

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr ONCASPAR®*

Injection de pegaspargase

Solution à 3750 U/5 mL (750 U/mL) pour Injection/Perfusion

Agent antinéoplasique

Servier Canada Inc.
3224 Avenue Jean-Béraud, bureau 270
Laval, Québec H7T 2S4
Canada
www.servier.ca

Date d'approbation initiale :
24 Février 2017

Date de révision :
30 Janvier, 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 267580

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

--	--

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	5
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Populations particulières.....	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants (< 18 ans).....	10
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans).....	10
7.1.5 Patients porteurs du chromosome Philadelphie	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.1 Aperçu des effets indésirables	10
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	12

8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché.....	15
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.4	Interactions médicament-médicament.....	18
9.8	Interactions avec le mode de vie.....	19
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
10.1	Mode d'action	19
10.2	Pharmacodynamie.....	20
10.3	Pharmacocinétique.....	20
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	22
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	22
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		23
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	23
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	25
14.2	Résultats de l'étude	30
15	MICROBIOLOGIE.....	31
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		33

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

ONCASPAR (pegaspargase) est une forme pégylée de L-asparaginase, une enzyme qui décompose la L-asparagine. La L-asparaginase hydrolyse la L-asparagine, un acide aminé non essentiel, qu'elle convertit en acide aspartique et en ammoniac, ce qui épuise le pool circulant de L-asparagine sérique. La L-asparaginase est dotée d'un mode d'action unique, car elle affame sélectivement les cellules leucémiques associées à la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), lesquelles sont incapables de produire la L-asparagine en quantité suffisante et utilisent généralement la L-asparagine sérique pour la synthèse des protéines. Les cellules normales sont capables de synthétiser elles-mêmes la L-asparagine.

1 INDICATIONS

ONCASPAR (pegaspargase) est indiqué comme :

- Élément d'un schéma de chimiothérapie à plusieurs agents pour le traitement des patients atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ONCASPAR ont été évaluées chez les enfants (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ONCASPAR chez les enfants de moins de 1 an sont très limitées.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Il existe peu de données pour les patients de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

ONCASPAR est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Réactions d'hypersensibilité graves ou réactions anaphylactiques à la substance active ou à l'un des excipients. Pour obtenir la liste complète, voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie du produit.
- Réactions allergiques graves connues à ONCASPAR.
- Insuffisance hépatique grave (taux de bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN]; taux de transaminases > 10 fois la LSN).
- Thrombose grave connue au cours d'un traitement antérieur par la L-asparaginase.
- Pancréatite connue, y compris une pancréatite liée à un traitement antérieur par la L-asparaginase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Pancréatite](#)).
- Hémorragies graves connues avec un traitement antérieur par la L-asparaginase.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

ONCASPAR s'utilise avec d'autres agents antinéoplasiques dans le cadre de protocoles de chimiothérapie d'association.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Prémédication recommandée

Prémédiquer les patients avec l'acétaminophène, un inhibiteur des récepteurs H-1 (ex : la diphénhydramine), et un inhibiteur des récepteurs H-2 (ex : la famotidine) 30 à 60 minutes avant l'administration d'ONCASPAR afin de réduire le risque et la sévérité des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion. **L'administration de stéroïdes peut également être envisagée dans le schéma de prémédication. Si une prémédication est administrée, un suivi thérapeutique médicamenteux doit être envisagé pour évaluer l'inactivation silencieuse** (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La posologie recommandée d'ONCASPAR est de 2 500 U (équivalant à 3,3 mL de la solution d'ONCASPAR) par mètre carré de surface corporelle tous les 14 jours chez les enfants ayant une surface corporelle > 0,6 m² et âgés de moins de 21 ans.

Des données semblent indiquer que la dose d'ONCASPAR pourrait être réduite à 82,5 U (équivalant à 0,1 mL de la solution d'ONCASPAR) par kilogramme de poids corporel tous les 14 jours chez les enfants ayant une surface corporelle < 0,6 m², ou à 2 000 U (équivalant à 2,67 mL de la solution d'ONCASPAR) par mètre carré de surface corporelle tous les 14 jours chez les adultes de plus de 21 ans, de manière à réduire les effets toxiques (p. ex., hyperbilirubinémie).

La surveillance peut être basée sur l'activité sérique minimale de la L-asparaginase mesurée avant l'administration suivante d'ONCASPAR. Si l'activité de la L-asparaginase n'atteint pas les valeurs cibles, un remplacement par une autre préparation de L asparaginase est à envisager (voir 7 [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Populations particulières

Aucune étude en bonne et due forme n'a été menée chez les patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique.

4.4 Administration

ONCASPAR peut s'administrer par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse.

Pour les petits volumes d'ONCASPAR, la voie intramusculaire est à privilégier. Si ONCASPAR est administré par voie intramusculaire, le volume injecté à un endroit doit être, au plus, de 2 mL chez les enfants et adolescents et de 3 mL chez les adultes. Si un plus grand volume est requis, la dose doit être fractionnée et répartie entre plusieurs points d'injection. ONCASPAR ne contient aucun agent de conservation. Chaque fiole ne doit servir qu'à une seule dose; tout produit inutilisé doit être jeté.

Par voie intraveineuse, ONCASPAR s'administre habituellement sur une période de 1 à 2 heures, dans 100 mL d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection ou d'une solution de glucose à 5 %, dans une perfusion déjà en cours.

5 SURDOSAGE

Des cas de surdose ont été signalés avec ONCASPAR. Les effets observés après une surdose ont été une élévation des taux d'enzymes hépatiques, une éruption cutanée et une hyperbilirubinémie. Il n'y a pas de traitement pharmacologique spécifique. En cas de surdose, il faut surveiller attentivement les patients pour détecter les signes et les symptômes d'effets indésirables, et assurer une prise en charge appropriée par un traitement des symptômes et des mesures de soutien.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire; injection intraveineuse	Solution pour Injection/Perfusion; 3750 U par 5 mL (750 U par mL)	<ul style="list-style-type: none">• Phosphate dibasique de sodium• Phosphate monobasique de sodium• Chlorure de sodium• Eau pour injection

ONCASPAR est une solution incolore claire pour injection/perfusion.

ONCASPAR est offert dans des fioles de verre de type 1 renfermant 3 750 unités de L asparaginase par 5 mL de solution.

Chaque boîte contient une fiole à usage unique et une notice d'emballage.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ONCASPAR doit être prescrit et administré par des médecins et des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation de produits antinéoplasiques. ONCASPAR doit être utilisé seulement dans un hôpital où le matériel de réanimation approprié est accessible. Les patients doivent, tout au long de la perfusion, faire l'objet d'une surveillance étroite et d'une observation attentive afin que tous les effets indésirables soient décelés.

Anaphylaxie et réactions allergiques graves

Des réactions d'hypersensibilité à ONCASPAR, telles qu'une anaphylaxie potentiellement mortelle et des réactions allergiques graves, peuvent survenir chez les patients recevant ONCASPAR. Le risque de réactions allergiques graves est accru chez les patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres formes de L-asparaginase (en particulier l'asparaginase produite par *E. coli*). Prémédiquer les patients 30 à 60 minutes avant l'administration d'ONCASPAR (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Surveiller les patients pendant une heure après l'administration, dans un milieu où le matériel de réanimation et les autres moyens requis pour le traitement de l'anaphylaxie (épinéphrine, oxygène, corticostéroïdes intraveineux, etc.) sont en place. Cesser le traitement par ONCASPAR chez les patients qui ont des réactions allergiques graves (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Selon la gravité des symptômes, l'administration d'antihistaminiques, de corticostéroïdes et,

probablement, de produits médicaux stabilisant la circulation, d'inotropes et/ou de vasopresseurs est indiquée comme contre-mesure.

Les autres réactions d'hypersensibilité peuvent comprendre : œdème de Quincke, œdème des lèvres, œdème des yeux, diminution de la tension artérielle, bronchospasme, dyspnée, hypotension, œdème laryngé, enflure ou érythème localisé, prurit, éruption cutanée généralisée et urticaire.

Hépatotoxicité et dysfonctionnement hépatique

Un traitement d'association comprenant ONCASPAR peut provoquer une hépatotoxicité grave. La prudence s'impose si ONCASPAR est combiné à d'autres substances hépatotoxiques, surtout en cas d'atteinte hépatique préexistante. Il faut alors exercer une surveillance pour détecter les signes éventuels d'insuffisance hépatique. ONCASPAR peut aggraver une atteinte hépatique préexistante. C'est pourquoi ONCASPAR risque d'accroître la toxicité des autres médicaments administrés en concomitance qui sont métabolisés par le foie.

