

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Spectrila 10.000 E Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche mit Pulver enthält 10.000 Einheiten Asparaginase*.
Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 2.500 Einheiten Asparaginase.

Eine Einheit (E) ist als die Enzymmenge definiert, die benötigt wird, um bei pH 7,3 und 37 °C ein μmol Ammoniak pro Minute freizusetzen.

*Gewonnen aus *Escherichia coli*-Zellen mittels rekombinanter DNA-Technologie.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Spectrila wird angewendet als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie für die Behandlung von akuter lymphatischer Leukämie (ALL) bei Kindern und Jugendlichen von der Geburt bis zum Alter von 18 Jahren und bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Spectrila soll von Ärzten und medizinischem Fachpersonal verordnet und angewendet werden, welche über Erfahrungen in der Anwendung von antineoplastischen Arzneimitteln verfügen. Es darf nur in Krankenhäusern angewendet werden, wo geeignete Wiederbelebungsgeräte zur Verfügung stehen.

Dosierung

Spectrila wird im Allgemeinen im Rahmen eines Kombinationschemotherapie-Schemas zusammen mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln angewendet (siehe auch Abschnitt 4.5).

Erwachsene und Kinder über 1 Jahr

Die empfohlene intravenöse Dosis Asparaginase beträgt 5.000 Einheiten pro Quadratmeter (E/m^2) Körperoberfläche (KOF) und wird alle 3 Tage gegeben.

Die Behandlung kann anhand der Tiefstwerte der Asparaginaseaktivität im Serum überwacht werden, die drei Tage nach der Gabe von Spectrila gemessen werden. Wenn die Asparaginaseaktivitätswerte

die angestrebten Zielwerte nicht erreichen, kann eine Umstellung auf ein anderes Asparaginase-Mittel in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder im Alter von 0 bis 12 Monaten

Auf der Grundlage der vorliegenden begrenzten Daten wird bei Säuglingen und Kleinkindern die folgende Dosis empfohlen:

- Unter 6 Monate: 6.700 E/m² KOF,
- 6 - 12 Monate: 7.500 E/m² KOF.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Spectrila bei Erwachsenen liegen nur begrenzte Daten vor.

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Spectrila in den Postinduktionsphasen liegen nur sehr begrenzte Daten vor.

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mittelstark eingeschränkter Leberfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Spectrila darf jedoch bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Ältere Personen

Über die Behandlung von Patienten über 65 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor.

Art der Anwendung

Spectrila darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden.

Die pro Patient benötigte Tagesdosis Spectrila kann in isotonischer Natriumchloridlösung für Infusionszwecke bis zu einem Endvolumen von 50 – 250 ml verdünnt werden. Die verdünnte Lösung von Asparaginase kann über 0,5 bis 2 Stunden infundiert werden.

Asparaginase darf nicht als Bolus-Dosis gegeben werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff, gegen jedes native (nicht-pegylierte), aus *E. coli* gewonnene Asparaginase-Mittel oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Pankreatitis.
- Stark eingeschränkte Leberfunktion (Bilirubin > 3 x oberer Normwert [ULN]; Transaminasen > 10 x ULN).
- Vorbestehende, bekannte Koagulopathie (z. B. Hämophilie). Vorgeschichte mit Pankreatitis, schwerwiegende Blutung oder schwerwiegende Thrombose in Zusammenhang mit einer früheren Asparaginase-Behandlung.

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.

Allgemeine Informationen und Überwachung

Die folgenden lebensbedrohlichen Situationen können bei Patienten aller Altersgruppen während der Behandlung mit Asparaginase auftreten:

- akute Pankreatitis,
- Hepatotoxizität,
- Anaphylaxie,
- Koagulationsstörungen, einschließlich symptomatischer Thrombosen, in Zusammenhang mit der Verwendung von zentralen Venenkathetern,
- hyperglykämische Zustände.

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

Nach der Gabe eines Asparaginase-Mittels wird eine engmaschige Überwachung von Bilirubin, Leber-Transaminasen, der Zuckerwerte im Blut und Urin, der Koagulationsparameter (z. B. 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 (siehe auch Abschnitt 4.3 und 4.8).

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). 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 Hypertriglyzeridämie, 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.

Ein zuvor erfolgter Intrakutantest oder eine kleine intravenöse Testdosis können verwendet werden. Beide Maßnahmen erlauben jedoch keine genaue Vorhersage, bei welchen Patienten eine allergische Reaktion auftreten wird.

Wenn allergische Symptome auftreten, muss die Anwendung von 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.

Etwa die Hälfte der thrombotischen Ereignisse tritt in den zerebralen Blutgefäßen auf. Es können Sinusvenenthrombosen auftreten; ischämische Schlaganfälle sind selten.

Ein erworbener oder genetisch bedingter Mangel an physiologischen Koagulationshemmern (Protein C, Protein S, Antithrombin) wird in Zusammenhang mit vaskulären Komplikationen ebenfalls 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

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung mit Asparaginase sowie für 7 Monate nach Abschluss der Behandlung 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 (siehe Abschnitt 4.6).

