

Servier in der Hämatologie



oncaspar
pegaspargase



TIBSOVO[®]
Ivosidenib Tabletten 250mg

NEU

SERVIER 
moved by you

VERBESSERTER FORMULIERUNG: längere Haltbarkeit von 36 Monaten

PEG-Asparaginase – Ein starker Partner

Eine Remission der ALL ist möglich

PEG-Asparaginase als wesentlicher Therapiebestandteil der ALL ermöglicht Patienten mit Akuter Lymphatischer Leukämie (ALL), eine vollständige Remission zu erreichen.



oncaspar
Pegaspargase



SERVIER

1L AML mit IDH1-Mutation

**STARKE WIRKSAMKEIT DURCH
ZIELGERICHTETE PRÄZISION**

Von Anfang an.

NEU

29

Monate
medianes Überleben

47

% CR

88

% noch in CR
nach 1 Jahr

 **TIBSOVO**[®]
Ivosidenib Tabletten 250mg

SERVIER

TIBSOVO[®] in Kombination mit Azacitidin ist zugelassen für neu-diagnostizierte AML-Patienten mit IDH1-R132 Mutation, die für eine Standard-Induktions-Chemotherapie nicht geeignet sind.

Auch erhältlich für:

- Nephro- und Neuroblastom
- Stammzelltransplantation
- Non-Hodgkin-Lymphom
- Hodgkin-Lymphom
- Hirn- und Rückenmarkstumore
- Hodentumore
- Keimzelltumore
- Osteosarkom/ Ewing-Sarkom