Une hépatotoxicité et un dysfonctionnement hépatique, dont des élévations des taux d'AST, d'ALT, de phosphatases alcalines et de bilirubine (directe et indirecte) et des baisses des taux d'albumine sérique et de fibrinogène plasmatique, peuvent survenir. Une surveillance appropriée s'impose.

Le risque d'effets hépatiques (tels que l'augmentation des transaminases, la hausse du taux de bilirubine et l'hypofibrinogénémie) est plus élevé chez les patients de plus de 18 ans.

En présence de symptômes d'hyperammoniémie (p. ex., nausées, vomissements, léthargie, irritation), les taux d'ammoniac doivent être surveillés de près.

Infections (myélosuppression)

ONCASPAR possède une activité immunosuppressive et peut causer une myélosuppression directement ou indirectement (en altérant les effets myélosuppressifs d'autres agents tels que le méthotrexate ou la 6-mercaptopurine). L'utilisation de ce médicament pourrait donc rendre les patients plus sujets aux infections. Une immunisation simultanée par des vaccins vivants accroît le risque d'infections graves (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les infections sont très fréquentes et la septicémie est souvent signalée chez des patients traités par ONCASPAR (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Surveiller de près la numération de sang périphérique du patient (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Intolérance au glucose

Une intolérance au glucose peut survenir chez les patients recevant ONCASPAR. Une intolérance au glucose est parfois irréversible. L'inhibition de la production d'insuline peut mener à une hyperglycémie clinique, laquelle requiert une insulinothérapie chez 2 ou 3 % des patients traités par ONCASPAR. Par conséquent, surveiller les patients afin de détecter une hyperglycémie de même que les signes et symptômes d'hyperglycémie (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Néphrologique

Une baisse du nombre de lymphoblastes et de leucocytes circulants peut être associée à une élévation marquée du taux sérique d'acide urique. Une néphropathie due à l'acide urique peut apparaître. Surveiller de près les taux d'acide urique du patient (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Pancréatite

Une pancréatite a été signalée en tant qu'effet indésirable, et a été mortelle dans quelques cas. Les patients doivent être informés du symptôme caractéristique d'une pancréatite qui, si elle n'est pas

traitée, pourrait devenir mortelle : douleur abdominale persistante, laquelle pourrait être intense et irradier dans le dos. Si une pancréatite se déclare, cesser définitivement le traitement par ONCASPAR. Par conséquent, des examens appropriés doivent être effectués. La pathogenèse précise étant inconnue, seules des mesures de soutien peuvent être recommandées conformément aux pratiques cliniques locales. Des perturbations de la fonction pancréatique exocrine peuvent entraîner une diarrhée.

Les taux sériques d'amylase et/ou de lipase doivent être mesurés fréquemment pour permettre la détection des premiers signes d'inflammation du pancréas.

Des cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante d'issue fatale ont été signalés. La glycémie et la glycosurie doivent être surveillées au cours du traitement par ONCASPAR, car elles peuvent augmenter (voir [Surveillance et tests de laboratoire](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Il n'y a eu aucune étude visant à évaluer l'effet de la pegaspargase sur la fertilité.

Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par ONCASPAR et pendant au moins les 6 mois suivants. Puisqu'il est impossible d'exclure une interaction indirecte entre les constituants des contraceptifs oraux et la pegaspargase, les contraceptifs oraux ne sont pas jugés suffisamment sûrs dans une telle situation clinique. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une autre méthode que les contraceptifs oraux (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

La mesure du taux d'activité de la L-asparaginase dans le sérum ou le plasma peut être un moyen d'exclure une réduction accélérée de l'activité de la L-asparaginase.

De faibles taux d'activité de la L-asparaginase s'accompagnent souvent de l'apparition d'anticorps anti-L-asparaginase. Dans de tels cas, le remplacement par une autre préparation de L-asparaginase est à envisager. Un avis d'expert doit d'abord être obtenu.

La baisse du nombre de lymphoblastes circulants est souvent assez marquée, et le nombre de leucocytes est souvent normal ou trop bas dans les premiers jours suivant le début du traitement. Pour évaluer l'effet thérapeutique, il faut surveiller de près la numération du sang périphérique et la moelle osseuse du patient.

Une anaphylaxie et des réactions allergiques graves peuvent se produire. Surveiller les patients pendant une heure après l'administration, dans un milieu où le matériel de réanimation et les autres moyens requis pour le traitement de l'anaphylaxie (épinéphrine, oxygène, corticostéroïdes intraveineux, etc.) sont en place.

Surveiller les paramètres de la coagulation au début du traitement et de façon périodique pendant et après celui-ci, surtout lorsque ONCASPAR est utilisé en même temps que d'autres médicaments ayant des effets coagulants/anticoagulants tels que le méthotrexate, la daunorubicine, les corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Surveiller les mesures de la fonction hépatique, notamment les taux d'AST, d'ALT, de phosphatases alcalines, de bilirubine (directe et indirecte) et d'albumine sérique, car ONCASPAR peut entraîner une hépatotoxicité.

En présence de symptômes d'hyperammoniémie (p. ex., nausées, vomissements, léthargie, irritation), les taux d'ammoniac doivent être surveillés de près.

Les taux sériques d'amylase et/ou de lipase doivent être mesurés fréquemment pour permettre la détection des premiers signes d'inflammation du pancréas.

La glycémie et la glycosurie doivent être surveillées au cours du traitement par ONCASPAR, car elles peuvent augmenter.

ONCASPAR peut provoquer des effets toxiques sur le système nerveux central. C'est pourquoi il faut surveiller les patients à la recherche de signes d'un dysfonctionnement du système nerveux central, notamment de convulsions, de somnolence, de confusion et de tremblements.

Surveiller de près les taux d'acide urique du patient, surtout pendant le traitement d'induction, car le syndrome de lyse tumorale peut causer une néphropathie due à l'acide urique.

Thrombose/coagulopathie

Des accidents thrombotiques graves, y compris une thrombose du sinus sagittal, peuvent survenir chez des patients recevant ONCASPAR. Arrêter le traitement par ONCASPAR chez les patients qui subissent des accidents thrombotiques graves.

En présence de corticostéroïdes, l'ostéonécrose (nécrose avasculaire) est une complication possible de l'hypercoagulabilité observée chez les enfants et adolescents à une fréquence supérieure chez les filles (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Un temps de prothrombine (ou temps de Quick) accru, un temps de céphaline accru et une hypofibrinogénémie sont possibles chez les patients recevant ONCASPAR. Vérifier les paramètres de la coagulation au début du traitement et de façon périodique pendant et après celui-ci, surtout lorsque ONCASPAR est utilisé en concomitance avec d'autres médicaments ayant des effets coagulants/anticoagulants tels que le méthotrexate, la daunorubicine, les corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Les patients recevant ONCASPAR sont exposés à un risque accru de saignement (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Le bilan de coagulation doit être surveillé régulièrement. Le fibrinogène peut être considéré comme un paramètre du système de pro- et d'anticoagulation. En cas de baisse marquée du taux de fibrinogène ou de déficit en antithrombine III (ATIII), un traitement de remplacement est à envisager.

Toxicité pour le système nerveux central

Un traitement d'association comprenant ONCASPAR peut provoquer des effets toxiques sur le système nerveux central. ONCASPAR peut causer un dysfonctionnement du système nerveux central se manifestant par des convulsions et, moins souvent, un état confusionnel et la somnolence (légère altération de la conscience). Si ONCASPAR est utilisé en association avec des produits neurotoxiques (comme la vincristine et le méthotrexate), le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Dans de rares cas, un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peut survenir.

Dans de très rares cas, un léger tremblement dans les doigts a été décrit.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Peu de données ont été recueillies sur l'utilisation de la L asparaginase chez les femmes enceintes, et il n'existe aucune donnée sur l'utilisation d'ONCASPAR. La pegaspargase n'a fait l'objet d'aucune étude sur la reproduction chez les animaux. On ignore si ONCASPAR peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte ou s'il peut nuire à la capacité de reproduction. Toutefois, il a été démontré chez les animaux que la L-asparaginase possède une activité tératogène embryotoxique. Par conséquent, et en raison de ses propriétés pharmacologiques, ONCASPAR ne doit pas être employé pendant la grossesse sauf si les bienfaits du traitement pour la femme sont considérés comme étant supérieurs aux risques possibles.