Philadelphia-Chromosom-positive Patienten

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

Empfohlene Kontrolluntersuchungen für Patienten aller Altersgruppen

Asparaginase-Aktivität

Zum Ausschluss einer beschleunigten Reduktion 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 (siehe Abschnitt 4.8). 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Allgemein

Asparaginase kann, da es die Leberfunktion beeinflusst, die Toxizität anderer Arzneimittel erhöhen. Es kann z. B. bei potenziell hepatotoxischen und von in der Leber verstoffwechselten Arzneimitteln zu einer erhöhten Lebertoxizität führen. Des Weiteren kann es die Toxizität von an Plasmaproteine gebundenen Arzneimitteln erhöhen und zu einer veränderten Pharmakokinetik und Pharmakodynamik dieser Arzneimittel führen. Daher ist bei Patienten, die andere Arzneimittel erhalten, welche über die Leber verstoffwechselt werden, Vorsicht geboten.

Bei gleichzeitiger Anwendung von potenziell hepatotoxischen Arzneimitteln und Asparaginase sollten die Leberparameter überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

Myelosuppressive Arzneimittel

Während der Behandlung mit Asparaginase enthaltenden Therapieschemata kann es zu einer Myelosuppression, die möglicherweise alle drei myeloiden Zelllinien (Erythrozyten, Leukozyten, Thrombozyten) betreffen kann, kommen und es können Infektionen auftreten. Die gleichzeitige Behandlung mit myelosuppressiven Arzneimitteln und solchen, die bekanntermaßen zu einer Infektionsanfälligkeit führen, trägt wesentlich zum Auftreten solcher Komplikationen bei und die

Patienten müssen sorgfältig auf Anzeichen und Symptome von Myelosuppression und Infektionen überwacht werden (siehe Abschnitt 4.8).

Vincristin

Die Toxizität von Vincristin kann zusätzlich zu der von Asparaginase auftreten, wenn beide Arzneimittel gleichzeitig angewendet werden. Daher sollte Vincristin 3 bis 24 Stunden vor der Anwendung von Asparaginase gegeben werden, um die Toxizität zu minimieren.

Glucocorticoide und/oder Antikoagulanzen

Die gleichzeitige Anwendung von Glucocorticoiden und/oder Antikoagulanzen mit Asparaginase kann das Risiko für eine Veränderung der Koagulationsparameter erhöhen (siehe Abschnitt 4.4). Dies kann eine Blutungsneigung (Antikoagulanzen) oder Thrombose (Glucocorticoide) verstärken. Daher ist Vorsicht geboten, wenn Antikoagulanzen (z. B. Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidale Antiphlogistika) oder Glucocorticoide gleichzeitig angewendet werden.

Methotrexat (MTX)

Die infolge der Asparaginase-induzierten Asparagin-Depletion auftretende Hemmung der Proteinsynthese bewirkt nachweislich eine Abschwächung der zytotoxischen Wirkung von MTX, das zur Entfaltung seiner antineoplastischen Aktivität eine Zellreplikation benötigt. Dieser Antagonismus ist zu beobachten, wenn Asparaginase vor oder gleichzeitig mit Methotrexat gegeben wird. Andererseits ist die Antitumor-Wirkung von Methotrexat verstärkt, wenn Asparaginase 24 Stunden nach der Methotrexat-Behandlung angewendet wird. Dieses Behandlungsschema reduziert nachweislich die gastrointestinalen und hämatologischen Auswirkungen von Methotrexat.

Cytarabin

Labordaten von *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen deuten darauf hin, dass die Wirksamkeit von hochdosiertem Cytarabin durch die vorherige Anwendung von Asparaginase reduziert wird. Wurde Asparaginase jedoch nach Cytarabin gegeben, war eine synergistische Wirkung zu beobachten. Diese Wirkung war bei einem Behandlungsintervall von etwa 120 Stunden am ausgeprägtesten.

Impfung

Die gleichzeitige Impfung mit Lebendvakzinen erhöht das Risiko für schwerwiegende Infektionen. Eine Immunisierung mit Lebendvakzinen sollte daher frühestens 3 Monate nach Abschluss der antileukämischen Behandlung erfolgen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter / Kontrazeption bei Männern und Frauen

Während der Behandlung mit einer Asparaginase enthaltenden Chemotherapie sowie für 7 Monate nach Abschluss der Behandlung müssen Frauen im gebärfähigen Alter eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden und eine Schwangerschaft vermeiden. 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. Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte daher eine andere Methode der Empfängnisverhütung außer oralen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Männer sollten zuverlässige Empfängnisverhütungsmaßnahmen anwenden und darauf hingewiesen werden, dass sie kein Kind zeugen dürfen, während sie Asparaginase erhalten sowie für 4 Monate nach Abschluss der Behandlung.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Asparaginase bei Schwangeren vor. Es wurden keine Fortpflanzungsstudien an Tieren mit Asparaginase durchgeführt, aber Studien mit Asparaginase-Mitteln an Mäusen, Ratten, Hühnern und Kaninchen haben embryotoxische und teratogene Wirkungen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf der Grundlage der Ergebnisse von tierexperimentellen Studien und dem Wirkmechanismus von Spectrila darf das Arzneimittel während der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der klinische Zustand der Frau eine Behandlung mit Asparaginase unbedingt erforderlich macht.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Asparaginase in die Muttermilch übergeht. Da bei gestillten Säuglingen potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen auftreten können, sollte Spectrila während der Stillzeit abgesetzt werden.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Asparaginase auf die Fertilität beim Menschen liegen keine Daten vor.

