

PACKUNGSBEILAGE

GEBRAUCHSINFORMATION: INFORMATION FÜR DEN ANWENDER

Asparaginase 5000 E medac Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung

L-Asparaginase

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese dieselben Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind, informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker.

Diese Packungsbeilage beinhaltet:

1. Was ist Asparaginase 5000 E medac und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Asparaginase 5000 E medac beachten?
3. Wie ist Asparaginase 5000 E medac anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Asparaginase 5000 E medac aufzubewahren?
6. Weitere Informationen

1. WAS IST ASPARAGINASE 5000 E MEDAC UND WOFÜR WIRD ES ANGEWENDET?

Asparaginase 5000 E medac ist ein Arzneimittel (Zytostatikum), das den L-Asparagin-Spiegel in den Tumorzellen senkt, so dass die Proteinsynthese in diesen Zellen zum Erliegen kommt.

Asparaginase 5000 E medac wird angewendet als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie der akuten lymphatischen Leukämie (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter sowie bei Non-Hodgkin-Lymphomen im Kindesalter.

2. WAS MÜSSEN SIE VOR DER ANWENDUNG VON ASPARAGINASE 5000 E MEDAC BEACHTEN?

Asparaginase 5000 E medac darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie überempfindlich (allergisch) gegen L-Asparaginase sind.
- wenn Sie zum Therapiezeitpunkt oder früher eine Pankreatitis haben, da nach Asparaginase-Applikation akute hämorrhagische Pankreatitiden beobachtet worden sind.

Besondere Vorsicht bei der Anwendung von Asparaginase 5000 E medac

Ein posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (charakterisiert durch Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust) kann die Gabe von blutdrucksenkenden Arzneimitteln und - bei Auftreten von Krampfanfällen - eine Epilepsie-Therapie erforderlich machen.

Patienten im geschlechtsreifen Alter sollten während und bis zu 3 Monate nach Beendigung der Chemotherapie kontrazeptive Maßnahmen ergreifen bzw. Abstinenz einhalten.

Bei Anwendung von Asparaginase 5000 E medac mit anderen Arzneimitteln

Bitte informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel anwenden bzw. vor kurzem angewendet haben, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Es wird beschrieben, wie andere Arzneimittel die Wirkung der L-Asparaginase beeinflussen können:

Vincristin

Unmittelbar vorausgehende oder gleichzeitige Behandlung mit Vincristin kann dessen Toxizität verstärken und erhöht das Risiko anaphylaktischer Reaktionen.

Prednison

Bei gleichzeitiger Gabe von Prednison und L-Asparaginase kann eine Veränderung von Gerinnungsparametern (z.B. Fibrinogen- und ATIII-Senkung) verstärkt vorkommen.

Methotrexat, Cytarabin

Methotrexat und Cytarabin können unterschiedlich interferieren: Eine vorausgehende Applikation dieser Substanzen kann die Asparaginase-Wirkung synergistisch steigern. Bei nachfolgender Applikation dieser Substanzen kann die Asparaginase-Wirkung antagonistisch abgeschwächt werden.

Antikoagulantien

Die Anwendung von L-Asparaginase kann zu schwankenden Koagulationsfaktoren führen. Dieses kann die Veranlagung zu Blutungen und/oder Thrombosen fördern.

Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nichtsteroidalen Antirheumatika.

Vakzinierung

Bedingt durch die Gesamtsituation mit Berücksichtigung der meist durchgeführten Kombinationschemotherapie und der Grundkrankheit erhöht eine gleichzeitige Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen das Risiko für schwere Infektionen. Eine Vakzinierung mit Lebendimpfstoffen sollte daher frühestens 3 Monate nach Abschluss der gesamten antileukämischen Behandlung durchgeführt werden.

Es wird beschrieben, wie L-Asparaginase die Wirkung von anderen Arzneimitteln beeinflussen kann:

L-Asparaginase kann die Toxizität anderer Medikamente durch Beeinflussung der Leberfunktion erhöhen.

Bei Anwendung von Asparaginase 5000 E medac zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Während der Therapie mit L-Asparaginase sollte der Alkoholgenuss unterbleiben.

Schwangerschaft und Stillzeit

Während einer Schwangerschaft und der Stillzeit ist Asparaginase 5000 E medac kontraindiziert.

Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, weil dieses Arzneimittel auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen verändern kann. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Asparaginase 5000 E medac

Weitere Bestandteile sind nicht enthalten.

3. WIE IST ASPARAGINASE 5000 E MEDAC ANZUWENDEN?

Die Behandlung mit Asparaginase 5000 E medac sollte nur unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes erfolgen.

Um das Risiko einer möglichen IgE-vermittelten Überempfindlichkeitsreaktion zu verringern, sollte der Patient vor Behandlungsbeginn und vor Wiederaufnahme einer Behandlung durch Prick-Test (1 Tropfen der gebrauchsfertigen Lösung mit einem sondenähnlichen Instrument auf die Volarseite des Unterarms bringen und mit einer sterilen Kanüle durch den Tropfen in die Epidermis einstechen. Blutungen vermeiden. Nach 3 Minuten Präparat-Tropfen abtupfen. Nach weiteren 20 Minuten Reaktion ablesen: bei Rötung und Quaddelbildung von einer Asparaginase-Therapie absehen) oder intrakutane Injektion (ansteigende Konzentrationen in entsprechender Verdünnung) vorgetestet werden.

Da nicht nur durch Hauttestung erfassbare, IgE-vermittelte, allergische Reaktionen beschrieben sind, sondern auch IgG- und IgM-vermittelte Sensibilisierung, ist bei intravenöser Applikation außerdem die Gabe einer intravenösen Testdosis empfohlen (1000 E i.v. als Kurzinfusion 1 Stunde vor Behandlungsbeginn).

Soweit nicht anders verordnet, beträgt die mittlere intravenöse Tagesdosis bei Kindern und Erwachsenen in der Monotherapie 200 E pro kg Körpergewicht bzw. 6000 E pro m². Sie kann je nach individuellen Gegebenheiten erhöht werden auf 1000 E pro kg Körpergewicht und mehr. Höhere Einzeldosen (1500 E/kg bzw. 45000 E/m² und mehr) kommen insbesondere bei nicht täglicher, sondern zyklischer Applikation (z. B. 2 x wöchentlich) zur Anwendung. In diesem Dosierungsbereich ist die intravenöse Applikation zwingend.

Asparaginase 5000 E medac wird meist im Rahmen von Kombinationschemotherapie-Protokollen mit anderen Zytostatika eingesetzt. Dabei gelten besondere Richtlinien für die Art der Applikation, die Höhe der Einzeldosierung und die Dauer der Behandlung. Der mittlere Dosisbereich bei intramuskulärer Injektion beträgt 100 bis 400 E pro kg x Tag bzw. 3000 - 12000 E pro m² x Tag. Dabei sollten nicht mehr als 5000 E in 2 ml pro Injektionsort verabreicht werden. Wenn mehr als 5000 E pro Einzeldosis notwendig sind, müssen mehrere Injektionsorte gewählt werden.

Art der Anwendung

Zur i.v.-Dauertropfinfusion nach vorgeschriebener Lösung. Die berechnete Menge L-Asparaginase wird in 250 - 500 ml physiologischer Kochsalzlösung gelöst und über mehrere Stunden infundiert.

Zur Lösung des Pulvers werden 2,0 ml Wasser für Injektionszwecke mit einer Injektionsspritze nicht in die Substanz selbst, sondern gegen die Innenwand des Fläschchens gespritzt. Das Auflösen des Inhalts erfolgt durch Drehen ohne zu schütteln (Schaumbildung vermeiden!). Die gebrauchsfertige Lösung darf eine ange deutete Opaleszenz aufweisen.

Die gebrauchsfertige Lösung kann je nach Therapieschema ohne weitere Verdünnung auch intramuskulär injiziert werden.

In gelöstem Zustand (2,0 ml Wasser für Injektionszwecke) ist die Substanz bei Zimmertemperatur 6 Stunden haltbar.

Dauer der Anwendung

Asparaginase 5000 E medac sollte in Mono- oder Kombinationstherapie bis zum Abschluss eines vollständigen Therapiezyklus angewendet werden. Treten Nebenwirkungen oder Organschäden auf, die eine Kontraindikation für Asparaginase 5000 E medac darstellen, ist ein Therapieabbruch zu erwägen.