7.1.2 Allaitement

On ignore si ONCASPAR est excrété dans le lait maternel humain. À la lumière de ses propriétés pharmacologiques, il est impossible de conclure à l'absence de risque, y compris d'effets indésirables graves, pour les nouveau-nés/bébés nourris au sein. Par conséquent, il faut décider d'arrêter soit l'allaitement, soit le traitement par ONCASPAR, en tenant compte des bienfaits de l'allaitement pour l'enfant et des bienfaits du traitement par ONCASPAR pour la mère.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ONCASPAR ont été évaluées chez les enfants (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Les données sur l'innocuité et l'efficacité d'ONCASPAR chez les enfants de moins de 1 an sont très limitées.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Il existe peu de données pour les patients de plus de 65 ans.

7.1.5 Patients porteurs du chromosome Philadelphie

L'innocuité et l'efficacité chez les patients porteurs du chromosome Philadelphie n'ont pas été établies. Avant de décider d'utiliser ONCASPAR chez cette population de patients, il faut tenir compte d'un risque accru d'hépatotoxicité possible lorsqu'un traitement d'association comprend l'imatinib et la L-asparaginase.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Le profil d'innocuité d'ONCASPAR repose sur l'analyse des données d'innocuité issues d'essais cliniques et des données recueillies après la commercialisation d'ONCASPAR chez des patients atteints de LAL. Les effets indésirables du médicament issus d'essais cliniques les plus fréquents sont présentés au tableau 1.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Tableau 1 - Effets indésirables signalés avec le traitement par ONCASPAR

Classification par système organique selon le MedDRA	Effet indésirable
Explorations	Très fréquent : hausse du taux d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'aspartate aminotransférase, hausse du taux de bilirubine dans le sang, baisse du taux de fibrinogène dans le sang, hausse du taux de lipase, augmentation du rapport international normalisé, hausse du taux d'amylase, allongement du temps de céphaline activée Fréquent : baisse du nombre de neutrophiles, baisse du nombre de plaquettes
Infections et infestations	Très fréquent : infection Fréquent : septicémie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : hyperglycémie, hypertriglycémie, hypoalbuminémie Fréquent : diminution de l'appétit, hyperlipidémie, hypercholestérolémie, hypokaliémie
Troubles du système immunitaire	Très fréquent : hypersensibilité, urticaire, éruption cutanée, réaction anaphylactique Fréquence inconnue : Choc anaphylactique
Troubles du système nerveux	Fréquent : convulsions, neuropathie motrice périphérique, syncope
Troubles gastro-intestinaux	Très fréquent : pancréatite, diarrhée, douleur abdominale Fréquent : vomissements, stomatite, ascites
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : neutropénie fébrile Fréquent : anémie, thrombose, coagulopathie (temps de prothrombine [ou temps de Quick] accru, temps de céphaline accru et hypofibrinogénémie)
Troubles hépatobiliaires	Fréquent : hépatotoxicité
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Fréquent : douleur dans les mains et les pieds
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquent : hypoxie
Troubles vasculaires	Très fréquent : embolie* Fréquent : thrombose**

Légende : La fréquence a été établie en fonction de l'échelle suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$), Fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$).

* Les effets suivants ont été observés lors de l'étude DFCI 11-001 : embolie pulmonaire (fréquente), thrombose

veineuse (fréquente), thrombose veineuse à un membre (peu fréquente), thrombophlébite superficielle (peu fréquente)

** Y compris une thrombose du système nerveux central

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniquement importants plus rares que ceux qui ont été signalés à une fréquence de 1 % ou plus au cours des essais cliniques sur ONCASPAR et qui sont énumérés au tableau 1.

Études cliniques sur le traitement de première intention (population non hypersensible) de la LAL

L'innocuité a été évaluée à partir de trois études cliniques portant sur l'utilisation de la solution pour injection/perfusion ONCASPAR pour le traitement de première intention des patients atteints d'une LAL à risque standard ou à risque élevé : l'étude CCG-1962, l'étude AALLO7P4 et l'étude DFCI 11-001.

L'étude multicentrique à répartition aléatoire CCG-1962 visait à comparer ONCASPAR à l'asparaginase native produite par *Escherichia coli* (*E. coli*) dans le cadre d'un traitement d'association antinéoplasique chez des enfants de 1 à 9 ans atteints d'une LAL à risque standard nouvellement diagnostiquée. Des données d'innocuité détaillées ont été recueillies pour les effets indésirables prédéfinis comme étant induits par l'asparaginase et pour ceux qui étaient de grades 3 et 4 (tableau 2 ci-dessous). Le nombre total de patients ayant présenté une infection (terme privilégié) de tout grade a été de 31 (53 %) dans le groupe ONCASPAR et de 32 (54 %) dans le groupe L-asparaginase native produite par *E. coli*.

Tableau 2 - Fréquence de certains effets indésirables (de grades 3 et 4) chez les patients de l'étude CCG-1962[†]

Classification par système organique Terme privilégié	ONCASPAR nd = 58 (%)	L-asparaginase native produite par <i>E. coli</i> n = 59 (%)
Troubles gastro-intestinaux		
Pancréatite	1 (2)	1 (2)
Constipation	2 (3)	0 (0)
Diarrhée	2 (3)	0 (0)
Troubles du système immunitaire		
Réactions allergiques cliniques à l'asparaginase*	1 (2)	0
Infections et infestations		
Infection	3 (5)	3 (5)
Septicémie	2 (3)	0
Explorations		
Résultats anormaux aux évaluations de la fonction hépatique	3 (5)	5 (8)
Taux élevés de transaminases ^a	2 (3)	4 (7)
Hyperbilirubinémie	1 (2)	1 (2)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Hyperglycémie	3 (5)	2 (3)
Troubles du système nerveux		

Troubles du système nerveux	5 (9)	3 (5)
Neuropathie périphérique	4 (7)	0 (0)
Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés		
Affection cutanée	3 (5)	1 (2)
Troubles vasculaires		
Thrombose du système nerveux central	2 (3)	2 (3)
Coagulopathie ^b	1 (2)	3 (5)
Hypotension	2 (3)	0 (0)

a) Aspartate aminotransférase, alanine aminotransférase

b) Allongement du temps de prothrombine ou du temps de céphaline activée, ou hypofibrinogénémi

* La réaction allergique mentionnée dans le tableau était une urticaire de grade 3. Les autres réactions allergiques signalées au cours de l'étude sont une réaction allergique non spécifiée (de grade 1) et un choc anaphylactique (grade non déterminé).

† Les effets indésirables prédéfinis sont ceux induits par l'asparaginase et ceux de grades 3 et 4.

AALL07P4 était une étude multicentrique ouverte à répartition aléatoire et contrôlée par agent de comparaison actif, durant laquelle les patients ont reçu ONCASPAR par voie intraveineuse dans le groupe témoin. Les effets indésirables les plus fréquents dans le groupe ONCASPAR ont été des réactions d'hypersensibilité/anaphylactiques, des taux élevés d'enzymes hépatiques et pancréatiques, une pancréatite de même que des anomalies du taux d'albumine, du taux d'électrolytes métaboliques et de la glycémie. Les troubles hématologiques ont été notamment une baisse du nombre de plaquettes, une neutropénie, une leucocytopenie et une anémie. Les coagulopathies ont été un rapport international normalisé (RIN) accru, un allongement du temps de céphaline activée et un taux réduit de fibrinogène. Les principaux troubles du système nerveux ont été une syncope, des convulsions et une neuropathie périphérique. De plus, une neutropénie fébrile, des douleurs abdominales, des infections (incluant une septicémie) et une hypoxie ont été observées. La plupart de ces effets indésirables ont été de grades 3 et 4. Ce profil d'effets indésirables a en général concordé avec les manifestations décrites pour les autres études menées sur ONCASPAR.

L'étude DFCI 11-001 est un essai clinique multicentrique, ouvert, à répartition aléatoire et contrôlé par agent de comparaison actif, ayant porté sur 237 enfants et adolescents atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée, qui ont reçu une asparaginase pégylée expérimentale ou ONCASPAR (utilisé comme agent de comparaison, n = 119) dans le cadre d'un traitement de fond du DFCI/ALL Consortium. Les caractéristiques de la population étudiée dans le groupe de traitement par ONCASPAR étaient les suivantes : l'âge médian au moment de l'inscription était de 4 ans (min.-max. : 1 18 ans); la majorité des patients étaient de sexe masculin (60 %) et de race blanche (75 %). La plupart des patients étaient considérés comme étant atteints d'une LAL à risque standard (RS, 59 %) et présentaient une LAL à lymphocytes B (87 %). Le nombre médian de doses d'ONCASPAR administrées durant l'étude a été de 16 (doses administrées toutes les deux semaines). La durée médiane de l'exposition à ONCASPAR a été de 8 mois. Le profil d'innocuité établi dans le cadre de cette étude concordait avec celui rapporté dans d'autres études sur ONCASPAR. Les effets indésirables les plus fréquents comprenaient l'hypoalbuminémie, la hausse du taux d'alanine aminotransférase, la hausse du taux d'aspartate aminotransférase, l'hypertriglycéridémie, la baisse du taux de fibrinogène dans le sang, la hausse du taux de bilirubine dans le sang, la hausse du taux de lipase et l'hyperglycémie.