Leukämie



Mit freundlicher Unterstützung von

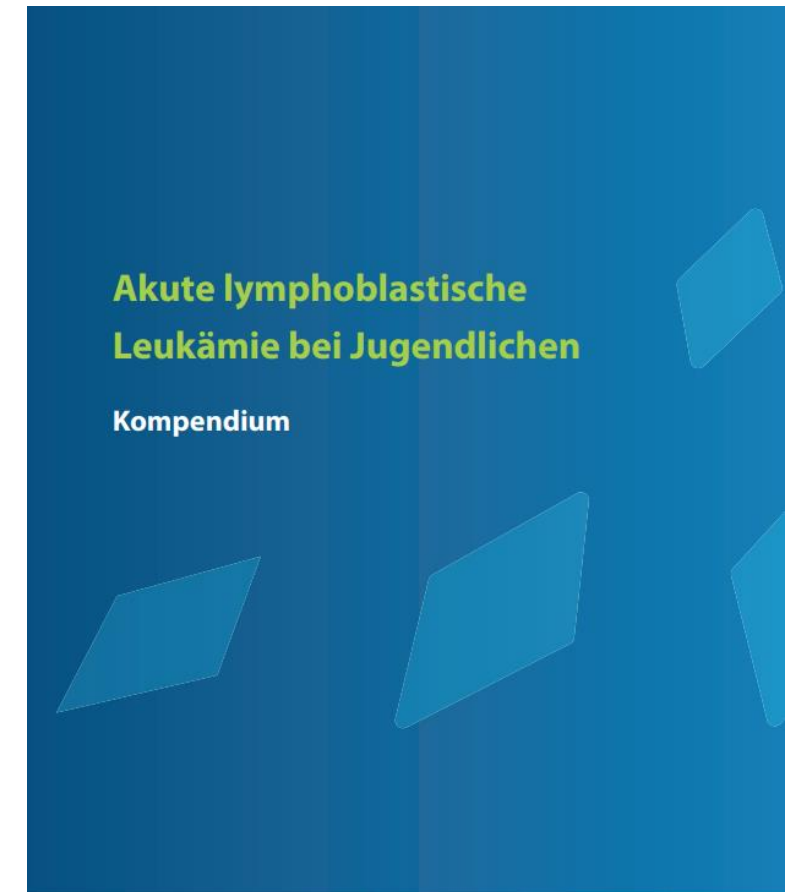
GESELLSCHAFT FÜR
PÄDIATRISCHE ONKOLOGIE
UND HÄMATOLOGIE



www.kinderblutkrankheiten.de



www.kinderkrebsinfo.de



Berlin 2020

Mit freundlicher Unterstützung von



TIBSOVO® Ivosidenib

Sicherheit

Tibsovo® darf nicht angewendet werden bei:*

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der Hilfsstoffe.
- Gleichzeitige Gabe von starken CYP3A4-Induktoren oder Dabigatran.
- Angeborenes langes QT-Syndrom.
- Plötzlicher Tod oder polymorphe ventrikuläre Arrhythmie in der Familienanamnese.
- QT/QTc-Intervall > 500 msec, unabhängig von der Korrekturmethode.

1. Welche wichtigen identifizierten Risiken und unerwünschten Wirkungen können unter der Behandlung mit Tibsovo® auftreten?*

1. Differenzierungssyndrom bei Patienten mit AML: Das Differenzierungssyndrom kann lebensbedrohlich oder tödlich sein, wenn es nicht behandelt wird. Die Patienten müssen über die Anzeichen und Symptome des Differenzierungs-

syndroms informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden und die Patienteninformation stets bei sich tragen sollen. Die Behandlung mit Tibsovo® ist abzubrechen, wenn die schweren Anzeichen/Symptome mehr als 48 Stunden nach Beginn der systemischen Kortikosteroid-Therapie anhalten.

- *Häufigkeit bei AML:* Sehr häufig

QTc-Intervall-Verlängerung: Alle Anomalien sollten umgehend behandelt werden. Bei auffälliger Symptomatik sollte ein EKG durchgeführt werden. Bei schwerem Erbrechen und/oder Durchfall muss eine Bewertung der Serum-Elektrolyt-Anomalien durchgeführt werden. Die Patienten sollten über das Risiko einer QT-Verlängerung sowie über die entsprechenden Anzeichen und Symptome informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich bei Auftreten dieser Symptome unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten. Die Patienten sollten mit Vorsicht behandelt und engmaschig auf eine

Verlängerung des QTc-Intervalls überwacht werden, wenn die Verwendung einer geeigneten Alternative zu Arzneimitteln, die bekanntermaßen das QTc-Intervall verlängern oder zu mäßigen oder starken CYP3A4-Inhibitoren nicht möglich ist. Patienten mit kongestiver Herzinsuffizienz, Elektrolytanomalien oder wenn die Verabreichung von Furosemid zur Behandlung des Differenzierungssyndroms klinisch indiziert ist, sollten engmaschig überwacht werden. Die Behandlung sollte dauerhaft abgebrochen werden, wenn Patienten eine Verlängerung des QTc-Intervalls mit Anzeichen oder Symptomen einer lebensbedrohlichen Arrhythmie entwickeln. Ivosidenib sollte bei Patienten mit Albuminwerten unterhalb des Normalbereichs oder bei untergewichtigen Patienten, mit Vorsicht angewendet werden.

- *Häufigkeit bei AML:* Sehr häufig

- *Häufigkeit bei CCA:* häufig

TIBSOVO® Ivosidenib

Sicherheit

Weitere sehr häufige unerwünschte Wirkungen:

- **bei AML:** Leukozytose, Thrombozytopenie, Neutropenie, Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Schwindel, Erbrechen, Schmerzen in den Extremitäten, Arthralgie, Rückenschmerzen
- **bei CCA:** Anämie, verminderter Appetit, periphere Neuropathie, Kopfschmerzen, Aszites, Durchfall, Erbrechen, Übelkeit, Bauchschmerzen, Hautausschlag, Ermüdung, erhöhte Aspartat-Aminotransferase, erhöhtes Bilirubin im Blut

Weitere häufige unerwünschte Wirkungen:

- **bei AML:** Leukopenie, periphere Neuropathie, oropharyngeale Schmerzen
- **bei CCA:** cholestatische Gelbsucht, Hyperbilirubinämie, Stürze, Alanin-Aminotransferase erhöht, Leukozytenzahl vermindert, Thrombozytenzahl vermindert