Die folgenden lebensbedrohlichen Situationen können unter Asparaginase-Therapie auftreten:

- Anaphylaxien
- hyperglykämische Zustände, die mit Insulin behandelt werden können sowie
- Gerinnungsveränderungen, bei denen zur Verminderung der Blutungsgefährdung eine Substitution mit Frischplasma erforderlich sein kann.

4. WELCHE NEBENWIRKUNGEN SIND MÖGLICH?

Wie alle Arzneimittel kann Asparaginase 5000 E medac Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem Patienten auftreten müssen.

Informieren Sie bitte Ihren Arzt oder Apotheker, wenn eine der aufgeführten Nebenwirkungen Sie erheblich beeinträchtigt oder Sie Nebenwirkungen bemerken, die nicht in dieser Gebrauchsinformation angegeben sind.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrundegelegt:

- Sehr häufig: mehr als 1 von 10 Behandelten
 Häufig: weniger als 1 von 10, aber mehr als 1 von 100 Behandelten
 Gelegentlich: weniger als 1 von 100, aber mehr als 1 von 1000 Behandelten
 Selten: weniger als 1 von 1000, aber mehr als 1 von 10000 Behandelten
 Sehr selten: weniger als 1 von 10000, oder unbekannt

Organsystem	Häufigkeit und Symptom
Untersuchungen	Häufig Anstieg der Amylase im Blut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig Milde bis moderate Myelosuppression aller drei Zelllinien. Gerinnungsstörungen durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese: Blutungen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) bzw. Thrombosen. Bei zerebraler Manifestation Apoplex, Krampfanfälle, Bewusstlosigkeit. Sehr selten Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig ZNS-Funktionsstörungen in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzination, Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung); EEG-Veränderungen (verminderte Alphawellenaktivität, vermehrte Theta- und Deltawellenaktivität), evtl. durch Hyperammonämie Selten Krampfanfälle und schwere Bewusstseinsstörung, bis hin zum Koma, können auftreten. Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES) (eine Erkrankung, die durch Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust gekennzeichnet ist). Sehr selten Feinschlägiger Tremor der Finger

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<p>Sehr häufig Milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden, wie Anorexie, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhoe und Gewichtsverlust</p> <p>Häufig Akute Pankreatitis, Störungen der exokrinen Pankreasfunktion mit Diarrhoe</p> <p>Selten Hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis; Parotitis</p> <p>Sehr selten Pseudozysten des Pankreas, letale Pankreatitiden, Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis</p>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<p>Selten Akutes Nierenversagen</p>
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<p>Sehr häufig Allergische Reaktionen der Haut</p> <p>Sehr selten Ein Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom)</p>
Endokrine Erkrankungen	<p>Häufig Störungen der endokrinen Pankreasfunktion mit diabetischer Ketoazidose, hyperosmolare Hyperglykämie, Hypoglykämie</p> <p>Sehr selten Passagerer sekundärer Hypothyreoidismus, Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin, Hypoparathyreoidismus</p>
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<p>Sehr häufig Veränderung der Lipidwerte (z. B. Cholesterinsenkung oder -erhöhung, Triglyceriderhöhung, Anstieg der VLDL-Fraktion und LDL-Senkung, erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität), meist ohne klinische Symptome; Anstieg des Harnstoffes im Blut durch prärenale Stoffwechsellimbilanz</p> <p>Gelegentlich Erhöhte Harnsäurewerte im Blut (Hyperurikämie), Hyperammonämie</p>
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<p>Nicht bekannt Infektionen</p>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<p>Sehr häufig Schmerz an der Injektionsstelle, Ödeme, Ermüdung</p> <p>Häufig Fieber, Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, abdominale Schmerzen)</p> <p>Sehr selten Lebensbedrohliche Hyperpyrexie</p>
Erkrankungen des Immunsystems	<p>Sehr häufig Allergische Reaktionen wie lokales Erythem, Urtikaria, Atembeschwerden</p> <p>Häufig Anaphylaxie, Bronchospasmus</p>

Leber- und Gallenerkrankungen	<p>Sehr häufig Veränderungen der Leberparameter (wie Erhöhung der alkalischen Phosphatase, der Transaminasen im Serum, des Ammoniak, der LDH und des Bilirubins im Serum), fettige Veränderung der Leber, Hypoalbuminämie, die unter anderem zu Ödemen führen kann</p> <p>Selten Cholestase, Ikterus, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z.T. tödlichem Ausgang</p>
-------------------------------	--

1. Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

L-Asparaginase kann häufig eine milde bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Zelllinien betroffen sein können. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus im Allgemeinen nicht. In Einzelfällen ist eine hämolytische Anämie aufgetreten.

Durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese kann es häufig zu Gerinnungsstörungen kommen, die sich sowohl als Blutungen als auch als disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) bzw. Thrombosen äußern können, wobei mit zunehmender Dauer nach Absetzen der Therapie das Thromboserisiko im Vordergrund zu stehen scheint.

Neben der L-Asparaginase können jedoch auch die gleichzeitige Therapie mit anderen myelosuppressiven Medikamenten bzw. die Grunderkrankung selbst für diese Nebenwirkungen verantwortlich sein.

Etwa die Hälfte aller schweren Blutungen und Thrombosen betreffen zerebrale Gefäße und können z. B. zu einem Apoplex, Krampfanfällen oder Bewusstlosigkeit führen.

Ein erhöhtes Thromboserisiko wurde im Rahmen der ALL-BFM95-Studie für Kinder beschrieben, die Faktor-V-Mutationen, APC-Resistenz bzw. verminderte Serumspiegel an Protein S, Antithrombin III oder Protein C aufwiesen. Bei diesen Patienten sollte nach Möglichkeit auf die Verwendung zentralvenöser Katheter verzichtet werden, da hierdurch das Risiko thromboembolischer Komplikationen weiter verstärkt werden kann. Im Rahmen der Induktionstherapie der ALL sollte nach Möglichkeit ein zentralvenöser Zugang erst nach Beendigung der Asparaginase-Behandlung gelegt werden.

Die Störungen von Blutgerinnung und Fibrinolyse können sich laborchemisch z. B. als Abfall des Fibrinogens, des Faktor IX, des Faktor XI, des Antithrombin III, des Protein C und des Plasminogens als auch als Anstieg des von-Willebrand-Faktors, des Plasminogenaktivator-1-Inhibitors, des Prothrombinfragment 1 und 2 und von Fibrinogenspaltprodukten (D-Dimere) manifestieren. Thrombozytopenie oder Sepsis erhöhen das Blutungsrisiko.

Eine regelmäßige Kontrolle des Blutgerinnungsprofils ist erforderlich. Fibrinogen kann als Parameter des pro- und antikoagulatorischen Systems angesehen werden. Wenn überhaupt, dann erscheint bei einem ausgeprägten Abfall von Fibrinogen oder ATIII eine gezielte Substitution denkbar. ATIII wird als Infusion verabreicht, Dosierung: 100 minus aktueller Wert in % x kg KG. Fibrinogen wird als fresh frozen plasma (FFP) in der Dosierung 10 – 15 ml/kg KG verabreicht.

2. Erkrankungen des Nervensystems

L-Asparaginase kann in einzelnen Fällen zu ZNS-Funktionsstörungen führen, die sich häufig in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzinationen, Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung) und selten in Form von Krampfanfällen und schwerer Bewusstseinsstörung bis hin zum Koma äußern können. EEG-Veränderungen, die sich als verminderte Alphawellenaktivität und vermehrte Theta- und Deltawellenaktivität zeigen, können auftreten. Als mögliche Ursache sollte eine Hyperammonämie ausgeschlossen werden.

Sehr selten wurde ein feinschlägiger Tremor der Finger beschrieben.

3. Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig (etwa bei 50 % der Patienten) werden milde bis moderate gastrointestinale Beschwerden wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhoe und Gewichtsverlust beobachtet.

Eine akute Pankreatitis kann häufig (in < 10 % der Fälle) auftreten. In Einzelfällen wurde über die Bildung von Pseudozysten (mit bis zu vier Monaten Verzögerung nach der letzten Behandlung) berichtet. Daher sollten bis zu vier Monate nach Abschluss der Asparaginase-Therapie geeignete Untersuchungen (z. B. Ultraschall) durchgeführt werden. Da die genaue Pathogenese unbekannt ist, können nur supportive Maßnahmen empfohlen werden.

Selten kommt es zu einer hämorrhagischen oder nekrotisierenden Pankreatitis oder einer Parotitis. Über letale Verläufe ist in Einzelfällen berichtet worden.