Les effets indésirables graves les plus fréquents (grade 3 ou 4) qui ont été observés avec ONCASPAR lors des études DFCI 11-001 et AALL07P4 à une fréquence > 5 % comprenaient : hausse du taux

d'alanine aminotransférase, hausse du taux d'AST, hausse du taux de bilirubine dans le sang, neutropénie fébrile, hyperglycémie, hausse du taux de lipase, pancréatite et hypersensibilité.

Autres études sur le traitement de première intention

ONCASPAR a aussi été intégré aux schémas de chimiothérapie à plusieurs agents évalués au cours des études DFCI 05-001 et CCG-1991 pour le traitement de la LAL infantile. Les effets indésirables liés à l'asparaginase sont restés les mêmes que pour toutes les autres études sur ONCASPAR : allergie, pancréatite et thrombose. Des décès dus à des infections, à une pancréatite (n = 3) et à une hémorragie du système nerveux central (n = 2) sont survenus chez des patients de l'étude CCG-1991 recevant ONCASPAR. Chez les patients de l'étude DFCI 05-001, les infections et l'hypertriglycéridémie ont été plus fréquentes dans le groupe ONCASPAR. Les effets indésirables de grade 4 suivants ont aussi été signalés seulement chez les sujets traités par ONCASPAR (chez 1 sujet chacun), et ne l'ont pas été chez les sujets des autres études : agitation, écoulement de chyle ou de lymphes, fatigue, surcharge de fer, changements d'humeur ou dépression, perforation du petit intestin, fendillement de la peau ou escarre de décubitus, plaie (non infectieuse).

Patients souffrant d'une LAL déjà traitée et/ou ayant une hypersensibilité à l'asparaginase native produite par *E. coli*

Les données sur les effets indésirables proviennent d'essais cliniques menés chez un total de 174 patients atteints d'une LAL récidivante qui ont reçu ONCASPAR en monothérapie ou en association avec plusieurs autres agents de chimiothérapie. Le profil de toxicité d'ONCASPAR chez les patients atteints d'une LAL récidivante déjà traitée est semblable à celui qui est présenté ci-dessus, à l'exception des réactions allergiques cliniques (voir tableau 3). Les effets indésirables d'ONCASPAR les plus fréquents ont été des réactions allergiques cliniques (bronchospasme, hypotension, œdème laryngé, enflure ou érythème local, éruption cutanée généralisée et urticaire), des taux élevés de transaminases, une hyperbilirubinémie et des coagulopathies. Les effets indésirables graves les plus fréquents dus au traitement par ONCASPAR ont été les suivants : thrombose (4 %), hyperglycémie nécessitant une insulinothérapie (3 %) et pancréatite (1 %).

Chez 62 patients atteints d'une LAL récidivante qui avaient déjà présenté des réactions d'hypersensibilité à l'asparaginase, 35 (56 %) avaient eu des réactions allergiques cliniques à la L-asparaginase native produite par *E. coli* et 27 (44 %), à la L-asparaginase native produite tant par *E. coli* que par *Erwinia*. De ces 62 patients, 20 (32 %) avaient connu des réactions allergiques cliniques à ONCASPAR (voir tableau 3).

Chez 112 patients atteints d'une LAL récidivante qui n'avaient jamais eu de réactions d'hypersensibilité à l'asparaginase, 11 (10 %) ont connu des réactions allergiques cliniques à ONCASPAR (voir tableau 3).

Tableau 3 - Fréquence de réactions allergiques cliniques, au total et par degré de gravité

État des patients	Grade de toxicité, n (%)				Total
	1	2	3	4	

Antécédents d'hypersensibilité (n = 62)	7 (11)	8 (13)	4 (6)	1 (2)	20 (32)
Absence d'hypersensibilité (n = 112)	5 (4)	4 (4)	1 (1)	1 (1)	11 (10)

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité, c'est-à-dire de formation d'anticorps liants et/ou neutralisants dirigés contre ONCASPAR.

Au cours de l'étude CCG 1962, une recherche d'anticorps liants a été effectuée chez les patients traités par ONCASPAR à l'aide d'une méthode d'immuno-absorption enzymatique (ELISA). L'incidence de formation d'un titre d'anticorps défini comme « élevé » dans le protocole a été de 2 % dans la phase d'induction (n = 48), de 10 % dans la phase d'intensification différée 1 (n = 50) et de 11 % dans la phase d'intensification différée 2 (n = 44). Les données sont trop fragmentaires pour permettre de conclure que la formation d'anticorps est ou non associée à un risque accru de réactions allergiques cliniques, d'effets sur la pharmacocinétique et de perte d'efficacité anti-leucémique.

La détection d'anticorps est fortement tributaire de la sensibilité et de la spécificité de la méthode employée, et l'incidence de résultats positifs obtenus avec une méthode varie en fonction de plusieurs facteurs tels que la manipulation de l'échantillon, les médicaments pris en concomitance et les maladies sous-jacentes. Par conséquent, la comparaison de l'incidence d'anticorps anti-ONCASPAR et de l'incidence d'anticorps à d'autres produits peut être trompeuse.

L'évaluation de l'immunogénicité et la méthode utilisée dans l'étude ont des limites, de sorte que l'incidence de la formation d'anticorps pourrait ne pas avoir été déterminée de manière fiable.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Le type d'effets indésirables observés après la commercialisation d'ONCASPAR a été en grande partie le même qu'avec la L-asparaginase non pégylée native (p. ex., L-asparaginase native produite par *E. coli*) et concorde avec ce qui a été observé au cours des essais cliniques sur ONCASPAR.

Dans le cadre de la pharmacovigilance sur ONCASPAR à l'échelle mondiale, les termes rapportés le plus souvent sont ceux qui sont probablement associés à une réponse immunitaire (urticaire, hypersensibilité, réaction anaphylactique, éruption cutanée, prurit, œdème des lèvres, œdème du visage et érythème), suivis des termes hypertriglycémie, pancréatite, hépatotoxicité, septicémie, insuffisance rénale, infection et évolution de la maladie.

Les effets indésirables signalés dans le cadre de la pharmacovigilance, par système organique, sont présentés ci-dessous.

Troubles hématologiques et du système lymphatique

Des cas de myélosuppression légère ou modérée ont été signalés, et les trois lignées de cellules sanguines peuvent être touchées. Environ la moitié des cas graves d'hémorragies et de thromboses se

produisent dans des vaisseaux cérébraux et peuvent entraîner, par exemple, un accident vasculaire cérébral, des convulsions, des céphalées ou une perte de conscience.

Troubles cardiaques

Une tachycardie peut se produire.

Troubles endocriniens

Des altérations de la fonction pancréatique endocrine sont observées fréquemment et se manifestent principalement sous forme de métabolisme glucidique anormal. L'acidocétose diabétique et l'hyperglycémie hyperosmolaire ont toutes deux été décrites et répondent généralement à l'administration d'insuline exogène.

Troubles gastro-intestinaux

Environ la moitié des patients présentent des effets gastro-intestinaux légers ou modérés tels que perte d'appétit, nausées, vomissements, crampes abdominales, diarrhée et perte de poids.

Les cas de pancréatite aiguë sont fréquents. Des cas isolés de formation de pseudo-kystes (jusqu'à 4 mois après le dernier traitement) ont été signalés.

La pancréatite hémorragique ou nécrosante est rare. Un cas de pancréatite avec parotidite aiguë simultanée a été décrit avec un traitement par la L-asparaginase. Des cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante d'issue fatale ont été signalés.

Le taux sérique d'amylase peut augmenter au cours de même qu'après la fin du traitement par ONCASPAR.

Troubles généraux et touchant le point d'administration

Une pyrexie, qui disparaît généralement de façon spontanée, peut survenir après l'injection.

