osteonekrose (avaskuläre Nekrose) eine mögliche Komplikation der Hyperkoagulabilität, die bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wird, wobei sich eine höhere Inzidenz bei Mädchen gezeigt hat (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Daher wird eine engmaschige Überwachung der Patienten im Kindes- und Jugendalter empfohlen, um jegliche klinische Anzeichen/Symptome einer Osteonekrose zu erkennen. Die klinische Beurteilung durch den behandelnden Arzt sollte den Behandlungsplan für jeden Patienten auf der Grundlage einer individuellen Nutzen-Risiko-Bewertung gemäß den Standardrichtlinien für die Behandlung von ALL und den Grundsätzen der unterstützenden Pflege leiten.

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.

Lebervenenverschlusskrankheit (VOD), einschließlich schwerer, lebensbedrohlicher und potenziell tödlicher Fälle, wurde bei Patienten beobachtet, die mit Oncaspar in Kombination mit einer Standard-Chemotherapie behandelt wurden, auch während der Induktionsphase einer mehrphasigen Chemotherapie (siehe Abschnitt 4.8).

Zu den Anzeichen und Symptomen der Lebervenenverschlusskrankheit zählen rasche Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention mit Aszites, Hepatomegalie, Thrombozytopenie und ein rascher Anstieg des Bilirubin. Die Identifizierung von Risikofaktoren, wie vorbestehende Lebererkrankungen oder eine Vorgeschichte einer Lebervenenverschlusskrankheit, ist für die Prävention von entscheidender Bedeutung. Die rechtzeitige Erkennung und angemessene Behandlung einer Lebervenenverschlusskrankheit ist unbedingt erforderlich. Patienten, bei denen diese Erkrankung auftritt, sollten entsprechend der gängigen medizinischen Praxis behandelt werden.

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, Verwirrtheitszuständen 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 Antikoagulanzien 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.

Pegaspargase kann das Risiko einer Glucocorticoid-induzierten Osteonekrose bei Kindern und Jugendlichen erhöhen, wenn beide Behandlungen gleichzeitig verabreicht werden, wobei eine höhere Inzidenz bei Mädchen zu beobachten ist. Dies ist auf eine potenzielle Erhöhung der Dexamethasonexposition zurückzuführen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

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, Verwirrtheitszustände, 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 klinischen 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/m^2 intravenös als Vergleichsbehandlung verabreicht wurde (Studien DFCI 11-001 und AALL07P4). Darüber hinaus beinhaltet das Sicherheitsprofil Daten aus anderen Oncaspar-Studien, wie der Studie über den Vergleich der Pharmakokinetik der flüssigen und der lyophilisierten Formulierung von Pegaspargase (CL2-95014-002), der Roll-over-Studie (CL2-95014-003) und Studien, in denen Oncaspar intramuskulär verabreicht wurde (Studien CCG-1962 und CCG-1991), die ebenfalls für die Bestimmung des Sicherheitsprofils berücksichtigt wurden (siehe Abschnitt 5.1 für CCG-1962 and CCG-1991).

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, Hypertriglyzeridämie, 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
	Nicht bekannt: Venenverschlusskrankheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Sehr häufig: Ausschlag
	Nicht bekannt: Epidermolysis acuta toxica*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Häufig: Schmerz in den Extremitäten
	Nicht bekannt: Osteonekrose (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
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, Antithrombin III erniedrigt****, Neutrophilenzahl erniedrigt****
	Häufig: Prothrombinzeit verlängert, International normalized ratio erhöht, Hypokaliämie, Cholesterin im Blut erhöht, Hypofibrinogenämie, Gammaglutamyltransferase erhöht
	Nicht bekannt: Blutharnstoff erhöht, Anti-Pegaspargase-Antikörper, 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

**** Fälle von erniedrigtem Antithrombin III und erniedrigter Neutrophilenzahl wurden in den Studien CL2-95014-002 und CL2-95014-003 beobachtet.

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 Auschlag, 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 rasche Gewichtszunahme, Flüssigkeitsretention mit Aszites, Hepatomegalie, einhergehend mit einer raschen Erhöhung des Serum-Bilirubins und anhaltender Thrombozytopenie, können auf das Risiko einer Entwicklung einer schweren Lebervenenverschlusskrankheit hinweisen, die unbehandelt tödlich sein kann (siehe Abschnitt 4.4).

