

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung

5 ml Injektionslösung enthalten 3750 I.E. Pegaspargase

Wirkstoff: Pegaspargase

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

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung und wofür wird es angewendet?
2. Was müssen Sie vor der Anwendung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung beachten?
3. Wie ist Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung und wofür wird es angewendet?

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung ist ein Arzneimittel (Zytostatikum), das den L-Asparagin-Spiegel in den Tumorzellen absenkt, so dass die Proteinsynthese in diesen Zellen zum Erliegen kommt.

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung wird angewendet als Bestandteil einer antineoplastischen Kombinationstherapie zur Reinduktion bei akuter lymphatischer Leukämie (ALL) im Kindes- und Erwachsenenalter bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf „native“ L-Asparaginase.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung beachten?

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.

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung darf nicht angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Pegaspargase oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (wenn Sie bereits früher schwere allergische Reaktionen, wie z. B. Nesselsucht, Bronchialkrämpfe, niedrigen Blutdruck, Kehlkopfödem oder andere schwere Nebenwirkungen nach der Verabreichung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung gezeigt haben);
- wenn Sie eine Entzündung der Bauchspeicheldrüse haben oder in der Vergangenheit hatten;
- wenn Sie im Zusammenhang mit einer früheren L-Asparaginase-Therapie akute Blutungen hatten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung anwenden.

- wenn Sie gleichzeitig andere Arzneimittel mit gerinnungshemmenden Eigenschaften wie Acetylsalicylsäure und nicht-steroidale entzündungshemmende Mittel anwenden (siehe Anwendung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln). Sie unterliegen einem höheren Risiko auf Blutungsstörungen als gewöhnlich.
- falls Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung aufgrund möglicher immunsuppressiver Aktivität bei Ihnen Infektionen begünstigt.
- wenn Sie eine Kombinationschemotherapie erhalten, die Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung einschließt. Es kann eine schwere hepatische Toxizität und eine Toxizität am zentralen Nervensystem folgen. Vorsicht ist geboten, wenn Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung in Kombination mit anderen hepatotoxischen Wirkstoffen gegeben wird, besonders bei vorliegender Leberdysfunktion.

Anwendung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Ihr Arzt kann Ihnen sagen, ob unter diesen Umständen mit Unverträglichkeiten zu rechnen ist oder ob besondere Maßnahmen, wie z. B. eine neue Dosisfestsetzung, erforderlich sind, wenn die-ses Arzneimittel bei Ihnen angewendet wird.

Die Verminderung von Serum-Protein durch Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung kann die Toxizität anderer, an Protein gebundener Arzneimittel erhöhen.

Zusätzlich kann Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung durch die Hemmung der Proteinsynthese und Zellteilung den Wirkungsmechanismus anderer Substanzen wie z. B. Methotrexat, die die Zellteilung zur Entfaltung ihrer Wirkung benötigen, stören.

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung kann die enzymatische Entgiftung anderer Arzneimittel stören, insbesondere in der Leber.

Die Anwendung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung kann zu schwankenden Koagulationsfaktoren führen. Dieses kann die Veranlagung zu Blutungen und/oder Thrombose fördern. Vorsicht ist daher geboten bei gleichzeitiger Gabe von Antikoagulantien wie Cumarin, Heparin, Dipyridamol, Acetylsalicylsäure oder nicht-steroidalen Antirheumatika.

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

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

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

Pegaspargase kann die Toxizität anderer Medikamente durch Beeinflussung der Leberfunktion erhöhen.

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.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

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.

Reproduktionsstudien an Tieren wurden mit Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung nicht durchgeführt. Es ist daher nicht bekannt, ob Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung bei schwangeren Frauen den Fötus schädigen oder die Reproduktionsfähigkeit beeinflussen kann. Jedoch führten Tierstudien mit dem Wirkstoff L-Asparaginase zu Fehlbildungen und embryoletalen Wirkungen. Deshalb darf Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Unter der Behandlung muss ein sicherer Empfängnischutz gewährleistet sein.

Es ist nicht bekannt, ob Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung in die Muttermilch übertritt. Da viele Arzneistoffe in die Muttermilch übertreten können und folglich das Risiko ernsthafter unerwünschter Reaktionen auf Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung beim gestillten Säugling besteht, sollte entweder abgestillt oder das Arzneimittel abgesetzt werden, wobei die Bedeutung des Arzneimittels für die Mutter zu berücksichtigen ist.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Dieses Arzneimittel kann auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändern (Schläfrigkeit, Müdigkeit und Verwirrung), dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Dies gilt in verstärktem Maße im Zusammenhang mit Alkohol.

