

## **Gebrauchsinformation: Information für Patienten**

### **Spectrila 10.000 E Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Asparaginase**

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittels gegeben wird, 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 oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### **Was in dieser Packungsbeilage steht**

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

#### **1. Was ist Spectrila und wofür wird es angewendet?**

Spectrila enthält Asparaginase, ein Enzym, das natürliche Substanzen, die für das Wachstum von Krebszellen notwendig sind, abbaut. Alle Zellen brauchen eine Aminosäure namens Asparagin, um am Leben zu bleiben. Gesunde Zellen können Asparagin selbst bilden, aber manche Krebszellen können dies nicht. Asparaginase senkt den Asparagin-Spiegel in Blutkrebszellen und stoppt das Krebswachstum.

Spectrila wird zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern mit akuter lymphatischer Leukämie (ALL), die eine Form von Blutkrebs darstellt, angewendet. Spectrila wird im Rahmen einer Kombinationstherapie eingesetzt.

#### **2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Spectrila beachten?**

##### **Spectrila darf nicht angewendet werden,**

- wenn Sie allergisch gegen Asparaginase oder den in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteil dieses Arzneimittels sind,
- wenn Sie an einer Bauchspeicheldrüsenentzündung (Pankreatitis) leiden oder früher einmal daran gelitten haben,
- wenn Sie schwere Leberfunktionsstörungen haben,
- wenn Sie an einer Blutgerinnungsstörung (wie z. B. Hämophilie) leiden,
- wenn Sie unter einer früheren Asparaginase-Behandlung starke Blutungen oder eine starke Blutgerinnung (Thrombose) hatten.

##### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Spectrila erhalten.

Folgende lebensbedrohliche Situationen könnten während der Behandlung mit Spectrila auftreten:

- schwere Bauchspeicheldrüsenentzündung (akute Pankreatitis),
- Leberfunktionsstörungen,

- eine schwerwiegende allergische Reaktion, die Atemnot oder Schwindelgefühl verursacht,
- Blutgerinnungsstörungen (Blutungen oder Bildung von Blutgerinnseln),
- hohe Blutzuckerspiegel.

Vor und während der Behandlung mit Spectrila wird Ihr Arzt Blutuntersuchungen bei Ihnen durchführen.

Wenn schwere Leberfunktionsstörungen auftreten, muss die Behandlung mit Spectrila sofort unterbrochen werden.

Wenn allergische Symptome auftreten, muss die intravenöse Infusion von Spectrila sofort abgesetzt werden. Sie erhalten möglicherweise Antiallergika und bei Bedarf auch Arzneimittel zur Kreislaufstabilisierung. In den meisten Fällen kann Ihre Behandlung fortgesetzt werden, indem Sie auf andere Arzneimittel, die andere Formen von Asparaginase enthalten, umgestellt werden.

Blutgerinnungsstörungen können bei Ihnen die Gabe von frischem Plasma oder einer bestimmten Eiweißart (Antithrombin III) erforderlich machen, um das Risiko für Blutungen oder die Bildung von Blutgerinnseln (Thrombose) zu verringern.

Hohe Blutzuckerspiegel erfordern unter Umständen eine Behandlung mit intravenösen Flüssigkeiten und/oder Insulin.

Das Auftreten eines reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (das durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust gekennzeichnet ist) kann eine Behandlung mit blutdrucksenkenden Arzneimitteln und bei Krampfanfällen mit Antiepileptika erforderlich machen.

### **Anwendung von Spectrila zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden, kürzlich andere Arzneimittel angewendet haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel anzuwenden. Dies ist deshalb wichtig, weil Spectrila die Nebenwirkungen anderer Arzneimittel verstärken kann, indem es die Leber beeinflusst. Der Leber kommt beim Abbau von Arzneimitteln im Körper eine wichtige Rolle zu.