Welche weiteren Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind mit der Anwendung von Tibsovo verbunden?*

- **Schwere Niereninsuffizienz:** Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz sollte Ivosidenib mit Vorsicht angewendet und engmaschig überwacht werden.
- **Leberfunktionsstörung:** Ivosidenib sollte bei Patienten mit mittelschwerer und schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassen B und C mit Vorsicht angewendet und engmaschig überwacht werden.). Bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) soll Ivosidenib mit Vorsicht angewendet werden.
- **CYP3A4-Substrate:** Ivosidenib kann die systemische Exposition gegenüber CYP3A4-Substraten verringern.
- **Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung:** Frauen im gebärfähigen Alter sollten vor Beginn der Behandlung mit Tibsovo® einen Schwangerschaftstest durchführen und

vermeiden. Eine zuverlässige Verhütungsmethode sollte während der Behandlung und für mindestens 1 Monat nach der letzten Dosis angewendet werden. Ivosidenib kann die systemische Konzentration von hormonellen Verhütungsmitteln vermindern, weshalb die gleichzeitige Anwendung einer Barrieremethode zur Empfängnisverhütung empfohlen wird.

- **Laktoseintoleranz:** Tibsovo® enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktasemangel oder der Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.
- **Natriumgehalt:** Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

Eine Schwangerschaft während der Therapie

In folgenden Fällen darf ONCASPAR nicht verabreicht werden*:

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
- Schwere Leberinsuffizienz (Bilirubin > 3-Fache des oberen Normbereichs [upper limit of normal - ULN]; Transaminasen > 10 x ULN)
- Schwerwiegende Thrombose bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Anamnese
- Pankreatitis in der Anamnese, einschließlich Pankreatitis in Verbindung mit einer früheren L-Asparaginase-Therapie
- Schwerwiegende hämorrhagische Ereignisse bei einer früheren L-Asparaginase-Therapie in der Anamnese

Welche wichtigen identifizierten Risiken und unerwünschten Wirkungen können unter der Behandlung mit Oncaspar auftreten?*

Überempfindlichkeitsreaktionen einschließlich schwerer Überempfindlichkeit und anaphylaktischem Schock:

Während der Therapie können Überempfindlichkeitsreaktionen auf Pegaspargase, einschließlich lebensbedrohlicher Anaphylaxie, auftreten. Dies ist auch der Fall bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen L-Asparaginase-Darreichungsformen aus *E. coli*. Weitere Überempfindlichkeitsreaktionen können Angioödem, Schwellung der Lippe, Schwellung des Auges, Erythem, Hypotonie, Bronchospasmus, Dyspnoe, Pruritus und Ausschlag umfassen. Eine Prämedikation der Patienten 30-60 Minuten vor Anwendung von Oncaspar sollte durchgeführt werden. Eine Routinevorsichtsmaßnahme sollte darin bestehen, die Patienten eine Stunde nach der Gabe zu beobachten, wobei Wiederbelebungsausrüstung und sonstige geeignete Mittel zur Behandlung einer Anaphylaxie bereitgehalten werden sollten. Bei Patienten mit schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktionen ist Oncaspar abzusetzen.

Häufigkeit:

- sehr häufig ($\geq 1/10$): Hypersensitivität, Urticaria, anaphylaktische Reaktion
- Häufigkeit nicht bekannt: Anaphylaktischer Schock

Pankreatitis:

Bei Patienten unter Oncaspar-Therapie wurde über Pankreatitis, darunter hämorrhagische oder nekrotisierende Pankreatitis mit tödlichem Verlauf, berichtet.

Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome einer Pankreatitis aufgeklärt werden, die, falls nicht behandelt, tödlich verlaufen kann.

Bei Verdacht auf Pankreatitis muss Oncaspar abgesetzt werden; wenn sich der Verdacht einer Pankreatitis bestätigt, darf die Oncaspar-Therapie nicht wieder aufgenommen werden.