3. Wie ist Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung anzuwenden?

Die empfohlene Dosis beträgt:

Alter (Körperoberfläche)	Einzeldosis
Kinder ($< 0,6 \text{ m}^2$)	82,5 I.E. (entsprechend 0,1 ml Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung) /kg Körpergewicht
Kinder ($\geq 0,6 \text{ m}^2$)	2500 I.E. (entsprechend 3,3 ml Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung) / m^2 Körperoberfläche alle 14 Tage
Jugendliche und Erwachsene	2500 I.E. (entsprechend 3,3 ml Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung) / m^2 Körperoberfläche alle 14 Tage

Art und Dauer der Anwendung

Als Bestandteil einer Kombinationstherapie kann Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung entweder intravenös oder intramuskulär zur Einleitung, Konsolidierung oder Erhaltungstherapie gegeben werden.

Die bevorzugte Art der Anwendung ist die intramuskuläre Injektion, da im Vergleich zur intravenösen Injektion die Häufigkeit von Lebertoxizität, Koagulopathie, gastrointestinalen Beschwerden und Nierenbeeinträchtigung geringer ist.

Die intravenöse Verabreichung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung soll über einen Zeitraum von 1-2 Stunden in 100 ml physiologischer Kochsalzlösung oder 5 %iger Dextrose-Lösung zusammen mit einer bereits laufenden Infusion erfolgen.

Bei intramuskulärer Verabreichung von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung sollte das an einer Stelle injizierte Volumen bei Kindern maximal 2 ml, bei Erwachsenen maximal 3 ml betragen. Sollen mehr als 2 ml verabreicht werden, ist die Dosis auf mehrere Injektionsstellen zu verteilen.

Es wird empfohlen, dass Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung in Kombinationsschemata nur von Ärzten angewendet wird, die die Wirkungen und Risiken des entsprechenden Schemas gut kennen.

Die alleinige Gabe von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung zur Induktion sollte nur in außergewöhnlichen Fällen erfolgen, nämlich dann, wenn eine Kombinationstherapie mit Chemotherapeutika wie Vincristin, Methotrexat, Cytarabin, Daunorubicin oder Doxorubicin aufgrund von Toxizität oder anderer patientenspezifischer Faktoren nicht angezeigt ist.

Bei Eintritt der Remission muss eine geeignete Erhaltungstherapie begonnen werden. Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung kann als Teil der Erhaltungstherapie eingesetzt werden.

Wenn Ihnen eine zu große Menge von Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung verabreicht wurde

Ein klinisch relevantes Antidot existiert nicht. Im Falle von anaphylaktischen Reaktionen muss sofort mit Epinephrin, Sauerstoff, intravenöser Steroidgabe und Antihistaminika behandelt werden.

Erfahrungen mit Überdosierungen liegen bisher nur bei drei Patienten vor, die alle 10.000 I.E./m² Körperoberfläche Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung als intravenöse Infusion erhielten.

Ein Patient entwickelte einen leichten Anstieg der Leberenzymwerte; der zweite Patient entwickelte 10 Minuten nach Beginn der Infusion einen Ausschlag, der durch Gabe eines Antihistaminikums und Verringerung der Infusionsgeschwindigkeit kontrolliert wurde. Der dritte Patient zeigte keinerlei Nebenwirkungen.

Laborkontrollen

Die Erniedrigung der Anzahl zirkulierender Krebszellen im Blut (Lymphoblasten) ist oft recht ausgeprägt; in den ersten Tagen nach Therapiebeginn werden häufig normale oder zu niedrige Leukozytenwerte beobachtet. Dies kann mit einer ausgeprägten Erhöhung der Harnsäurekonzentration im Serum einhergehen. Die Entwicklung einer Harnsäure-Nephropathie ist möglich. Als Kontrolle der therapeutischen Wirkung sollten die Konzentrationen der Blutkörperchen (peripheres Blutbild) und das Knochenmark des Patienten eng überwacht werden.

Enzymbestimmungen im Blut (Serum-Amylase) sollten häufig durchgeführt werden, um frühe Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse zu erkennen. Beim Auftreten einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse ist die Behandlung abzubrechen und darf nicht wieder aufgenommen werden.

Die Blutzuckerwerte sollten während der Behandlung mit Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung wegen eines möglichen Anstiegs überwacht werden.

Sollte Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung in Verbindung mit einer hepatotoxischen Chemotherapie angewendet werden, sollten die Patienten auf eine Leberdysfunktion hin überwacht werden.