Es ist besonders wichtig, dass Sie Ihren Arzt informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel anwenden:

- Vincristin (zur Behandlung bestimmter Arten von Krebs), da die gleichzeitige Anwendung von Vincristin und Asparaginase das Risiko für bestimmte Nebenwirkungen erhöhen kann. Um dies zu vermeiden, wird Vincristin in der Regel 3-24 Stunden vor Asparaginase gegeben.
- Glucocorticoide (entzündungshemmende Arzneimittel, welche das Immunsystem dämpfen), da die gleichzeitige Anwendung von Glucocorticoiden und Asparaginase die Entstehung von Blutgerinnseln (Thrombose) erhöhen kann.
- Arzneimittel, welche die Gerinnungsfähigkeit des Blutes vermindern, wie Antikoagulantien (z. B. Warfarin und Heparin), Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder Arzneimittel zur Behandlung von Schmerzen und Entzündungen, da die Anwendung dieser Arzneimittel zusammen mit Asparaginase die Gefahr für Blutungen erhöhen kann.
- Arzneimittel, die in der Leber verstoffwechselt werden (z. B. Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Tetracyclin), weil dadurch das Risiko für Nebenwirkungen steigen kann.
- Asparaginase kann die Wirksamkeit von Methotrexat oder Cytarabin (zur Behandlung von bestimmten Krebsarten) beeinflussen:
  - Wenn Asparaginase nach diesen Arzneimitteln gegeben wird, kann dies ihre Wirkung steigern.
  - Wenn Asparaginase vor diesen Arzneimitteln gegeben wird, kann dies ihre Wirkung abschwächen.

- Arzneimittel, die eine negative Wirkung auf die Leberfunktion haben können (z. B. Paracetamol, Acetylsalicylsäure, Tetracyclin), da sich diese negativen Wirkungen durch eine gleichzeitige Behandlung mit Asparaginase verschlimmern können.
- Arzneimittel, welche die Knochenmarkfunktion unterdrücken können (z. B. Cyclophosphamid, Doxorubicin, Methotrexat), da diese Wirkungen durch die gleichzeitige Anwendung von Asparaginase verstärkt werden können. Sie können anfälliger für Infektionen werden.
- Andere Krebsmittel, da sie dazu beitragen können, dass bei der Zerstörung von Tumorzellen durch Asparaginase zu viel Harnsäure freigesetzt wird.

### **Impfung**

Eine gleichzeitige Impfung mit Lebendimpfstoffen kann das Risiko für eine schwerwiegende Infektion erhöhen. Sie sollten daher vor Ablauf von mindestens 3 Monaten nach dem Ende der Spectrila-Behandlung keine Impfung mit Lebendimpfstoffen erhalten.

### **Schwangerschaft und Stillzeit**

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Asparaginase bei Schwangeren vor. Spectrila darf während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Asparaginase unbedingt erforderlich macht. Es ist nicht bekannt, ob Asparaginase in die Muttermilch übergeht. Deshalb darf Spectrila während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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.

Wenn Sie eine Frau sind, müssen Sie Empfängnisverhütungsmittel anwenden oder während der Chemotherapie sowie für 7 Monate nach dem Ende der Therapie auf Geschlechtsverkehr verzichten. Da indirekte Wechselwirkungen zwischen den Bestandteilen von oralen Empfängnisverhütungsmitteln und Asparaginase nicht ganz ausgeschlossen werden können, gelten orale Empfängnisverhütungsmittel als nicht ausreichend sicher. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte daher eine andere Methode der Empfängnisverhütung außer oralen Empfängnisverhütungsmitteln angewendet werden.

Wenn Sie ein Mann sind, sollten Sie angemessene Vorsichtsmaßnahmen ergreifen, um sicherzustellen, dass Ihre Partnerin während Ihrer Behandlung mit Spectrila sowie für 4 Monate nach der letzten Dosis nicht schwanger wird.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Sie dürfen während der Behandlung mit diesem Arzneimittel kein Fahrzeug führen und keine Maschinen bedienen, da es zu Benommenheit, Müdigkeit oder Verwirrtheit führen kann.

## **3. Wie ist Spectrila anzuwenden?**

Spectrila wird von medizinischem Fachpersonal zubereitet und Ihnen gegeben. Ihr Arzt legt die Dosis fest, die Sie erhalten. Die Dosis ist abhängig von Ihrer Körperoberfläche (KOF), die aus Ihrer Körpergröße und Ihrem Körpergewicht errechnet wird.

Spectrila wird in eine Vene infundiert. Es wird meist zusammen mit anderen Arzneimitteln gegen Krebs angewendet. Die Dauer der Behandlung hängt von der spezifischen Chemotherapie ab, die zur Behandlung Ihrer Erkrankung angewendet wird.