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

Spectrila hat mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen, insbesondere auf Grund seiner potenziellen Auswirkungen auf das Nervensystem und den Gastrointestinaltrakt (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die primäre Toxizität von Asparaginase ist eine Folge immunologischer Reaktionen durch die Exposition gegenüber dem Bakterienprotein. Die Überempfindlichkeitsreaktionen reichen von vorübergehendem Hitzegefühl oder Ausschlag und Urtikaria bis hin zu Bronchospasmus, Angioödem und Anaphylaxie.

Darüber hinaus kann die Behandlung mit Asparaginase zu Störungen in Organsystemen führen, die in hohem Maß an der Proteinsynthese beteiligt sind. Eine verringerte Proteinsynthese kann vornehmlich zu Leberfunktionsstörungen, akuter Pankreatitis, verminderter Insulinproduktion mit Hyperglykämie, verringerter Bildung von Blutgerinnungsfaktoren (insbesondere Fibrinogen und Antithrombin III) führen und Blutgerinnungsstörungen (wie Thrombose, Blutungen) zur Folge haben. Weiterhin kann die Behandlung mit Asparaginase eine verminderte Bildung von Lipoproteinen, die in eine Hypertriglyzeridämie mündet, nach sich ziehen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen von Spectrila sind schwere Überempfindlichkeitsreaktionen wie ein anaphylaktischer Schock (selten), thromboembolische Ereignisse (häufig), akute Pankreatitis (häufig) und schwere Lebertoxizität wie z. B. Ikterus, Lebernekrose, Leberversagen (selten).

Die am häufigsten (sehr häufig) beobachteten Nebenwirkungen von Spectrila sind Überempfindlichkeitsreaktionen, Hyperglykämie, Hypoalbuminämie, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen, Ödem, Fatigue und Veränderung der Laborparameter (z. B. Transaminasen, Bilirubin, Blutfette, Koagulationsparameter).

Da Spectrila im Allgemeinen im Rahmen einer Kombinationstherapie mit anderen antineoplastischen Arzneimitteln angewendet wird, ist die Abgrenzung von den Nebenwirkungen anderer Arzneimittel oft schwierig.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgenden in Tabelle 1 aufgelisteten Nebenwirkungen wurden in klinischen Studien mit Spectrila an 125 Kindern mit neu diagnostizierter akuter lymphatischer Leukämie zusammengetragen und stammen auch aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen von anderen mittels *E. coli* gewonnenen Asparaginase-Mitteln bei Kindern und Erwachsenen.

Die Nebenwirkungen sind nach Häufigkeiten sortiert, wobei die häufigste zuerst genannt wird. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden in dieser Tabelle folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeit und Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Nicht bekannt Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC), Anämie, Leukopenie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	Sehr häufig Überempfindlichkeit, einschließlich Hitzegefühl, Ausschlag, Hypotonie, Ödem/Angioödem, Urtikaria, Dyspnoe Häufig Überempfindlichkeit, einschließlich Bronchospasmus Selten Anaphylaktischer Schock
Endokrine Erkrankungen	Sehr selten Sekundäre Hypothyreose, Hypoparathyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig Hyperglykämie, Hypoalbuminämie Häufig Hypoglykämie, verminderter Appetit, Gewichtsverlust Gelegentlich Hyperurikämie, Hyperammonämie Selten Diabetische Ketoazidose
Psychiatrische Erkrankungen	Häufig Depression, Halluzination, Verwirrtheit