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung kann sich auf eine Reihe von Serum-Proteinen auswirken. Daher sollten regelmäßig Fibrinogen, PT und PTT untersucht werden.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeitsangaben zugrunde gelegt:

Sehr häufig: mehr als 1 Behandler von 10

Häufig: 1 bis 10 Behandelte von 100

Gelegentlich: 1 bis 10 Behandelte von 1.000

Selten: 1 bis 10 Behandelte von 10.000

Sehr selten: weniger als 1 Behandler von 10.000

Nicht bekannt: Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Systemorganklasse	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Nicht bekannt:</i> Infektionen
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Häufig:</i> Milde bis moderate Myelosuppression aller drei Zelllinien; Gerinnungsstörungen durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese: Blutungen, disseminierte intravaskuläre Gerinnung (DIC) bzw. Thrombosen; bei cerebraler Manifestation Apoplex, Krampfanfälle, Kopfschmerzen oder Bewusstlosigkeit <i>Sehr selten:</i> Hämolytische Anämie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Häufig:</i> Allergische Reaktionen (lokales Erythem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Fieber, Myalgie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall, bis hin zum anaphylaktischen Schock)
Endokrine Erkrankungen	<i>Häufig:</i> Störungen der endokrinen Pankreasfunktion mit diabetischer Ketoazidose, hyperosmolarer Hyperglykämie <i>Sehr selten:</i> Passagerer sekundärer Hypothyreoidismus, Abfall von Thyroxin-bindendem Globulin, Hypoparathyreoidismus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Sehr häufig:</i> Veränderung der Lipidwerte im Blut (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 Stoffwechselimbilanz <i>Gelegentlich:</i> Erhöhte Harnsäurewerte im Blut (Hyperurikämie), Hyperammonämie
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Häufig:</i> ZNS-Funktionsstörungen in Form von Agitiertheit, Depression, Halluzination, Verwirrtheit und Somnolenz (leichte Bewusstseinsstörung); EEG-Veränderungen (verminderte Alphawellenaktivität, vermehrte Theta- und Deltawellenaktivität), evtl. durch Hyperammonämie <i>Selten:</i> Krampfanfälle und schwere Bewusstseinsstörung, bis hin zum Koma, können auftreten. Reversibles Posteriores Leukoencephalopathie-Syndrom (RPLS) <i>Sehr selten:</i> Feinschlägiger Tremor der Finger
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	<i>Sehr häufig:</i> Milde bis moderate gastrointestinale Reaktionen wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhö und Gewichtsverlust <i>Häufig:</i> Akute Pankreatitis, Störungen der exokrinen Pankreasfunktion mit Diarrhö <i>Gelegentlich:</i> Parotitis <i>Selten:</i> Hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis

	<i>Sehr selten:</i> Pseudozysten des Pankreas, letale Pankreatitiden, Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Veränderungen der Leberparameter (z. B. Alkalische Phosphatase, Transaminasen im Serum, LDH, Bilirubin im Serum), fettige Veränderung der Leber, Hypoalbuminämie, die unter anderem zu Ödemen führen kann <i>Selten:</i> Cholestase, Ikterus, Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z. T. tödlichem Ausgang
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Häufig:</i> Allergische Reaktionen der Haut <i>Sehr selten:</i> Toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom)
Erkrankungen der Niere und Harnwege	<i>Selten:</i> Akutes Nierenversagen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig:</i> Schmerz an der Injektionsstelle, Ödeme <i>Häufig:</i> Fieber, Schmerzen (Rückenschmerzen, Gelenkschmerzen, abdominale Schmerzen) <i>Selten:</i> Lebensbedrohlich hohes Fieber (Hyperpyrexie)
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> Anstieg der Amylase im Blut

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Bei der Therapie mit Pegaspargase können Infektionen auftreten. Eine Abgrenzung vom Einfluss der Grunderkrankung und der Begleitmedikation ist oftmals schwierig.

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Die Pegaspargase kann eine milde bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Zelllinien betroffen sein können. Therapeutische Konsequenzen ergeben sich daraus im Allgemeinen nicht. Eine hämolytische Anämie wurde im Zusammenhang mit Pegaspargase in einzelnen Fällen beobachtet.

Durch Beeinträchtigung der Proteinsynthese kann es 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 Pegaspargase 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 cerebrale Gefäße und können z. B. zu einem Apoplex, Krampfanfällen, Kopfschmerzen oder Bewusstlosigkeit führen.