### **Anwendung bei Erwachsenen**

Die für Erwachsene empfohlene Dosis Spectrila beträgt 5.000 E pro m<sup>2</sup> Körperoberfläche (KOF) und wird alle drei Tage gegeben.

### **Anwendung bei Kindern und Jugendlichen**

Die empfohlene Dosis für Kinder und Jugendliche im Alter von 1-18 Jahren beträgt 5.000 E pro m<sup>2</sup> KOF alle 3 Tage.

Die empfohlene Dosis für Kleinkinder im Alter von 0-12 Monaten ist wie folgt:

- Unter 6 Monate: 6.700 E/m<sup>2</sup> KOF,
- 6-12 Monate: 7.500 E/m<sup>2</sup> KOF.

### **Wenn Sie eine größere Menge von Spectrila erhalten haben, als Sie sollten**

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel Spectrila erhalten haben, wenden Sie sich so bald wie möglich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.

Es ist bisher nicht bekannt, dass eine Überdosierung mit Asparaginase zu Anzeichen einer Überdosierung führte. Bei Bedarf wird Ihr Arzt Ihre Symptome behandeln und unterstützende Maßnahmen ergreifen.

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

## **4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?**

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

### **Wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt und brechen Sie die Anwendung von Spectrila ab, wenn Folgendes bei Ihnen auftritt:**

- Bauchspeicheldrüsenentzündung mit starken Schmerzen im Bereich von Bauch und Rücken,
- Starke Abweichungen der Leberfunktionswerte (ermittelt anhand von Laboruntersuchungen),
- Allergische Reaktionen, einschließlich schwerwiegende allergische Reaktion (anaphylaktischer Schock), Hitzewallung, Ausschlag, Blutdruckabfall, Anschwellen von Gesicht und Rachen, Nesselausschlag, Kurzatmigkeit,
- Blutgerinnungsstörungen wie Blutungen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) oder Bildung von Blutgerinnseln (Thrombose),
- Hoher Blutzuckerspiegel (Hyperglykämie).

### **Im Folgenden ist eine Auflistung aller weiteren Nebenwirkungen entsprechend ihrer Häufigkeit wiedergegeben:**

#### **Sehr häufige Nebenwirkungen (können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen oder wässrige Stühle (Durchfall)
- Flüssigkeitsansammlung (Ödem)
- Müdigkeitsgefühl
- Abnormale Laborwerte, darunter Veränderungen der Proteinspiegel im Blut, Veränderungen der Blutfettwerte oder der Leberenzymwerte oder hoher Harnstoffspiegel im Blut

#### **Häufige Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)**

- Leichter bis mittelschwerer Rückgang aller Blutzellen
- Allergische Reaktionen mit pfeifenden Atemgeräuschen (Bronchialspasmen) oder Atemnot
- Niedriger Blutzuckerspiegel (Hypoglykämie)
- Appetitverlust oder Gewichtsverlust
- Depression, Halluzinationen oder Verwirrtheit
- Nervosität (Agitiertheit) oder Schläfrigkeit
- Veränderungen im Elektroenzephalogramm (eine Aufzeichnung der elektrischen Aktivität des Gehirns)

- Hohe Amylase- und Lipase-Blutspiegel
- Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, Bauchschmerzen)

**Gelegentliche Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)**

- Hohe Harnsäurespiegel im Blut (Hyperurikämie)
- Hohe Ammoniakspiegel im Blut (Hyperammonämie)
- Kopfschmerzen

**Seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)**

- Diabetische Ketoazidose (eine Komplikation durch einen nicht eingestellten Blutzuckerspiegel)
- Krampfanfälle, schwere Bewusstseinsstörungen einschließlich Koma und Schlaganfall
- Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (eine Erkrankung gekennzeichnet durch Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust)
- Entzündung der Speicheldrüsen (Parotitis)
- Cholestase (Blockade des Galleflusses aus der Leber)
- Gelbsucht
- Zerstörung von Leberzellen (Leberzellnekrose)
- Leberversagen, eventuell mit Todesfolge