Systemorganklasse	Häufigkeit und Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	<p>Häufig Neurologische Anzeichen und Symptome, einschließlich Agitiertheit, Schwindelgefühl und Somnolenz</p> <p>Gelegentlich Kopfschmerzen</p> <p>Selten Ischämischer Schlaganfall, reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS), Konvulsion, Bewusstseinsstörungen einschließlich Koma</p> <p>Sehr selten Tremor</p>
Gefäßerkrankungen	<p>Häufig Thrombose, insbesondere kavernöse Sinusthrombose oder tiefe Venenthrombose, Blutung</p>
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Sehr häufig Durchfall, Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen</p> <p>Häufig Akute Pankreatitis</p> <p>Selten Hämorrhagische Pankreatitis, nekrotisierende Pankreatitis, Parotitis</p> <p>Sehr selten Pankreatitis mit Todesfolge, Pankreaspseudozyste</p>
Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Selten Leberversagen mit potenziell tödlichem Verlauf, Lebernekrose, Cholestase, Ikterus</p> <p>Nicht bekannt Lebersteatose</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr häufig Ödem, Müdigkeit</p> <p>Häufig Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen)</p>
Untersuchungen	<p>Sehr häufig Anstieg der Transaminasen, des Bilirubins und der alkalischen Phosphatase im Blut, des Cholesterinspiegels im Blut, der Triglyzeridspiegel im Blut, der Very-Low-Density-Lipoproteine (VLDL), der Lipoprotein-Lipase-Aktivität, des Harnstoff-Blutspiegels, des Ammoniaks und der Laktatdehydrogenase (LDH) im Blut Abnahme von Antithrombin III, Fibrinogen, Cholesterin, Low-Density-Lipoprotein (LDL), Gesamteiweiß im Blut</p> <p>Häufig Anstieg von Amylase, Lipase, anormales Elektroenzephalogramm (EEG) (verminderte Alpha-Wellen-Aktivität, erhöhte Theta- und Delta-Wellen-Aktivität)</p>

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Immunsystems

Spectrila kann Antikörper verschiedener Immunglobulin-Klassen (IgG, IgM, IgE) induzieren. Diese Antikörper können klinisch manifeste allergische Reaktionen auslösen, die Enzymaktivität inaktivieren oder die Elimination von Asparaginase beschleunigen.

Allergische Reaktionen können in Form von Hitzewallungen, Hautausschlag, Schmerzen (Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen und Bauchschmerzen), Hypotonie, Ödem/Angioödem, Urtikaria, Dyspnoe, Bronchospasmus bis hin zum anaphylaktischen Schock in Erscheinung treten. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von allergischen Reaktionen steigt mit der Zahl der gegebenen Dosen; in sehr seltenen Fällen können aber bereits bei der ersten Dosis Asparaginase Reaktionen auftreten. Die meisten Überempfindlichkeitsreaktionen gegen Asparaginase werden während der anschließenden Behandlungsphasen (Reinduktionsbehandlung, verzögerte Intensivierung) beobachtet.

In einer klinischen Studie an Kindern mit neu diagnostizierter ALL (Studie MC-ASP.5/ALL) wurden folgende allergische Ereignisse mit den angegebenen Häufigkeiten beobachtet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Häufigkeiten von allergischen Reaktionen (MC-ASP.5/ALL; Sicherheitsanalyse-Kollektiv)

Behandlungsgruppe	Spectrila	Vergleichs-Asparaginase
Anzahl von Patienten	97	101
Allergische Reaktionen innerhalb von 12 Std. nach der Asparaginase-Infusion während der Induktionsbehandlung	2 (2,1 %)	5 (5,0 %)
Jedes allergische Ereignis* innerhalb von 24 Std. nach der Asparaginase-Infusion während der Induktionsbehandlung	16 (16 %)	24 (24 %)
<i>*Einschließlich aller allergischen Reaktionen innerhalb von 12 Stunden nach der Asparaginase-Infusion und aller unerwünschten Ereignisse mit den CTCAE-Begriffen Synkope (Ohnmachtsanfall), Hypotonie, Ausschlag, Hitzewallung, Pruritus, Dyspnoe, Reaktion an der Injektionsstelle oder Luftwegsobstruktion innerhalb von 24 Stunden nach der Asparaginase-Infusion.</i>		

Bei keinem der 12 Säuglinge und Kleinkinder im Alter von < 1 Jahr wurden unter der Behandlung mit Spectrila (Studie MC-ASP.6/INF) allergische Reaktionen beobachtet.

Falls allergische Symptome auftreten, muss die Behandlung mit Spectrila sofort abgebrochen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

In der Studie an Kindern / Jugendlichen im Alter von 1-18 Jahren mit *de novo* ALL (Studie MC-ASP.5 / ALL) wurden 10 Patienten in der Spectrila-Gruppe (10,3 %) und 9 Patienten in der Vergleichsgruppe (8,9 %) bis zu Tag 33 der Induktionsbehandlung zu mindestens einem Zeitpunkt positiv auf Anti-Asparaginase-Antikörper getestet.

In beiden Gruppen entwickelte ein vergleichbarer Anteil von Patienten Anti-Asparaginase-Antikörper vor dem Beginn der Post-Induktionsbehandlungsphase (Spectrila 54,6 % vs. *E. coli*-Asparaginase (Vergleichsanznittel) 52,5 %). Der Großteil der Anti-Asparaginase-Antikörper entwickelte sich in dem Zeitraum zwischen der letzten Asparaginase-Infusion an Tag 33 und dem Beginn der Post-Induktionsbehandlung an Tag 79.

Keine Anti-Asparaginase-Antikörper wurden dagegen bei den 12 Säuglingen und Kleinkindern < 1 Jahr während der Behandlung mit Spectrila (Studie MC-ASP.6/INF) nachgewiesen.