Troubles hépatobiliaires

Les anomalies des paramètres hépatiques sont très fréquentes. Les taux de transaminases sériques et de bilirubine sérique subissent souvent une élévation liée à la dose.

Des cas de stéatose hépatique (graisses dans le foie), de cholestase, d'ictère, de nécrose des cellules hépatiques et d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été signalés.

Une altération de la synthèse des protéines peut faire diminuer le taux de protéines sériques. Une baisse du taux d'albumine sérique liée à la dose a été notée chez la plupart des patients pendant le traitement.

Troubles du système immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité (c.-à-d., urticaire, éruption cutanée, prurit, œdème des lèvres, œdème du visage et érythème) et des réactions anaphylactiques, y compris des chocs anaphylactiques, ont été signalées.

Des anticorps spécifiques de la pegaspargase ont été mesurés. Des anticorps neutralisants qui réduisent l'efficacité clinique ont aussi été observés.

Explorations

Des hausses du taux de cholestérol sanguin et du taux de gamma-glutamyl transférase ont été rapportées.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Des anomalies des taux de lipides sériques ont été observées, et des variations des taux de lipides sériques, sans symptômes cliniques dans la plupart des cas, sont très fréquentes.

Une élévation du taux d'urée sérique liée à la dose se produit régulièrement, et est presque toujours un signe de déséquilibre métabolique prérénal.

Des cas d'hypercalcémie, d'hypoglycémie et d'hyponatrémie ont été rapportés.

Une déshydratation peut se produire.

Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés.

Troubles du système nerveux

ONCASPAR peut causer un dysfonctionnement du système nerveux central se manifestant par des convulsions et, moins souvent, un état confusionnel et la somnolence (légère altération de la conscience).

Il y a eu des cas de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR).

Dans de très rares cas, un léger tremblement dans les doigts a été décrit.

Troubles néphrologiques et urinaires

Une insuffisance rénale aiguë a été signalée et peut, dans de rares cas, apparaître au cours d'un traitement comprenant la L-asparaginase.

Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés

Des réactions allergiques cutanées peuvent se produire. Une nécrolyse épidermique toxique a été associée au traitement par la L-asparaginase.

Troubles vasculaires

Une thrombose du sinus sagittal supérieur a été rapportée.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Il n'y a pas eu d'étude en bonne et due forme des interactions entre ONCASPAR et d'autres médicaments.

En raison de la baisse des taux de protéines sériques causée par ONCASPAR, la toxicité d'autres médicaments liés aux protéines peut être accrue.

Par ailleurs, en inhibant la synthèse des protéines et la division cellulaire, ONCASPAR peut perturber le mode d'action d'autres substances qui ont besoin de la division cellulaire pour agir, telles que le méthotrexate

Le méthotrexate et la cytarabine peuvent être à l'origine d'interactions différentes : Si ces substances sont administrées au préalable, l'action d'ONCASPAR peut être amplifiée par synergie. Si elles sont administrées ultérieurement, l'effet d'ONCASPAR peut être affaibli par antagonisme.

ONCASPAR peut entraver le métabolisme et l'élimination d'autres produits médicinaux compte tenu de ses effets sur la synthèse des protéines et la fonction hépatique, ou encore s'il est associé à d'autres agents de chimiothérapie qui interagissent avec les enzymes du CYP.

L'asparaginase, incluant la pegaspargase, peut augmenter le risque d'ostéonécrose causée par les glucocorticoïdes chez les enfants et adolescents ; la fréquence de cette ostéonécrose est plus élevée chez les filles (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'emploi d'ONCASPAR peut faire fluctuer les taux des facteurs de la coagulation et ainsi accroître la propension au saignement et/ou à la thrombose. Par conséquent, la prudence s'impose si ONCASPAR est administré en concomitance avec des médicaments ayant des effets coagulants/anticoagulants tels que le méthotrexate, la daunorubicine, les corticostéroïdes, la coumarine, l'héparine, le dipyridamole, l'acide acétylsalicylique ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Lorsque des glucocorticoïdes (p. ex., prednisone) et ONCASPAR sont administrés en même temps, les variations des paramètres de la coagulation (p. ex., baisse du taux de fibrinogène et déficit en antithrombine III [ATIII]) peuvent être plus prononcées.

L'administration de vincristine et/ou de prednisone immédiatement avant ou simultanément peut accroître la toxicité d'ONCASPAR et augmente le risque de réactions anaphylactiques. Il faut donc administrer la vincristine et/ou la prednisone au moment opportun avant ONCASPAR afin de réduire la toxicité au minimum.

Il est impossible d'exclure une interaction indirecte entre la pegaspargase et les contraceptifs oraux, la clairance hépatique de ceux-ci étant altérée par l'hépatotoxicité de la pegaspargase. L'utilisation

concomitante d'ONCASPAR et de contraceptifs oraux n'est donc pas recommandée. Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une autre méthode que les contraceptifs oraux (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'immunisation simultanée par des vaccins vivants peut accroître le risque d'infections graves attribuables à l'activité immunosuppressive d'ONCASPAR et à la situation dans son ensemble, compte tenu de la maladie sous-jacente et de l'utilisation, en général, d'une chimiothérapie d'association (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

La vaccination par des vaccins vivants doit donc être effectuée, au plus tôt, 3 mois après la fin du traitement antileucémique complet.

Un traitement d'association comprenant ONCASPAR peut provoquer des effets toxiques sur le système nerveux central. ONCASPAR peut causer un dysfonctionnement du système nerveux central se manifestant par des convulsions et, moins souvent, par un état confusionnel et de la somnolence (légère altération de la conscience). Si ONCASPAR est utilisé en association avec des produits neurotoxiques (comme la vincristine et le méthotrexate), le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Dans de rares cas, un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peut survenir.

Dans de très rares cas, un léger tremblement des doigts a été décrit.

9.8 Interactions avec le mode de vie

ONCASPAR peut influencer grandement sur la capacité de conduire des véhicules et d'utiliser des machines. Chez les patients traités par ONCASPAR et d'autres produits médicaux chimiothérapeutiques, les effets indésirables suivants ont été signalés : somnolence, confusion, étourdissements, syncope, convulsions. Les patients doivent s'abstenir de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines pendant qu'ils reçoivent ONCASPAR s'ils présentent ces effets indésirables ou d'autres effets indésirables pouvant réduire leur capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La L-asparaginase agit par clivage enzymatique de l'acide aminé L-asparagine, qu'elle convertit en acide aspartique et en ammoniac. La suppression de la L-asparagine dans le sérum sanguin se traduit par une inhibition de la synthèse des protéines, de la synthèse de l'ADN et de la synthèse de l'ARN, plus particulièrement dans les blastes leucémiques qui sont incapables de synthétiser la L-asparagine et qui subissent donc une apoptose.

Les cellules normales, par contre, sont capables de synthétiser la L-asparagine et sont moins touchées par sa suppression rapide au cours du traitement par l'enzyme L asparaginase. La pégylation ne modifie pas les propriétés enzymatiques de la L asparaginase, mais influe sur sa pharmacocinétique et son immunogénicité.

10.2 Pharmacodynamie

L'effet antileucémique de la L-asparaginase est lié à une déplétion soutenue de la L-asparagine dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR). L'effet pharmacodynamique d'ONCASPAR a été évalué après son administration par voie intramusculaire (étude CCG-1962) et par voie intraveineuse (AALL07P4).

Au cours de l'étude CCG-1962, la pharmacodynamie a été évaluée chez 57 enfants atteints d'une LAL à risque standard nouvellement diagnostiquée qui ont reçu des doses intramusculaires d'ONCASPAR (2 500 U/m²), pendant les phases d'induction et d'intensification du traitement. L'activité pharmacodynamique a été vérifiée par des mesures en série du taux de L-asparagine dans le sérum (n = 57) et le liquide céphalorachidien (n = 50). Dans toutes les phases du traitement, les concentrations sériques d'asparagine ont diminué dans les 4 jours suivant l'administration de la première dose d'asparagine pendant la phase de traitement, et sont demeurées basses pendant environ 3 semaines. Les concentrations d'asparagine dans le LCR sont passées d'une moyenne de 3,1 µM avant le traitement à des valeurs de 1,7 µM et de 1,5 µM, respectivement, 4 ± 1 jours et 25 ± 1 jours après l'administration d'ONCASPAR (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

Lors de l'étude AALL07P4, l'effet pharmacodynamique d'ONCASPAR a été mesuré auprès de 47 sujets évaluable atteints d'une LAL à précurseurs B à risque élevé qui ont reçu des doses d'ONCASPAR de 2 500 U/m² de surface corporelle par voie intraveineuse pendant les phases d'induction et de consolidation. Les concentrations plasmatiques de L-asparagine ont diminué jusqu'en dessous de la limite de quantification de l'épreuve dans les 24 heures suivant le traitement d'induction et la première dose du traitement de consolidation par ONCASPAR; cette déplétion s'est maintenue pendant environ deux semaines. Au 4^e jour suivant l'administration de la dose du traitement d'induction, les concentrations d'asparagine dans le LCR avaient diminué; elles étaient encore indétectables au 25^e jour suivant l'administration.