**Sehr seltene Nebenwirkungen (können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)**

- Unterfunktion der Schilddrüse oder Nebenschilddrüsen
- Leichter Tremor (Zittern) der Finger
- Pseudozysten der Bauchspeicheldrüse (Flüssigkeitsansammlungen nach einer akuten Bauchspeicheldrüsenentzündung)

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

- Infektionen
- Fettleber

**Meldung von Nebenwirkungen**

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über (wie im Folgenden beschrieben) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

**Österreich**

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

**Belgien**

Föderalagentur für Arzneimittel und Gesundheitsprodukte

Abteilung Vigilanz

Avenue Galilée - Galileelaan 5/03 1210 BRÜSSEL	Postfach 97 1000 BRÜSSEL Madou
--	--------------------------------------

Website: [www.notifierunefetindesirable.be](http://www.notifierunefetindesirable.be)

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

## **Deutschland**

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte  
Abt. Pharmakovigilanz  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
D-53175 Bonn  
Website: <http://www.bfarm.de>

## **Luxemburg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **5. Wie ist Spectrila aufzubewahren?**

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

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

Die rekonstituierte Lösung ist bei 2 °C - 8 °C für 2 Tage stabil. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender, der dieses Arzneimittel zubereitet, für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen verantwortlich und hat die Sterilität der Zubereitung zu gewährleisten. Die Aufbewahrungszeit soll normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C - 8 °C betragen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren 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 Spectrila enthält**

- Der Wirkstoff ist: Asparaginase. Eine Durchstechflasche mit Pulver enthält 10.000 Einheiten Asparaginase. Nach Rekonstitution enthält ein ml Lösung 2.500 Einheiten Asparaginase.
- Der sonstige Bestandteil ist: Sucrose.

#### **Wie Spectrila aussieht und Inhalt der Packung**

Spectrila ist ein Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Das Pulver ist weiß und wird in einer Durchstechflasche aus Klarglas mit Gummi-Stopfen und Aluminium-Siegel sowie einem Flip-Off-Schnappdeckel aus Kunststoff geliefert.

Spectrila wird in Packungen zu 1 oder 5 Durchstechflaschen angeboten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller**

medac

Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH

Theaterstr. 6

22880 Wedel

Deutschland

Tel.: +49-4103-8006-0

Fax: +49-4103 8006-100

E-Mail: [contact@medac.de](mailto:contact@medac.de)

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im 03.2023.**

### **Weitere Informationsquellen**

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:

#### Rückverfolgbarkeit

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

Spectrila darf nur von Ärzten angewendet werden, die Erfahrungen mit Behandlungsschemata dieser Art haben.

#### Empfohlene Kontrolluntersuchungen und Sicherheitsmaßnahmen

Vor der Therapieeinleitung sollten Bilirubin, die Leber-Transaminasen und die Koagulationsparameter (die partielle Thromboplastinzeit [PTT], die Prothrombinzeit [PT], Antithrombin, Fibrinogen und D-Dimer) bestimmt werden.

Nach der Gabe von Asparaginase wird eine engmaschige Überwachung von Bilirubin, Leber-Transaminasen, der Zuckerwerte im Blut und Urin, der Koagulationsparameter (PTT, PT, Antithrombin III, Fibrinogen und D-Dimer), von Amylase, Lipase, Triglyzeriden sowie des Cholesterins empfohlen.

#### *Akute Pankreatitis*

Die Behandlung mit Asparaginase sollte abgesetzt werden, wenn der Patient eine akute Pankreatitis entwickelt. Eine akute Pankreatitis trat bei weniger als 10 % der Patienten auf. In seltenen Fällen kann es zu einer hämorrhagischen oder nekrotisierenden Pankreatitis kommen. Vereinzelt wurden tödliche Verläufe berichtet. Die klinischen Symptome umfassen Bauchschmerzen, Übelkeit, Erbrechen und Anorexie. Die Amylase- und Lipase-Spiegel im Serum sind in der Regel erhöht, aber können bei manchen Patienten auf Grund einer gestörten Proteinsynthese auch normal sein. Patienten mit schwerer Hypertriglyzeridämie haben ein erhöhtes Risiko, eine akute Pankreatitis zu entwickeln. Diese Patienten sollten zukünftig nicht mehr mit irgendeinem Asparaginase-Mittel behandelt werden.