Hypothyreose

Es gibt Meldungen über vorübergehende sekundäre Hypothyreosen, die wahrscheinlich durch eine Abnahme von Thyroxin-bindendem Globulin im Serum verursacht wurden, die auf die Asparaginase-induzierte Hemmung der Proteinsynthese zurückzuführen ist.

Hypoalbuminämie

Auf Grund der beeinträchtigten Proteinsynthese kommt es bei Patienten, die mit Asparaginase behandelt werden, sehr häufig zu einer Abnahme des Serumproteinspiegels (insbesondere von Albumin) (siehe Abschnitt 4.4). Als Folge der Hypoalbuminämie können Ödeme auftreten.

Dyslipidämie

Leichte bis mittelschwere Veränderungen der Blutfettwerte (z. B. erhöhte oder erniedrigte Cholesterinwerte, erhöhte Triglyzeridwerte, erhöhte VLDL-Fraktion und erniedrigtes LDL, erhöhte Lipoprotein-Lipase-Aktivität) sind bei Patienten, die mit Asparaginase behandelt werden, sehr häufig zu beobachten; diese Veränderungen bleiben in den meisten Fällen ohne klinische Symptome. Eine gleichzeitige Behandlung mit Glucocorticoiden könnte ein weiterer Einflussfaktor sein. In seltenen Fällen wurde jedoch über eine schwere Hypertriglyzeridämie (Triglyzeride > 1.000 mg/dl) berichtet, die das Risiko für die Entwicklung einer akuten Pankreatitis erhöht. Eine mit Asparaginase assoziierte Hyperlipidämie sollte entsprechend dem Schweregrad der Störung und den klinischen Symptomen behandelt werden.

Hyperammonämie

Bei Patienten, die nach Asparaginase enthaltenden Therapieschemata behandelt wurden, wurde gelegentlich über eine Hyperammonämie berichtet, insbesondere bei zusätzlich bestehenden Leberfunktionsstörungen. In sehr seltenen Fällen wurde über eine schwere Hyperammonämie berichtet, die neurologische Störungen wie Krampfanfälle und Koma induzieren kann.

Hyperglykämie und Hypoglykämie

Veränderungen der endokrinen Funktion des Pankreas sind während der Behandlung mit Asparaginase sehr häufig zu beobachten und äußern sich überwiegend als Hyperglykämie. Diese Ereignisse sind meist vorübergehend.

In seltenen Fällen wurde über eine diabetische Ketoazidose berichtet.

Eine meist ohne klinische Symptome ablaufende Hypoglykämie wurde bei Patienten, die mit Asparaginase behandelt wurden, häufig beobachtet. Der Mechanismus, der zu dieser Reaktion führt, ist nicht bekannt.

Erkrankungen des Nervensystems

Zu den Nebenwirkungen, die das Zentralnervensystem betreffen und bei Patienten beobachtet wurden, die mit Asparaginase enthaltenden Therapieschemata behandelt wurden, gehören EEG-Veränderungen, Krampfanfälle, Schwindelgefühl, Somnolenz, Koma und Kopfschmerzen.

Die Ursachen dieser Erkrankungen des Nervensystems sind unklar. Hyperammonämie und Sinusvenenthrombose müssen ggf. ausgeschlossen werden.

In seltenen Fällen wurde während der Behandlung mit Asparaginase enthaltenden Therapieschemata ein RPLS beobachtet.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Übelkeit und Erbrechen werden bei Patienten, die mit Asparaginase enthaltenden Therapieschemata behandelt werden, sehr häufig beobachtet, sind aber meist nur leichter Natur. Anorexie, Appetitlosigkeit, Bauchkrämpfe, Durchfall und Gewichtsverlust wurden ebenfalls beschrieben.

Eine akute Pankreatitis entwickelte sich bei weniger als 10 % der Patienten. In seltenen Fällen kann es zu einer hämorrhagischen oder nekrotisierenden Pankreatitis kommen. Vereinzelt wurde auch über tödliche Verläufe berichtet. In der Fachliteratur sind einige wenige Fälle von Asparaginase-induzierter Parotitis beschrieben.

Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit von Spectrila bei Säuglingen und Kleinkindern < 1 Jahr liegen nur begrenzte Daten vor.

Erwachsene und andere besondere Patientengruppen

Qualitativ wurden die gleichen Asparaginase-induzierten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei Erwachsenen und Kindern beobachtet; von einigen dieser Nebenwirkungen (z. B.

thromboembolischen Ereignissen) ist allerdings bekannt, dass sie bei erwachsenen Patienten häufiger auftreten als bei Kindern und Jugendlichen.

Auf Grund der bei Patienten im Alter von > 55 Jahren häufigeren Begleiterkrankungen wie z. B. Leber- und/oder Nierenfunktionsstörungen vertragen diese Patienten die Behandlung mit Asparaginase in der Regel schlechter als Kinder und Jugendliche.

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 (wie im Folgenden beschrieben) anzuzeigen.