Häufigkeit:

- sehr häufig ($\geq 1/10$): Pankreatitis
- selten ($\geq 1/10.000$ bis $<1/1.000$): nekrotisierende Pankreatitis, hämorrhagische Pankreatitis
- Häufigkeit nicht bekannt: pankreatische Pseudozyste

Hämorrhagie

Oncaspar kann eine leichte bis moderate Myelosuppression hervorrufen, wobei alle drei Blutzelllinien betroffen sein können.

Etwa die Hälfte aller schwerwiegenden Blutungen und Thrombosen betreffen zerebrale Gefäße und können zu z. B. Schlaganfall, Krampfanfall, Kopfschmerzen oder Verlust des Bewusstseins führen.

Häufigkeit: nicht bekannt.

Thromboembolische Ereignisse: Koagulopathie

Bei Patienten, die Pegaspargase erhalten, können schwerwiegende thrombotische Ereignisse, einschließlich einer Thrombose des Sinus sagittalis, auftreten. Bei Patienten mit schwerwiegenden thrombotischen Ereignissen ist Oncaspar abzusetzen.

Bei Patienten, die Pegaspargase erhalten, können eine erhöhte Prothrombinzeit (PT), eine erhöhte partielle Thromboplastinzeit (PTT) und eine Hypofibrinogenämie auftreten. Die Gerinnungsparameter sollten zu Therapiebeginn und regelmäßig während und nach der Therapie überwacht werden, besonders bei gleichzeitiger Anwendung von anderen Arzneimitteln mit gerinnungshemmenden Eigenschaften (wie Acetylsalicylsäure und nichtsteroidale entzündungshemmende Arzneimittel) oder bei gleichzeitiger Chemotherapie, in der Methotrexat, Daunorubicin oder Kortikosteroide verabreicht werden.

Häufigkeit: häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$).

Osteonekrose

In Gegenwart von Glucocorticoiden ist eine Osteonekrose (avaskuläre Nekrose) eine mögliche Komplikation der Hyperkoagulabilität, die bei Kindern und Jugendlichen beobachtet wird, wobei sich eine höhere Inzidenz bei Mädchen gezeigt hat (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Daher wird eine engmaschige Überwachung der Patienten im Kindes- und Jugendalter empfohlen, um jegliche klinische Anzeichen/Symptome einer Osteonekrose zu erkennen.

Die klinische Beurteilung des behandelnden Arztes sollte für die weitere Behandlungsplanung eines jeden Patienten ausschlaggebend sein, basierend auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Einschätzung und gemäß der Behandlungsleitlinien für die ALL sowie der supportiven Therapie.

Häufigkeit: nicht bekannt.

Hepatotoxizität

Die Kombinationstherapie von Oncaspar und anderen hepatotoxischen Arzneimitteln kann zu schwerer Hepatotoxizität führen. Vorsicht ist geboten, wenn Oncaspar in Kombination mit hepatotoxischen Arzneimitteln gegeben wird, besonders bei vorbestehender Beeinträchtigung der Leberfunktion. Die Patienten sollten auf Veränderungen der Leberfunktionsparameter überwacht werden. Aufgrund des Risikos einer Hyperbilirubinämie wird empfohlen, die Bilirubinwerte vor Behandlungsbeginn und vor jeder Verabreichung zu überwachen.

Häufigkeit: häufig ($\geq 1/100$ bis $<1/10$).

Hyperammonämie

Asparaginase ermöglicht die schnelle Umwandlung von Asparagin und Glutamin in Asparaginsäure und Glutaminsäure, wodurch in beiden Reaktionen Ammoniak als Nebenprodukt entsteht. Kurz nach der intravenösen Verabreichung von Asparaginase kann es daher zu einem starken Anstieg der Ammoniakwerte im Serum kommen.