D'après les résultats de ces deux études, l'administration d'une dose de 2 500 U/m² de surface corporelle d'ONCASPAR par voie intramusculaire (CCG-1962) ou intraveineuse (AALL07P4) a permis de maintenir la déplétion de la L-asparagine pendant approximativement deux semaines après l'administration.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques d'ONCASPAR reposaient sur la mesure de l'activité de la L-asparaginase par une épreuve enzymatique après l'administration de 2 500 U/m² de surface corporelle par voie intramusculaire (CCG 1962) ou par voie intraveineuse (AALL07P4, DFCI 11-001) chez des patients atteints de LAL.

Tableau 4 - Paramètres pharmacocinétiques de l'activité de l'asparaginase dans le plasma après l'administration d'une seule dose d'ONCASPAR à 2 500 UI/m² de surface corporelle à des patients atteints de LAL dans l'étude AALL07P4

	C _{max} (U/mL)*	T _{max} (h) [†]	t _½ (h) [†]	ASC _{0-t} (jour.U/mL)*	ASC _{0-inf} (jour.U/mL) [†]	CL (L/jour) [†]	Vd (L) [†]
Dose unique, moyenne arithmétique (CV en %)	1,64 (28,0)	1,25 (1,08-5,33)	5,33 (43,8)	14,8 (24,0)	16,6 (29,0)	0,215 (56,4)	1,95 (58,0)

* n = 47 sujets évaluable

† Médiane (10^e, 90^e percentiles)

‡ n = 46 sujets évaluable

Absorption

L'activité moyenne maximale de l'asparaginase (C_{max}) a été atteinte à environ 1 U/mL (n = 45 52) le 5^e jour après une seule injection intramusculaire. La demi vie moyenne après l'absorption du médicament à partir du point d'injection intramusculaire était de 1,7 jour.

La C_{max} moyenne et l'aire sous la courbe (ASC_{0-inf}) étaient respectivement de 1,64 U/mL et de 16,6 jours.U/mL après une seule perfusion intraveineuse (n = 47) durant la phase d'induction.

Distribution :

Le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre, estimé au moyen d'une analyse non compartimentale, était de 1,86 L/m² après une seule injection intramusculaire et d'environ 2 L après une seule perfusion intraveineuse.

Élimination

La demi-vie d'élimination moyenne était d'environ 5,8 jours après une seule injection intramusculaire et de 5,3 jours après une seule perfusion intraveineuse. La clairance était de 0,17 L/m²/jour après l'administration d'une seule dose par voie intramusculaire et de 0,2 L/jour après l'administration d'une seule dose par voie intraveineuse.

Lors de l'étude AALL07P4, les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés après l'administration d'une seule dose de 2 500 U/m² par voie intraveineuse pendant le traitement d'induction, au moyen d'une analyse pharmacocinétique non compartimentale d'échantillons plasmatiques séquentiels; ces paramètres sont décrits au tableau 4. La C_{max} et l'ASC d'ONCASPAR tendaient à être inférieures chez les hommes, chez les sujets dont l'IMC était plus élevé et chez les sujets de plus de 10 ans. Après l'administration d'une seule dose d'ONCASPAR à 2 500 U/m² par voie intraveineuse pendant la phase d'induction, l'activité de l'asparaginase s'est maintenue à $\geq 0,1$ U/mL jusqu'à 18 jours après l'administration chez 95,3 % des sujets.

Lors de l'étude DFCI 11-001, l'activité de l'asparaginase a été évaluée après l'administration d'une seule dose d'ONCASPAR à 2 500 U/m² de surface corporelle par voie intraveineuse pendant la phase d'induction, ainsi que toutes les deux semaines après la phase d'induction. Pendant la phase d'induction, l'activité de l'asparaginase plasmatique était maintenue à $\geq 0,1$ U/mL 18 jours après l'administration chez 93,5 % des sujets. Après la phase d'induction, un nadir (creux) de l'activité de l'asparaginase était maintenu à plus de 0,4 U/mL de la 7^e semaine jusqu'à la 25^e semaine chez 100 % des sujets évaluable (n) (c.-à-d. n = 86 à la semaine 7, n = 84 à la semaine 13 et n = 78 aux semaines 19 et 25). Ces résultats indiquent qu'une activité de l'asparaginase d'importance clinique s'est maintenue pendant tout l'intervalle posologique (c.-à-d. deux semaines) après l'administration d'ONCASPAR à 2 500 U/m² de surface corporelle toutes les deux semaines.

Lors de l'étude CCG-1962, les patients atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée ont reçu une seule injection intramusculaire d'ONCASPAR (2 500 U/m² de surface corporelle) ou de L-asparaginase native produite par *E. coli* (25 000 U/m² de surface corporelle) ou par *Erwinia* (25 000 U/m² de surface corporelle). La demi-vie d'élimination plasmatique moyenne d'ONCASPAR a été plus longue que celle des L-asparaginases natives produites par *E. coli* et par *Erwinia* (5,7 jours, 1,3 jour et 0,65 jour, respectivement). La mort cellulaire immédiate des cellules leucémiques *in vivo*, mesurée par fluorescence de la rhodamine, a été identique avec les trois préparations de L-asparaginase.

Dans le cadre d'un traitement d'induction, les patients atteints de LAL ayant connu plusieurs récives ont reçu ONCASPAR ou la L-asparaginase native produite par *E. coli*. ONCASPAR a été administré par voie intramusculaire à une dose de 2 500 U/m² de surface corporelle les jours 1 et 15 du traitement d'induction. La demi-vie plasmatique moyenne d'ONCASPAR a été de 8 jours chez les patients non hypersensibles (aire sous la courbe [ASC] de 10,35 U/mL/jour) et de 2,7 jours chez les patients hypersensibles (ASC de 3,52 U/mL/jour).

Populations et états pathologiques particuliers

- **Personnes âgées** : Il n'existe pas de données pour les patients âgés.
- **Insuffisance hépatique** : L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique d'ONCASPAR n'a pas été évalué. Comme les enzymes protéolytiques en cause dans le métabolisme d'ONCASPAR sont distribuées partout dans les tissus, le rôle exact du foie est inconnu. Cela dit, un déclin de la fonction hépatique ne devrait pas poser de problèmes cliniques importants chez des patients traités par ONCASPAR.
- **Insuffisance rénale** : L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique d'ONCASPAR n'a pas été évalué. La pegaspargase étant une protéine de poids moléculaire élevé, elle n'est pas excrétée par voie rénale et aucune variation de la pharmacocinétique d'ONCASPAR n'est prévue chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver au réfrigérateur avant l'emploi, entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler ni agiter. Conserver les fioles dans l'emballage d'origine pour les protéger de la lumière.

Jeter toute portion inutilisée.

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur la boîte ou la fiole.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce médicament peut causer une irritation au contact. La solution doit donc être manipulée et administrée avec une prudence toute particulière. L'inhalation de la vapeur et le contact avec la peau et les muqueuses, surtout les yeux, sont à éviter. En cas de contact, rincer abondamment avec de l'eau pendant au moins 15 minutes.

La solution peut être diluée avec une solution de glucose à 5 % ou une solution de chlorure de sodium à 9 mg/mL (0,9 %) pour injection avant d'être administrée par voie intraveineuse.

Avant l'administration, vérifier si les produits à administration parentérale contiennent des particules ou s'ils sont décolorés. La solution doit être limpide et incolore. Ne pas administrer ce produit s'il contient des particules ou s'il a changé de couleur, et en aviser Servier.

Tout produit pharmaceutique inutilisé ou déchet devra être mis au rebut conformément à la réglementation locale en vigueur.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : Pegaspargase

Formule moléculaire et masse moléculaire : La pégaspargase est une L-asparaginase (L-asparagine amidohydrolase) qui est conjuguée de manière covalente au monométhoxy-polyéthylène glycol (mPEG). La L-asparaginase est une enzyme tétramérique composée de sous-unités identiques de 34,5 kDa. Environ 69 à 82 molécules de mPEG sont liées à la L-asparaginase; le poids moléculaire de chaque molécule de mPEG est d'environ 5 kDa.