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
e-mail: 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 oder Abteilung Pharmazie und Medikamente
(Division de la pharmacie et des médicaments) der Gesundheitsbehörde in Luxemburg
Website: www.guichet.lu/pharmakovigilanz

4.9 Überdosierung

Es wurde bisher über keinen Fall einer Überdosierung von Asparaginase mit klinischen Symptomen berichtet. Es gibt kein spezifisches Antidot. Die Behandlung ist symptomatisch und unterstützend.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel, ATC-Code: L01XX02

Wirkmechanismus

Asparaginase hydrolysiert Asparagin zu Asparaginsäure und Ammoniak. Im Gegensatz zu gesunden Zellen haben lymphoblastische Tumorzellen eine sehr begrenzte Kapazität für die Asparagin-Synthese, weil die Expression von Asparagin-Synthetase signifikant reduziert ist. Daher benötigen diese Zellen Asparagin, das durch Diffusion aus dem extrazellulären Umfeld bezogen wird. Als Folge der Asparaginase-induzierten Asparagin-Depletion im Serum ist die Proteinsynthese in den lymphoblastischen Tumorzellen gestört, während gesunde Zellen davon meist verschont bleiben. Asparaginase kann auch für gesunde, sich rasch teilende Zellen toxisch sein, die zu einem gewissen Grad auch von der exogenen Asparagin-Versorgung abhängig sind.

Auf Grund des Asparagin-Konzentrations-Gefälles zwischen dem extravaskulären und dem intravaskulären Raum kommt es anschließend auch zu einer Abnahme der Asparagin-Spiegel in den extravaskulären Räumen wie z. B. im Liquor.

Pharmakodynamische Wirkungen

In einer klinischen Prüfung an Kindern mit *de novo* ALL (Studie MC-ASP.4/ALL) wurde gezeigt, dass die durchschnittlichen Asparagin-Konzentrationen im Serum unmittelbar nach dem Ende der Infusion von Asparaginase von Konzentrationen von ca. 40 µM vor der Behandlung auf Werte unter der Nachweisgrenze der verwendeten bioanalytischen Methode (< 0,5 µM) absanken. Die mittleren Asparagin-Konzentrationen im Serum blieben unter 0,5 µM ab unmittelbar nach dem Ende der ersten Infusion von Asparaginase bis mindestens drei Tage nach der letzten Infusion. Danach stiegen die Asparagin-Serumspiegel wieder an und normalisierten sich innerhalb von 1-3 Wochen.

Neben Asparagin kann die Asparaginase auch die Aminosäure Glutamin in Glutaminsäure und Ammoniak spalten, jedoch mit wesentlich geringerer Effizienz. Klinische Studien mit Asparaginase haben gezeigt, dass die Glutaminspiegel nur mäßig beeinflusst werden und eine sehr große interindividuelle Variabilität besteht. Unmittelbar nach dem Ende der Infusion von Asparaginase nahmen die Glutamin-Serumspiegel um maximal 50 % gegenüber den Werten vor der Behandlung, die bei ca. 400 µM lagen, ab, kehrten aber rasch und innerhalb weniger Stunden wieder zu den Normalwerten zurück.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Studien an Kindern / Jugendlichen im Alter von 1-18 Jahren mit de novo ALL

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Spectrila wurde im Rahmen einer randomisierten, doppelblinden klinischen Studie (Studie MC-ASP.5/ALL, die auf das ALL-Behandlungsprotokoll DCOG ALL10 aufbaut) an 199 Kindern/Jugendlichen im Alter von 1-18 Jahren mit *de novo* ALL getestet. Dabei wurde Spectrila mit einer nativen mittels *E. coli* gewonnenen Asparaginase (Vergleichs Arzneimittel) verglichen. Die Patienten erhielten 5.000 E/m² Asparaginase (Spectrila versus eine aus *E. coli* gewonnene Referenz-Asparaginase) an den Tagen 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 und 33 der Induktionsbehandlung. Nach der Induktionsbehandlung setzten die Patienten ihre Behandlung mit Chemotherapieschemata fort, die weitere Behandlungen mit Asparaginasen einschlossen.

Der primäre Endpunkt war die Rate von Patienten mit vollständiger Asparagin-Depletion im Serum (definiert als Asparagin-Serumspiegel unter der Nachweisgrenze (< 0,5 µM) zu allen Messzeitpunkten von Tag 12 bis Tag 33) während der Induktionsbehandlung. Das Ziel der Studie war der Nachweis der Nichtunterlegenheit von Spectrila gegenüber dem Vergleichs Arzneimittel *E. coli*-Asparaginase im Hinblick auf den primären Endpunkt.