Die Symptome einer Hyperammonämie, wie Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl und Ausschlag, sind oftmals nur vorübergehend. In schweren Fällen, insbesondere bei älteren Erwachsenen, kann es zu einer Enzephalopathie mit oder ohne Leberinsuffizienz kommen, die lebensbedrohlich oder tödlich sein kann. Bei Vorliegen von Symptomen einer Hyperammonämie sollten die Ammoniakwerte engmaschig überwacht werden.

Häufigkeit: nicht bekannt.

Embryotoxizität und Teratogenität

Während der Behandlung und über mindestens 6 Monate nach Absetzen von Oncaspar muss eine sichere, nicht-orale Verhütungsmethode angewendet werden. Eine indirekte Wechselwirkung zwischen oralen Kontrazeptiva und Pegaspargase kann aufgrund der Hepatotoxizität von Pegaspargase nicht ausgeschlossen werden. Da dies die hepatische Verstoffwechslung oraler Kontrazeptiva beeinträchtigen könnte, gelten orale Kontrazeptiva als nicht ausreichend sichere Verhütungsmethode.

Weitere sehr häufige unerwünschte Ereignisse von Oncaspar:

Febrile Neutropenie, Diarrhoe, abdominelle Schmerzen, Übelkeit, Urtikaria, anaphylaktische Reaktion, Gewichtsabnahme, Hypoalbuminämie, Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Hypertriglyceridämie, Hypofibrinogenämie, Lipase erhöht, Amylase erhöht, aktivierte partielle Thromboplastinzeit verlängert, Bilirubin im Blut erhöht, Appetit vermindert, Hyperglykämie, Ausschlag, Embolie.

Weitere häufige unerwünschte Ereignisse von Oncaspar:

Anämie, Koagulopathie, Erbrechen, Stomatitis, Ascites, Hepatotoxizität, Fettleber, Infektionen, Sepsis, Prothrombinzeit verlängert, international normalised ratio (INR) erhöht, Hypokaliämie, Cholesterin im Blut erhöht, Hypofibrinogenämie, gamma-Glutamyl-transferase erhöht, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Schmerzen in den Extremitäten, Krampfanfall, periphere motorische Neuropathie, Synkope, Hypoxie, Thrombose.

Welche weiteren Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen sind verbunden mit der Anwendung von Oncaspar?*

- Asparaginase-Antikörper
Das Vorhandensein von Anti-Asparaginase-Antikörpern kann aufgrund der potenziell neutralisierenden Wirkung dieser Antikörper mit einer niedrigen Asparaginase-Aktivität assoziiert sein.
- Zentrales Nervensystem (ZNS)
Eine Kombinationstherapie mit Oncaspar kann zu ZNS-Toxizität führen. Fälle von Encephalopathie wurden berichtet (einschließlich reversibler posteriorer Encephalopathie). Oncaspar kann zu ZNS-Symptomen führen, wie Somnolenz, Verwirrtheit oder Krampfanfällen. Patienten sollten engmaschig betreffend solcher Symptome beobachtet werden, besonders bei einer Kombination von Oncaspar mit neurotoxischen Präparaten wie Vincristin und Methotrexat.
- Kontrazeption
Während der Behandlung und über mindestens 6 Monate nach Absetzen von Oncaspar muss eine sichere, nicht-orale Verhütungsmethode angewendet werden. Eine indirekte Wechselwirkung zwischen oralen Kontrazeptiva und Pegaspargase kann nicht ausgeschlossen werden. Somit gelten orale Kontrazeptiva als nicht ausreichend sichere Verhütungsmethode.
- Myelosuppression
Pegaspargase kann zu Myelosuppression führen, entweder direkt oder indirekt (durch Beeinflussung der myelosuppressiven Wirkungen anderer Arzneimittel wie Methotrexat oder 6-Mercaptopurin). Die Anwendung von Oncaspar könnte daher das Infektionsrisiko erhöhen.
- Natriumgehalt
Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Dosis, d.h. es ist nahezu „natrium-frei“.

* Für komplette Informationen siehe bitte die aktuelle Fachinformation

(Stand FI 09/2022)