Formule de structure : La L-asparaginase intermédiaire utilisée pour la production d'ONCASPARG est une L-asparaginase de type II à haute affinité exprimée dans *E. coli*. La séquence complète d'acides aminés d'un monomère de L-asparaginase est présentée à la Figure 1 ci-dessous.

Figure 1 : Séquence d'acides aminés de l'asparaginase

1	11	21	31	41
<u>L</u> PNITILATG	GTIAGGGDSA	<u>T</u> <u>K</u> SNYTAG <u>K</u> <u>V</u>	GVENLVNAV P	QL <u>K</u> DIANV <u>K</u> G
51	61	71	81	91
EQVVNIGSQD	MNDDVWLTLA	<u>K</u> <u>K</u> INTDCD <u>K</u> <u>T</u>	DGFVITHGTD	TMEETAYFLD
101	111	121	131	141
LTV <u>K</u> CD <u>K</u> PVV	MVGAMRPSTS	MSADGPFNLY	NAVVTAAD <u>K</u> A	SANRGLVVM
151	161	171	181	191
NDTVLDGRDV	<u>T</u> <u>K</u> TNTT DVAT	<u>F</u> <u>K</u> SVNYGPLG	YIHNG <u>K</u> IDYQ	RTPARK <u>H</u> TSD
201	211	221	231	241
TPFDVSKLNE	LP <u>K</u> VGIVYNY	ANASDLPA <u>K</u> A	LVDAGYDGIV	SAGVGNLNLY
251	261	271	281	291
<u>K</u> TVFDTLATA	<u>A</u> <u>K</u> NGTAVVRS	SRVPTGATTQ	DAEVDDA <u>K</u> YG	FVASGTLNPQ
301	311	321		
<u>K</u> ARVLLQLAL	TQT <u>K</u> DPQQIQ	QIFNQY		

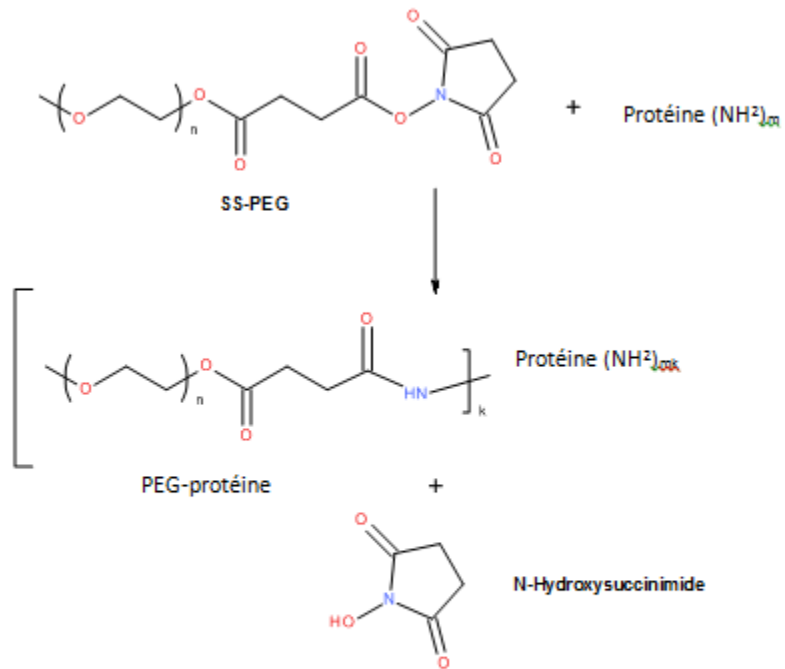
Légende des acides aminés : A = Alanine; C = Cystéine; D = Acide aspartique; E = Acide glutamique; F = Phénylalanine; G = Glycine; H = Histidine; I = Isoleucine; K = Lysine; L = Leucine; M = Méthionine; N = Asparagine; P = Proline; Q = Glutamine; R = Arginine; S = Sérine; T = Thréonine; V = Valine; W = Tryptophane; Y = Tyrosine. Les résidus contenant des groupes d'amines primaires nucléophiles réactifs sont en caractères gras, en italiques et soulignés.

Chaque monomère de L-asparaginase contient deux résidus cystéine en positions 77 et 105, formant un pont disulfure intramoléculaire.

La L-asparaginase est une enzyme homotétramérique, composée de quatre sous-unités identiques liées par des interactions faibles, non covalentes et principalement hydrophobes.

La Figure 2 présente la réaction chimique entre le succinimidylsuccinate de monométhoxy-polyéthylène glycol (SS-PEG) et les amines primaires exposées sur la protéine.

Figure 2 : Réaction entre le SS-PEG et une protéine



n = nombre moyen de 114

k = nombre de groupements d'acides aminés modifiés

m = nombre de groupements amines sur la protéine

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 5 - Sommaire des plans des essais et des caractéristiques démographiques* des patients présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) nouvellement diagnostiquée à qui ONCASPAR a été administré dans le cadre d'essais cliniques

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (n = M/F)
DFCI 11-001	Étude multicentrique à répartition aléatoire, contrôlée par un traitement actif, en cours, visant à comparer une asparaginase pégylée expérimentale par voie intraveineuse avec ONCASPAR par voie intraveineuse	ONCASPAR à 2 500 U/m ² Le traitement a été administré par voie intraveineuse durant la phase d'induction (jour 7), puis toutes les deux semaines à raison d'un total de 30 semaines après le traitement d'induction.	n = 119 traités par ONCASPAR	Enfants et adolescents âgés de 1 à < 22 ans	71/48 traités par ONCASPAR
AALL07P4	Étude pilote ouverte, contrôlée, avec répartition aléatoire visant à comparer une asparaginase pégylée expérimentale avec ONCASPAR comme traitement de première intention de la LAL	ONCASPAR à 2 500 U/m ² Administration par voie intraveineuse pendant les phases d'induction/d'induction prolongée, de consolidation, d'intensification différée et d'entretien temporaire d'un schéma thérapeutique renforcé de Berlin-Frankfurt-Münster (BFMr)	n = 54 traités par ONCASPAR	1 à < 31	31/23 traités par ONCASPAR

Tableau 5 - Sommaire des plans des essais et des caractéristiques démographiques* des patients présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) nouvellement diagnostiquée à qui ONCASPAR a été administré dans le cadre d'essais cliniques

N° de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (n = M/F)
CCG-1962	Étude de phase II, ouverte et à répartition aléatoire visant à comparer la PEG-L-asparaginase avec la L-asparaginase native dérivée d' <i>E. coli</i> dans le groupe de traitement standard de l'étude CCG-1952 sur la LAL à risque standard	ONCASPAR à 2 500 U/m ² par voie i.m. en injections uniques, pendant l'induction et pendant chacune des deux phases d'induction différée (ID) La L-asparaginase native dérivée d' <i>E. coli</i> (Elaspar) à 6 000 U/m ² i.m., en 9 injections réparties sur 20 jours pendant l'induction, et 6 injections réparties sur 12 jours pendant chacune des deux phases d'induction différée.	n = 118	de 1 à 9 ans	64/54

* Le nombre de patients pour les études DFCI 11-001 et AALL07P4 correspond à l'ensemble de l'analyse intégrale étant donné que la population en IDT n'est pas disponible.