Ein Fall einer Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis ist beschrieben worden.

In der Literatur sind zwei Fallberichte einer Parotitis ohne Zusammenhang mit einer Pankreatitis beschrieben. Nach Absetzen von L-Asparaginase bildete sich diese innerhalb von Tagen zurück. In einer Studie von Chan et al. 2002 entwickelten vier Kinder eine Parotitis nach Behandlung mit Asparaginase-haltigen Therapieprotokollen.

4. Erkrankungen der Niere und Harnwege

Während der Therapie mit L-Asparaginase-haltigen Regimen kann ein akutes Nierenversagen auftreten. Dabei ist unklar, ob L-Asparaginase, die Begleitmedikation oder die Grunderkrankung hierfür ursächlich sind.

5. Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Allergische Reaktionen können sich sehr häufig an der Haut manifestieren. Es wurde ein Fall von toxischer epidermaler Nekrolyse (Lyell-Syndrom) beschrieben.

6. Endokrine Erkrankungen

Veränderungen der endokrinen Pankreasfunktion werden häufig beobachtet und äußern sich überwiegend als Hyperglykämie. Diese Ereignisse sind meist vorübergehend. Sowohl diabetische Ketoazidosen als auch hyperosmolare Hyperglykämien sind beschrieben worden, die im Allgemeinen auf eine exogene Insulinzufuhr ansprechen.

Als Ursache hierfür wird einerseits eine verminderte Insulinsynthese als Folge der Asparaginase-bedingten Proteinsynthesehemmung, andererseits eine gestörte Insulinsekretion bzw. Reduzierung der Anzahl der Insulinrezeptoren diskutiert.

Risikofaktoren für eine Hyperglykämie sind Alter > 10 Jahre, Übergewicht und das Down-Syndrom. 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.

Unter Asparaginase-Behandlung sind daher regelmäßige Urin- und Blutzuckerkontrollen angezeigt. Durch Störungen der exokrinen Pankreasfunktion kann es zu einer Diarrhoe kommen.

In Einzelfällen ist es zu passagerem und sekundärem Hypothyreoidismus und Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin gekommen. Des Weiteren wurde über Hypoparathyreoidismus berichtet.

7. Stoffwechselstörungen

Eine Veränderung der Lipidwerte im Blut (z. B. Cholesterinsenkung oder -erhöhung, Triglyceriderhöhung, Anstieg der VLDL-Fraktion und LDL-Senkung, erhöhte Lipoproteinlipaseaktivität) wurde beobachtet, die in den meisten Fällen ohne klinische Symptome verläuft und keine Therapieumstellung erfordert. Die Veränderungen könnten auch im Zusammenhang mit der gleichzeitigen Glukokortikoidgabe stehen.

Bei stark erhöhten Werten (z. B. Triglyceride > 2000 mg/dl) sind aufgrund des erhöhten Pankreatitisrisikos engmaschige Kontrollen empfehlenswert.

Ein Anstieg des Harnstoffes im Blut kommt sehr häufig vor, ist dosisunabhängig und fast immer ein Ausdruck einer prärenalen Stoffwechsellimbilanz.

Es kann gelegentlich zu erhöhten Harnsäurewerten im Blut (Hyperurikämie) und zu Hyperammonämie kommen.

8. Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei der Therapie mit L-Asparaginase-haltigen Regimen können Infektionen auftreten. Ob diese durch L-Asparaginase, die Grunderkrankung oder Begleitmedikation hervorgerufen werden, ist oftmals nicht zu differenzieren.

9. Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

2 - 5 Stunden nach der Injektion kann häufig Fieber auftreten, das meistens spontan abklingt. Häufig wurden Schmerzen (Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen und abdominale Schmerzen) im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen und Pankreatitis beobachtet. Sehr selten wurde ein lebensbedrohlich hohes Fieber (Hyperpyrexie) beobachtet.

10. Erkrankungen des Immunsystems

Es werden sehr häufig spezifische Antikörper gegen das Fremdprotein L-Asparaginase gebildet, die einerseits zu klinischen Hypersensitivitätsreaktionen führen können und andererseits in der Lage sind, die L-Asparaginase zu inaktivieren.