Ein erhöhtes Thromboserisiko wurde im Rahmen der ALL-BFM 95-Studie für Kinder beschrieben, die unter nativer Asparaginase Faktor V-Mutationen, APC-Resistenz bzw. verminderte Serum-Spiegel 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 Pegaspargase-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. AT III 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.

Erkrankungen des Immunsystems

Es können spezifische Antikörper gegen das Fremdprotein Pegaspargase gebildet werden, die einerseits gelegentlich zu klinischen Hypersensitivitätsreaktionen führen können und andererseits in der Lage sind, die Pegaspargase zu inaktivieren.

Allergische Reaktionen werden nach Verabreichung von Pegaspargase häufig im Therapieverlauf beobachtet und können sich als lokales Erythem, Urtikaria, Pruritus, Angioödem, Schmerz an der Injektionsstelle, Fieber, Myalgie, Dyspnoe, Bronchospasmus, Tachykardie, Blutdruckabfall, bis hin zum anaphylaktischen Schock äußern.

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

Bei einem Teil der Patienten können neutralisierende Antikörper gegen Pegaspargase auftreten, ohne dass eine klinische Hypersensitivitätssymptomatik beobachtet wird. Diese Antikörper können jedoch zu einer mehr oder weniger schnellen Inaktivierung und damit beschleunigten Elimination der Pegaspargase 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 alternativ Produktinformation medac Asparaginase-Aktivitäts-Test (MAAT)).

Eine vorhergehende intrakutane Testung schließt allergische 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.

Endokrine Erkrankungen

Veränderungen der endokrinen Pankreasfunktion werden häufig beobachtet, und äußern sich vorwiegend in Form eines gestörten Glukosestoffwechsels. 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 Pegaspargase-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.

Unter Pegaspargase-Behandlung sind daher regelmäßige Urin- und Blutzuckerkontrollen angezeigt.

Vereinzelt ist es nach Asparaginase-Anwendung zu passagerem und sekundärem Hypothyreodismus und Abfall von Thyroxinbindendem Globulin gekommen. Des Weiteren wurde über Hypoparathyreodismus berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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 ist fast immer ein Ausdruck einer prärenalen Stoffwechselimbilanz.

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

Erkrankungen des Nervensystems

Pegaspargase 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.

Selten kann ein reversibles posteriores Leukoenzephalopathie-Syndrom (RPLS) auftreten. Dieses ist im MRT durch umkehrbare (wenige Tage bis hin zu Monaten) Schäden/Ödeme vor allem im posterioren Bereich des Gehirns gekennzeichnet. Symptome des RPLS sind im Wesentlichen Bluthochdruck, Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter seelischer Zustand sowie akute Sehstörungen. Selten: Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (eine Erkrankung, die durch Kopfschmerz, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust gekennzeichnet ist).

Es wurde von Patienten berichtet, die ein RPLS unter Kombinationschemotherapie mit unter anderem L-Asparaginase entwickelten. Dabei ist unklar, ob RPLS durch L-Asparaginase, durch die Begleitmedikation oder zugrunde liegende Erkrankungen verursacht wurde.

RPLS wird symptomatisch behandelt. Im Vordergrund stehen hierbei eine antihypertone Therapie und die Behandlung der Krampfanfälle mit Antiepileptika. Auch wird das Absetzen bzw. eine Dosisreduktion von immunsupprimierenden Medikamenten empfohlen.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Etwa die Hälfte der Patienten entwickeln milde bis moderate gastrointestinale Reaktionen, wie Appetitverlust, Übelkeit, Erbrechen, abdominale Krämpfe, Diarrhö und Gewichtsverlust.

Eine akute Pankreatitis kann häufig auftreten. In Einzelfällen wurde über die Bildung von Pseudozysten (mit bis zu vier Monaten Verzögerung nach der letzten Behandlung) berichtet. Daher sollten bis zu vier Monate nach Abschluss der Pegaspargase-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. Ein Fall einer Pankreatitis mit gleichzeitiger akuter Parotitis ist bei Asparaginase-Behandlung beschrieben worden.

Über hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis mit tödlichem Verlauf ist in Einzelfällen berichtet worden.

In der Literatur sind Fallberichte einer Parotitis ohne Zusammenhang mit einer Pankreatitis beschrieben, die gelegentlich auftritt. Nach Absetzen von L-Asparaginase bildete sich diese innerhalb von Tagen zurück.

Durch Störungen der exokrinen Pankreasfunktion kann es zu einer Diarrhö kommen.