#### *Hepatotoxizität*

In seltenen Fällen wurden schwere Beeinträchtigungen der Leberfunktion, darunter Cholestase, Ikterus, Lebernekrose und Leberversagen mit Todesfolge, beschrieben (siehe Abschnitt 4.8 und 4.5).

---

pal (German) Spectrila 10,000 U powder for concentrate for solution for infusion

National version: 03/2023

Die Leberparameter sollten vor und während der Behandlung mit Asparaginase streng überwacht werden.

Die Behandlung mit Asparaginase sollte unterbrochen werden, wenn Patienten eine schwere Leberfunktionsstörung (Bilirubin > 3 x oberer Normwert [ULN]; Transaminasen > 10 x ULN), schwere Hypertriglyceridämie, Hyperglykämie oder Koagulationsstörungen (z. B. Sinusvenenthrombose, starke Blutungen) entwickeln.

#### *Allergie und Anaphylaxie*

Auf Grund des Risikos für schwere anaphylaktische Reaktionen sollte Asparaginase nicht als intravenöse Bolus-Injektion gegeben werden. Wenn allergische Symptome auftreten, muss die Behandlung mit Asparaginase sofort abgebrochen und eine angemessene Behandlung, die Antihistaminika und Corticosteroide einschließen kann, eingeleitet werden.

#### *Koagulationsstörungen*

Auf Grund der durch Asparaginase verursachten Hemmung der Proteinsynthese (verminderte Synthese von Faktor II, V, VII, VIII und IX, von Protein C und S sowie von Antithrombin III [AT III]) können Koagulationsstörungen auftreten, die sich entweder in Form einer Thrombose, einer disseminierten intravaskulären Gerinnung (DIC) oder als Blutung manifestieren können. Das Thromboserisiko scheint höher als das Blutungsrisiko zu sein. In Zusammenhang mit der Verwendung von zentralen Venenkathetern wurden auch symptomatische Thrombosen beschrieben. Eine häufige Kontrolle der Koagulationsparameter vor und während der Asparaginase-Behandlung ist wichtig. Bei erniedrigtem AT III ist sachkundiger Rat einzuholen.

#### *Hyperglykämische Zustände*

Asparaginase kann eine Hyperglykämie als Folge der herabgesetzten Insulinproduktion induzieren. Außerdem kann es die Insulinausschüttung aus den Betazellen des Pankreas verringern und die Funktion der Insulinrezeptoren beeinträchtigen. Das Syndrom ist im Allgemeinen selbstbegrenzend. In seltenen Fällen kann es jedoch zu einer diabetischen Ketoazidose kommen. Eine gleichzeitige Behandlung mit Corticosteroiden trägt zu dieser Wirkung bei. Die Glucosespiegel im Serum und im Urin sollten regelmäßig kontrolliert und gemäß der klinischen Indikation behandelt werden.

#### *Antineoplastische Mittel*

Bei der durch Asparaginase induzierten Tumorzellzerstörung können große Mengen Harnsäure freigesetzt werden, die zu einer Hyperurikämie führen. Die gleichzeitige Anwendung von anderen antineoplastischen Arzneimitteln trägt zu dieser Wirkung bei. Eine aggressive Alkalisierung des Urins und die Anwendung von Allopurinol können eine Urat-Nephropathie verhindern.

#### *Glucocorticoide*

Bei Kindern mit einem genetischen prothrombotischen Risikofaktor (Faktor V G1691A-Mutationen, Prothrombin G20210A-Variation, Methylentetrahydrofolat-Reduktase [MTHFR] T677T-Genotyp, erhöhtes Lipoprotein A, Hyperhomocysteinämie) wurde ein höheres Thromboserisiko während der Induktionstherapie mit Asparaginase und Prednison beobachtet.

#### *Kontrazeptiva*

Für die Dauer der Behandlung sowie für 7 Monate nach dem Absetzen von Asparaginase müssen Frauen im gebärfähigen Alter wirksame Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden. Da indirekte Wechselwirkungen zwischen den Bestandteilen von oralen Kontrazeptiva und Asparaginase nicht ganz ausgeschlossen werden können, gelten orale Kontrazeptiva in dieser klinischen Situation als nicht ausreichend sicher. Männer müssen zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden und darauf hingewiesen werden, dass sie während sie Asparaginase erhalten sowie für 4 Monate nach Abschluss der Behandlung kein Kind zeugen dürfen.