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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen Berichte über 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/m^2 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 Hochrisikomerkmalen, die Oncaspar intravenös in einer Dosis von 2.500 E/m^2 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/m^2 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].

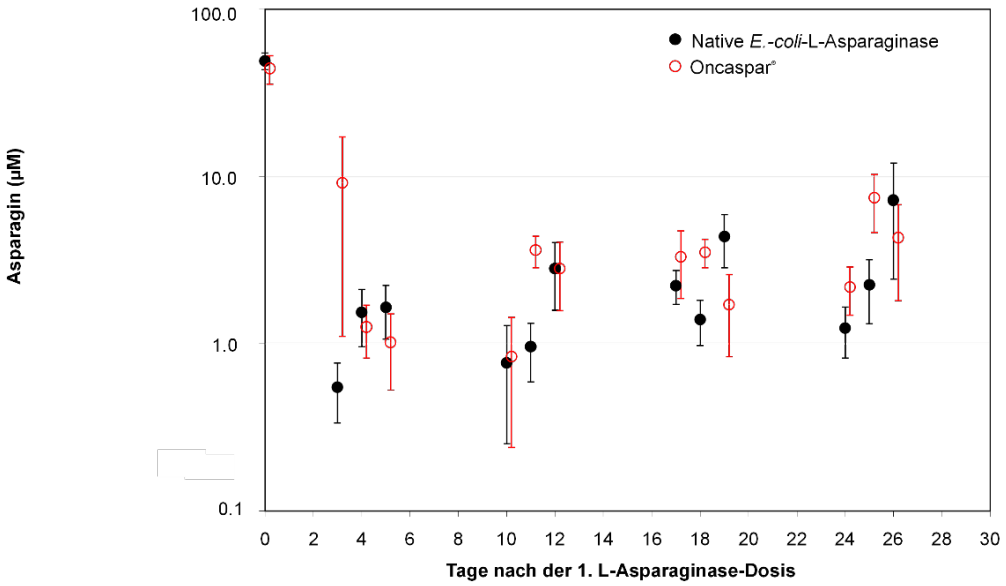
First-Line (ALL-Patienten, die nicht überempfindlich gegenüber nativer E.-coli-L-Asparaginase sind)

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 native *E.-coli*-L-Asparaginase randomisiert. Oncaspar wurde an Tag 3 der 4-wöchigen Induktionsphase und an Tag 3 jeder der beiden 8-wöchigen Phasen mit später Intensivierung in einer Dosis von 2.500 Einheiten/m^2 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/m^2 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/m^2 KOF, intramuskulär) wurde am Tag 3 der 4-wöchigen Induktionsphase verabreicht. Native *E.-coli*-L-Asparaginase (6.000 Einheiten/m^2 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 *E.-coli*-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 ≥ 50.000/µl; 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/m^2 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/m^2 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 betrugen 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 ge-

sehen 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/m^2 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/m^2 KOF intravenös. Den übrigen Patienten wurden 2.000 oder 2.500 E/m^2 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 den Ergebnissen 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/m^2 bzw. 0,169 l/m^2 geschätzt.

In der Studie AALL07P4 wurden die PK Parameter nach einer einzelnen intravenösen Dosis von 2.500 E/m^2 in der Induktionsphase durch eine nicht kompartimentäre 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/m^2 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/m^2 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)
$AUC_{0-\infty}$ (mE·Tag/ml)‡	16570 (4810)
$t_{1/2}$ (Tag)‡	5,33 (2,33)
CL (l/Tag)‡	0,2152 (0,1214)
Vss (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/m^2 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/m^2 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 Verstoffwechselung 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 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

Dinatriumhydrogenphosphat x 7 H_2O
Natriumdihydrogenphosphat x 1 H_2O
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 (schwangere 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

Mai 2024

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

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. IN DEUTSCHLAND ERHÄLTLICHE PACKUNGSGRÖSSEN

1 Durchstechflasche

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

SERVIER Deutschland GmbH
Elsenheimerstr. 53
D-80687 München
Tel.: +49 (0)89 57095-01
Fax: +49 (0)89 57095-126
E-Mail: info-de@servier.com