Während oder auch nach Beendigung der Pegaspargase-Therapie kann die Amylase im Serum ansteigen. In diesen Fällen sollte Pegaspargase nicht weiter verabreicht werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberparameter sind sehr häufig. Eine dosisunabhängige Erhöhung der Alkalischen Phosphatase und der Transaminasen im Serum, der LDH und des Bilirubins im Serum werden häufig beobachtet. Eine fettige Veränderung der Leber kann sehr häufig festgestellt werden. Selten können Cholestase, Ikterus und Leberzellnekrosen und Leberversagen mit z. T. tödlichem Ausgang auftreten.

Durch die beeinträchtigte Proteinsynthese kann es zu einem Absinken der Serum-Proteine kommen. Das Albumin im Serum sinkt dosisunabhängig unter der Behandlung bei der Mehrzahl der Patienten. Offenbar ist 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 Serum-Spiegel des Albumins besonders bei der Anwendung von Kombinationstherapien beobachtet werden. Als Folge der Hypoalbuminämie können Ödeme auftreten.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

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

Erkrankungen der Niere und Harnwege

Über ein akutes Nierenversagen wurde in seltenen Fällen berichtet.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

2 – 5 Stunden nach der Injektion tritt häufig Fieber auf, das meistens spontan abklingt. Häufig wurden Schmerzen (Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen und abdominale Schmerzen) im Zusammenhang mit allergischen Reaktionen und Pankreatitis beobachtet. Selten wurde ein lebensbedrohlich hohes Fieber (Hyperpyrexie) beobachtet.

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 Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen das Arzneimittel nach dem auf dem Behältnis und dem Umkarton angegebenen Verfalldatum nicht mehr anwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Sie dürfen Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung nicht verwenden, wenn Sie Folgendes bemerken: Trübung der Lösung oder Bildung eines Niederschlags.

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

Sie dürfen das Arzneimittel nicht anwenden, wenn es länger als 48 Stunden bei Raumtemperatur aufbewahrt wurde.

Nicht schütteln! Restmenge verwerfen.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung enthält

- Der Wirkstoff ist: Pegaspargase. 5 ml Injektionslösung enthalten Pegaspargase entsprechend 3750 I.E. L-Asparaginase. (Eine I.E. L-Asparaginase ist als die Menge Enzym definiert, die benötigt wird, um bei pH 7,3 und 37 °C 1 µmol Ammoniak pro Minute freizusetzen.)
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumdihydrogenphosphat x 1 H₂O, Natriummonohydrogenphosphat x 7 H₂O, Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke.

Wie Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung aussieht und Inhalt der Packung

Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche mit 5 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung (deutsche Kennzeichnung) oder 1 Durchstechflasche mit 5 ml gebrauchsfertiger Injektionslösung (deutsch-englische Kennzeichnung) erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

Örtlicher Vertreter:

Servier Deutschland GmbH
Elsenheimerstr. 53
80687 München
Telefon: (089) 5 70 95-01
Telefax: (089) 5 70 95-126

Hersteller

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2, D02 Y754
Irland

Diese Gebrauchsinformation wurde zuletzt überarbeitet im Oktober 2018.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Angesichts der Unvorhersehbarkeit von unerwünschten Reaktionen auf Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung soll Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung nur von einer in der Anwendung von Krebs-Chemotherapeutika erfahrenen Person verabreicht werden.

Besonders bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit auf die anderen Formen von L-Asparaginase können während der Therapie Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung, z. B. lebensbedrohende Anaphylaxie, auftreten. Eine Routinevorsichtsmaßnahme sollte darin bestehen, die Patienten eine Stunde unter Bereithaltung von Wiederbelebungs-ausrüstung und sonstigen Mitteln, die zur Behandlung einer Anaphylaxie erforderlich sind (Epinephrin, Sauerstoff, intravenöse Steroide etc.), zu beobachten.

Patienten sollten über mögliche Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung, einschließlich sofortiger Anaphylaxie, informiert werden. Patienten, die Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung erhalten, unterliegen einem erhöhten Risiko auf Blutungsstörungen. Patienten sollten aufgeklärt werden, dass Pegaspargase Shire 750 I.E./ ml Injektionslösung nicht gleichzeitig mit anderen Arzneimitteln mit erhöhtem Blutungsrisiko verabreicht werden sollte (siehe Wechselwirkungen).

Dieses Arzneimittel kann bei Berührung Reizungen hervorrufen. Die Lösung muss daher mit besonderer Vorsicht gehandhabt und verabreicht werden. Einatmen der Dämpfe sowie Berührung mit Haut und Schleimhaut, insbesondere den Augen, sind zu vermeiden. Im Falle eines Kontaktes ist mindestens 15 Minuten lang mit reichlich Wasser zu spülen.

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