#### *Philadelphia-Chromosom-positive Patienten*

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spectrila bei Patienten, die Philadelphia-Chromosom-positiv sind, ist nicht erwiesen.



### *Asparaginase-Aktivität*

Zum Ausschluss einer beschleunigten Elimination der Asparaginase-Aktivität kann eine Messung der Asparaginase-Aktivität im Serum bzw. Plasma durchgeführt werden. Die Aktivität sollte am besten drei Tage nach der letzten Gabe von Asparaginase, d. h. in der Regel unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis Asparaginase, gemessen werden. Eine niedrige Asparaginase-Aktivität ist häufig mit dem Auftreten von Anti-Asparaginase-Antikörpern begleitet. In diesen Fällen sollte eine Umstellung auf ein anderes Asparaginase-Mittel in Erwägung gezogen werden. Zuvor sollte sachkundiger Rat eingeholt werden.

### *Hypoalbuminämie*

Aufgrund der gestörten Proteinsynthese kommt es bei den mit Asparaginase behandelten Patienten sehr häufig zu einer Abnahme des Proteinspiegels (insbesondere von Albumin) im Serum. Da das Serumprotein wichtig für die Bindungs- und Transportfunktion von manchen Wirkstoffen ist, sollte der Proteinserumspiegel regelmäßig kontrolliert werden.

### *Hyperammonämie*

Bei allen Patienten mit ungeklärten neurologischen Symptomen oder schwerem und länger anhaltendem Erbrechen sollten die Ammoniak-Plasmaspiegel kontrolliert werden. Im Fall einer Hyperammonämie mit schweren klinischen Symptomen sollten therapeutische und medikamentöse Maßnahmen zur raschen Senkung der Ammoniak-Plasmaspiegel (wie z. B. Beschränkung der Eiweißaufnahme und Hämodialyse), zur Umkehr von katabolen Stoffwechselsituationen und zur vermehrten Beseitigung von Stickstoffabbauprodukten ergriffen und sachkundiger Rat eingeholt werden.

### *Reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom*

Während der Behandlung mit einem Asparaginase-Mittel kann es in seltenen Fällen zum Auftreten eines reversiblen posterioren Leukoenzephalopathie-Syndroms (RPLS) kommen. Dieses ist durch reversible Läsionen/Ödeme (mit einer Dauer von wenigen Tagen bis Monaten), die vorwiegend in der hinteren Hirnregion auftreten, gekennzeichnet und in der Magnetresonanztomographie (MRT) sichtbar. Die Symptome des RPLS schließen grundsätzlich Hypertonie, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, Veränderungen des mentalen Zustandes und akute Sehstörungen (vorwiegend kortikale Blindheit oder homonyme Hemianopsie) ein. Es ist unklar, ob das RPLS durch Asparaginase, eine Begleitbehandlung oder die Grunderkrankungen hervorgerufen wird. Das RPLS wird symptomatisch behandelt, u. a. mit Maßnahmen, die auch zur Behandlung von Krampfanfällen eingesetzt werden. Ferner kann das Absetzen oder eine Dosisreduktion von begleitend angewendeten Immunsuppressiva notwendig sein. Es sollte sachkundiger Rat eingeholt werden.

### Handhabung

Zum Lösen des Pulvers sind 3,7 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer Injektionsspritze **vorsichtig gegen die Innenwand der Durchstechflasche zu spritzen** (nicht direkt auf oder in das Pulver spritzen). Der Inhalt der Durchstechflasche wird durch langsames Schwenken aufgelöst (Schaumbildung durch Schütteln muss vermieden werden). Die rekonstituierte Lösung kann leicht opalisierend sein.

Die berechnete Menge von Asparaginase ist in 50 bis 250 ml isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke noch weiter zu verdünnen.

### Art der Anwendung

Nur zur intravenösen Anwendung. Die pro Patient benötigte Tagesdosis Asparaginase kann in isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke bis zu einem Endvolumen von 50 - 250 ml verdünnt werden.

### Dauer der Anwendung

Die verdünnte Lösung von Asparaginase soll über 0,5 bis 2 Stunden infundiert werden. Asparaginase darf nicht als Bolus-Dosis gegeben werden.

Entsorgung

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