Die Ergebnisse dieser Studie sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

Tabelle 3: Wirksamkeitsergebnisse (MC-ASP.5/ALL; vollständiges Analyseset)

Behandlungsgruppe	Spectrila	Vergleichs-Asparaginase
Anzahl der Patienten	98	101
Vollständige Asparagin-Depletion im Serum		
<i>Ja</i>	93 (94,9 %)	95 (94,1 %)
<i>Nein</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Nicht auswertbar</i>	3 (3,1 %)	4 (4,0 %)
<i>Unterschied (95 % KI^a); p-Wert^b</i>	0,8 % (-6,25 %; 8,04 %); p = 0,0028	
Vollständige Asparagin-Depletion im Liquor		
<i>Ja^c</i>	82 (83,7 %)	88 (87,1 %)
<i>Nein</i>	1 (1,0 %)	6 (5,9 %)
<i>Nicht auswertbar</i>	15 (15,3 %)	7 (6,9 %)
<i>Unterschied (95 % KI^a)</i>	-3,5 % (-13,67 %; 6,58 %)	
Vollremissionsrate am Ende der Induktionsbehandlung		
<i>Ja</i>	90 (91,8 %)	97 (96,0 %)
<i>Nein</i>	2 (2,0 %)	2 (2,0 %)
<i>Nicht auswertbar/nicht bekannt</i>	6 (6,1 %)	2 (2,0 %)
<i>Unterschied (95 % KI^a)</i>	-4,2 % (-11,90 %; 2,81 %)	
MRD-Status am Ende der Induktionsbehandlung		
<i>MRD-negativ</i>	29 (29,6 %)	32 (31,7 %)
<i>MRD-positiv</i>	63 (64,3 %)	60 (59,4 %)
<i>Nicht auswertbar/nicht bekannt</i>	6 (6,1 %)	9 (8,9 %)
<i>Unterschied (95 % KI^a)</i>	-2,1 % (-14,97 %; 10,84 %)	
<i>KI = Konfidenzintervall; MRD (minimal residual disease) = minimale Resterkrankung</i> ^a <i>Unbedingtes exaktes Konfidenzintervall nach Chan und Zhang</i> ^b <i>Unbedingter exakter Test auf Nichtunterlegenheit für binomiale Unterschiede auf der Grundlage von eingeschränkten maximalen Wahrscheinlichkeitsschätzungen</i> ^c <i>Patienten wurden als Responder betrachtet, wenn die Asparagin-Werte im Liquor am 33. Prüfplan-Tag unter der Nachweisgrenze lagen.</i>		

Während der Induktionsbehandlung wurden für Asparaginase typische unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie erhöhte Leberenzyme/erhöhtes Bilirubin (\geq CTCAE Grad III: 44,3 % vs. 39,6 %), Blutung oder Thromboembolie (\geq CTCAE Grad II: 2,1 % vs. 4,0 %) und Neurotoxizität (\geq CTCAE Grad III: 4,1 % vs. 5,9 %) in beiden Gruppen (Spectrila versus Vergleichsarzneimittel) mit vergleichbaren Häufigkeiten beobachtet.

Studie an Kleinkindern mit de novo ALL

In einer unkontrollierten klinischen Studie (Studie MC-ASP.6/INF) wurden 12 Kleinkinder (medianes Alter [Bereich] zum Zeitpunkt der ersten Infusion: 6 Monate [0,5-12,2 Monate]) mit *de novo* ALL im Rahmen des INTERFANT-06-Protokolls mit Spectrila behandelt. Die Patienten erhielten Asparaginase in einer Dosis von 10.000 E/m², angepasst an das aktuelle Alter des Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung (< 6 Monate: 6.700 E/m²; 6-12 Monate: 7.500 E/m²; > 12 Monate: 10.000 E/m²) an den Tagen 15, 18, 22, 25, 29 und 33 der Induktionsbehandlung. Eine vollständige Asparagin-Depletion im Serum trat bei 11 von 12 Patienten (92 %) auf. Alle 12 Patienten (100 %) befanden sich nach der Induktionsbehandlung in Vollremission (CR = complete remission).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die pharmakokinetischen Parameter von Spectrila wurden bei 7 erwachsenen Patienten nach intravenöser Infusion von 5.000 E/m² bestimmt.

Resorption

Asparaginase wird im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert und muss deshalb intravenös gegeben werden.

Verteilung

Asparaginase wird hauptsächlich im Intra- und Extravasalraum verteilt. Das mittlere (Standardabweichung, SD) Verteilungsvolumen im Steady-State (V_{dss}) betrug 2,47 l (0,45 l).

Asparaginase scheint die Blut-Hirn-Schranke in keinen messbaren Mengen zu passieren.

Die medianen (Bereich) maximalen Serumkonzentrationen von Asparaginase-Aktivität betragen 2.324 E/l (1.625-4.819 E/l). Der Peak (C_{max}) der Asparaginase-Aktivität im Serum wurde mit einer Verzögerung von etwa 2 Stunden nach Infusionsende erreicht.

Nach mehrmaliger Gabe von Asparaginase in einer Dosis von 5.000 E/m² jeden dritten Tag lagen die tiefsten Asparaginase-Aktivitätsspiegel im Serum zwischen 108 und 510 E/l.

Biotransformation

Die Metabolisierung von Asparaginase ist nicht bekannt, aber man geht davon aus, dass ein Abbau innerhalb des retikulohistiozytären Systems und durch Serumproteasen erfolgt.