Allergische Reaktionen werden nach Verabreichung von L-Asparaginase sehr häufig (bei ca. 20 – 35 % der Patienten) im Therapieverlauf beobachtet und können sich als lokales Erythem, Urtikaria sowie Schmerz an der Injektionsstelle äußern. In bis zu 10 % können Anaphylaxie und Bronchospasmus auftreten.

Die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hypersensitivitätsreaktionen steigt mit der Anzahl verabreichter Dosen, jedoch können in seltenen Fällen allergische Reaktionen bereits bei der ersten Asparaginase-Applikation auftreten.

Bei einem Teil der Patienten können neutralisierende Antikörper gegen L-Asparaginase auftreten, ohne dass klinisch eine allergische Symptomatik beobachtet wird. Diese Antikörper können jedoch zu einer mehr oder weniger schnellen Inaktivierung und damit beschleunigten Elimination der L-Asparaginase führen („Silent Inactivation“). Eine Messung des Asparaginase-Spiegels erscheint daher empfehlenswert (Einzelheiten siehe Boos, J. et al.; Eur. J. Cancer 32A: 1544-50 (1996) oder Lanvers, C. et al.; Anal. Biochem. 309: 117 – 126 (2002) und alternativ Produktinformation medac Asparaginase-Aktivitäts-Test (MAAT)).

Eine vorhergehende intrakutane Testung schließt anaphylaktische Reaktionen nicht aus.

Beim Auftreten allergischer Symptome ist das Medikament sofort abzusetzen. Je nach Schwere des Krankheitsbildes ist als Gegenmaßnahme die Gabe von Antihistaminika, Cortison und eventuell kreislaufstabilisierenden Substanzen indiziert.

Nach Umstellung auf eine andere Asparaginase-Präparation kann eine Therapie in der überwiegenden Zahl der Fälle weitergeführt werden.

11. Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberparameter sind sehr häufig. Eine dosisunabhängige Erhöhung der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen im Serum, der LDH, des Ammoniak (Hyperammonämie) und des Bilirubins im Serum werden beobachtet. Eine fettige Veränderung der Leber kann sehr häufig festgestellt werden.

Durch die beeinträchtigte Proteinsynthese kann es zu einem Absinken der Serumproteine kommen. Das Albumin im Serum sinkt dosisunabhängig unter der Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten. Offenbar sind die α_2 - und β -Fraktion am meisten betroffen, während die α_1 -Fraktion unverändert ist. Da das Albumin im Serum für die Bindung und die Transportfunktion von einigen Arzneistoffen wichtig ist, sollte der Serumspiegel des Albumins besonders bei der Anwendung von Kombinationstherapien beobachtet werden. Als Folge der Hypoalbuminämie können Ödeme auftreten. Während oder auch nach Beendigung der Asparaginase-Therapie kann die Amylase im Blut ansteigen. In diesen Fällen sollte L-Asparaginase nicht weiter verabreicht werden.

Selten können Cholestase, Ikterus, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z. T. tödlichem Ausgang auftreten.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. WIE IST ASPARAGINASE 5000 E MEDAC AUFZUBEWAHREN?

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Etikett oder dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden.

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

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

Nach Anbruch Rest verwerfen.

In gelöstem Zustand (2,0 ml Wasser für Injektionszwecke) ist die Substanz bei Raumtemperatur 6 Stunden haltbar.

6. WEITERE INFORMATIONEN

Was Asparaginase 5000 E medac enthält

- Der Wirkstoff ist: L-Asparaginase
- Weitere Bestandteile sind nicht enthalten.

Wie Asparaginase 5000 E medac aussieht und Inhalt der Packung

1 Durchstechflasche Asparaginase 5000 E medac mit 21,6 - 24,5 mg Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung enthält 83 μ kat L-Asparaginase (E. C. 3.5.1.1) entsprechend 5000 E. (Dabei setzt 1 E L-Asparaginase aus L-Asparagin in 1 Minute bei 37°C 1 μ mol Ammoniak frei.)

Asparaginase 5000 E medac ist in Packungen mit
1 Durchstechflasche,
5 Durchstechflaschen (deutsche Kennzeichnung) oder

5 Durchstechflaschen (deutsch-englische Kennzeichnung) erhältlich.

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.: (0 41 03) 80 06-0

Fax.: (0 41 03) 80 06-100

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt genehmigt im Juli 2018.