Elimination

Die mittlere (\pm SD) terminale Halbwertszeit (Eliminations-Halbwertszeit) der Asparaginase-Aktivität im Serum betrug $25,8 \pm 9,9$ h, mit einem Bereich zwischen 14,2 und 44,2 h.

Pharmakokinetische/pharmakodynamische Zusammenhänge

In klinischen Studien mit Asparaginase wurden bei den meisten Patienten Tiefstwerte der Asparaginase-Aktivität im Serum von über 100 E/l erzielt, die fast immer mit einer vollständigen Asparagin-Depletion im Serum und Liquor korrelierten. Selbst bei den wenigen Patienten, bei denen die Tiefstwerte der Asparaginase-Aktivität im Serum bei 10-100 E/l lagen, trat in der Regel eine vollständige Asparagin-Depletion im Serum und Liquor auf.

Kinder und Jugendliche

Die pharmakokinetischen Parameter nach der Anwendung von 5.000 E/m² Spectrila wurden bei 14 Kindern/Jugendlichen (Alter 2-14 Jahre) mit *de novo* ALL (Studie MC-ASP.4/ALL) untersucht. Die Ergebnisse sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 4: Pharmakokinetische Parameter von Spectrila bei 14 Kindern/Jugendlichen

Parameter	Median (Bereich)
Fläche unter der Kurve (AUC_{0-72h})	60.165 (38.627-80.764) E*h/l
Maximale Serumkonzentration (C_{max})	3.527 (2.231-4.526) E/l
Zeit bis C_{max}	0 (0-2) h
Halbwertszeit	17,33 (12,54-22,91) h
Gesamtklearance	0,053 (0,043-0,178) l/h
Verteilungsvolumen	0,948 (0,691-2,770) l

Die medianen Tiefstwerte der Asparaginase-Serumaktivität wurden bei 81 Kindern/Jugendlichen mit *de novo* ALL drei Tage nach der Infusion von Asparaginase (unmittelbar vor Gabe der nächsten Dosis) während der Induktionsbehandlung bestimmt und reichten von 168 bis 184 E/l (Studie MC-ASP.5/ALL).

Die Tiefstwerte der Serumaktivität wurden bei 12 Kleinkindern (Altersbereich von der Geburt bis 1 Jahr) mit *de novo* ALL (Studie MC-ASP.6/INF) bestimmt. Die Medianwerte (Bereich) für die Tiefstwerte der Asparaginase-Aktivität im Serum an den Tagen 18, 25 und 33 betragen 209 (42-330) E/l, 130 (6-424) E/l bzw. 32 (1-129) E/l. Der niedrigere mediane Aktivitätswert an Tag 33 im Vergleich zu den beiden vorherigen Messungen war teilweise auf die Tatsache zurückzuführen, dass diese letzte Serumprobe erst 4 Tage nach der letzten Asparaginase-Infusion genommen wurde und nicht nach drei Tagen wie in den anderen Fällen.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe und zur Sicherheitspharmakologie bei der Ratte ließen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen, außer einer leichten, aber signifikanten saluretischen Wirkung bei Dosen, die unter der empfohlenen Dosis für Patienten mit ALL lagen. Darüber hinaus waren der pH-Wert des Urins und das relative Gewicht der Nieren nach Dosen, die als in ausreichendem Maß über der maximalen Humandosis liegend eingestuft wurden, erhöht, was auf eine geringe klinische Relevanz dieser Befunde für die klinische Anwendung hindeutet.

Die veröffentlichten Daten zu Asparaginase belegen ein vernachlässigbar geringes mutagenes, klastogenes und kanzerogenes Potenzial von Asparaginase.

Asparaginase verursachte in Dosen, die ähnlich hoch oder höher als die für die klinische Anwendung vorgeschlagenen (auf Basis von E/m²) sind, bei einer Reihe von Spezies wie Maus, Ratte und/oder Kaninchen einen Anstieg der Inzidenz von Missbildungen (einschließlich solcher, die das Zentralnervensystem, das Herz und das Skelettsystem betreffen) sowie Todesfälle unter den Feten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose

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

4 Jahre

Rekonstituierte und verdünnte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Zubereitung wurde für 2 Tage bei 2 °C - 8 °C nachgewiesen.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Arzneimittel sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, liegen die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen bis zur Anwendung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nicht

überschreiten, es sei denn, die Rekonstitution/Verdünnung hat unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen stattgefunden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

20-ml-Durchstechflasche aus farblosem Glas (Typ I), verschlossen mit einem Butylgummi-Stopfen, Aluminium-Siegel und *Flip-Off*-Schnappdeckel aus Kunststoff, die 10.000 Einheiten Asparaginase enthält.

Eine Packung enthält entweder 1 oder 5 Durchstechflaschen. Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur 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.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1072/001
EU/1/15/1072/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 14. Januar 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. September 2020

10. STAND DER INFORMATION

03/2023

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