Tableau 6 - Sommaire des plans des essais et des caractéristiques démographiques des patients présentant des hémopathies malignes récidivantes/réfractaires, dont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), à qui ONCASPAR a été administré dans le cadre d'essais cliniques

No de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (n = M/F)
ASP-201A	Étude de phase II/III, ouverte, multicentrique, internationale, non comparative	ONCASPAR à 2 000 U/m ² i.m. toutes les 2 semaines (trois doses en induction, et poursuite du traitement après l'induction si le patient en retire des bienfaits). ONCASPAR à 10 000 U/m ² i.v. une ou deux fois en perfusion de 2 heures avec la vincristine, la prednisone et la doxorubicine (3 patients seulement)	n = 42	de 1 à 43 ans	30/12
ASP-302	Étude de phase II/III, ouverte et non contrôlée menée en 3 phases : traitement initial, traitement de réinduction et traitement de rémission (entretien)	ONCASPAR à 2 500 U/m ² i.m. toutes les 2 semaines pendant les traitements de réinduction et de rémission (un total de 29 administrations planifiées)	n = 21	de 1 à 35 ans	13/8

Tableau 6 - Sommaire des plans des essais et des caractéristiques démographiques des patients présentant des hémopathies malignes récidivantes/réfractaires, dont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), à qui ONCASPAR a été administré dans le cadre d'essais cliniques

No de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (n = M/F)
ASP-304	<p>Étude de phase III, ouverte et à répartition aléatoire comparant la PEG-L-asparaginase avec la L-asparaginase native dérivée d'<i>E. coli</i> en association avec des agents standard comme deuxième traitement d'induction. Les patients présentant une hypersensibilité connue ont reçu directement la PEG-L-asparaginase.</p>	<p>ONCASPAR : 2 500 U/m² i.m. (deux doses : jour 1 et jour 15)</p> <p>vs</p> <p>Elspar : 10 000 U/m² i.m. (12 doses, trois fois par semaine pendant 26 jours)</p>	n = 76	de 1 à 18 ans	47/29

Tableau 6 - Sommaire des plans des essais et des caractéristiques démographiques des patients présentant des hémopathies malignes récidivantes/réfractaires, dont la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL), à qui ONCASPAR a été administré dans le cadre d'essais cliniques

No de l'étude	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Sujets de l'étude (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe (n = M/F)
ASP-001C/ASP - 003C	Étude multicentrique ouverte non comparative pour l'accès humanitaire à la PEG-L-asparaginase chez les patients ayant une LAL ou une leucémie aiguë indifférenciée réfractaire ou une hypersensibilité connue à d'autres formes de L-asparaginase	Une dose d'ONCASPAR à 2 000 U/m ² i.m. en monothérapie ou dans le cadre d'un traitement d'association pour induire une rémission pendant la phase d'induction Patients en rémission complète : une dose additionnelle de 2 000 U/m ² i.m. pendant la phase d'entretien, en monothérapie ou dans le cadre d'un traitement d'association	n = 41	de 1 à 66 ans	27/14

Sommaire des essais cliniques au cours desquels ONCASPAR a été administré à des patients présentant une LAL nouvellement diagnostiquée

Étude CCG-1962

Aspect démographique de l'étude et plan de l'essai

CCG-1962 était une étude de phase II, multicentrique et à répartition aléatoire, conçue pour déterminer l'innocuité, l'efficacité et la pharmacocinétique de la PEG-asparaginase (ONCASPAR) comparativement à l'asparaginase native standard dérivée d'*E. coli* chez des enfants de 1 à 9 ans atteints d'une LAL à risque standard nouvellement diagnostiquée (LAL-RS). Au cours de cette étude, les enfants ont été répartis au hasard, dans un rapport 1:1, dans les groupes ONCASPAR ou L-asparaginase native produite par *E. coli* comme élément d'un traitement d'association. ONCASPAR a été administré par voie intramusculaire à une dose de 2 500 U/m² le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines et le jour 3 de chacune des deux phases d'intensification différée de 8 semaines. L'asparaginase native produite par *E. coli* a été administrée par voie intramusculaire à une dose de 6 000 U/m² trois fois par semaine pour 9 doses pendant la phase d'induction et pour 6 doses pendant chaque phase d'intensification différée.

L'étude a admis 118 patients atteints d'une LAL à risque standard, dont le nombre de leucocytes était $\leq 50\,000/\mu\text{L}$, et le nombre de blastes leucémiques présentant des Ig de surface était $\leq 20\%$.

Les caractéristiques des patients entre les groupes ONCASPAR et L-asparaginase native produite par *E. coli* ont en général été bien appariées pour l'âge, le sexe, la race, le nombre initial de globules blancs, la gravité de la maladie du SNC et l'organomégalie initiale. Aucun patient ne présentait de leucémie à lymphocytes B (L3). Trois enfants étaient atteints du syndrome de Down, et deux d'entre eux ont reçu ONCASPAR.

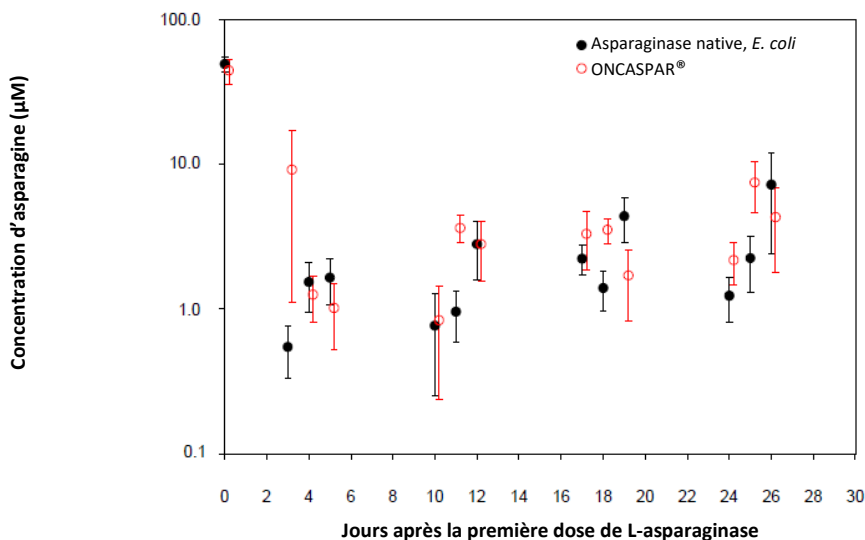
14.2 Résultats de l'étude

Déplétion de la L-asparagine

L'efficacité a été déterminée par la mesure de la déplétion de l'asparagine (ampleur et durée) dans les groupes de traitement ONCASPAR et asparaginase native produite par *E. coli*. L'objectif établi dans le protocole était une déplétion de l'asparagine jusqu'à une concentration sérique $\leq 1\ \mu\text{M}$. La proportion de patients atteignant ce degré de déplétion a été similaire dans les deux groupes pendant les 3 phases de traitement à tous les points d'évaluation définis dans le protocole.

Dans toutes les phases de traitement, les concentrations sériques d'asparagine ont diminué dans les 4 jours suivant l'administration de la première dose d'asparaginase pendant la phase de traitement, et sont demeurées basses pendant environ 3 semaines dans les groupes ONCASPAR et asparaginase native produite par *E. coli*. Les concentrations sériques d'asparagine pendant la phase d'induction sont illustrées à la figure 3. Les courbes de déplétion de l'asparagine sérique pendant les 2 phases d'intensification différée sont semblables à la courbe de déplétion de l'asparagine sérique pendant la phase d'induction.

Figure 3. Concentration sérique moyenne (\pm erreur-type) d'asparagine pendant la phase d'induction de l'étude 1



Les concentrations d'asparagine dans le liquide céphalorachidien ont été déterminées chez 50 patients pendant la phase d'induction. Elles sont passées d'une moyenne de 3,1 µM avant le traitement à des valeurs de 1,7 µM et de 1,5 µM 4 ± 1 jours et 25 ± 1 jours après l'administration d'ONCASPAR, respectivement. Ces résultats sont semblables à ceux observés dans le groupe L-asparaginase native produite par *E. coli*.

Survie sans événement

Bien que la survie sans événement après 3 ans ait été de 83 % dans le groupe ONCASPAR et de 79 % dans le groupe L-asparaginase native produite par *E. coli*, l'étude n'était pas conçue pour détecter des différences entre les taux de survie sans événement.

Sommaire des essais cliniques au cours desquels ONCASPAR a été administré à des patients présentant une LAL récidivante

Au cours d'une étude comparative menée par le Pediatric Oncology Group (POG no 8866), soit l'étude ASP-304, des patients atteints de LAL ayant connu plusieurs récurrences ont été traités au hasard dans les groupes ONCASPAR ou L-asparaginase produite par *E. coli* comme traitement d'induction. ONCASPAR a été administré à une dose de 2 500 U/m² par voie intramusculaire les jours 1 et 15 de la phase d'induction. La L-asparaginase produite par *E. coli* a été administrée, à titre de comparaison, à une dose de 10 000 U/m² par voie intramusculaire tous les 2 jours pour un total de 12 doses pendant le traitement d'induction. Les patients ayant une hypersensibilité connue à d'autres formes de L-asparaginase ont été affectés directement au groupe ONCASPAR; la majorité des patients ont été capables de tolérer ONCASPAR sans manifestations d'une réaction allergique. Le traitement global a dû être cessé chez 3 patients du groupe ONCASPAR en raison d'expériences indésirables (toxicité). Deux patients hypersensibles ont eu des réactions d'hypersensibilité généralisée (grade 3 ou 4 selon les critères de toxicité courants du National Cancer Institute [CTC NCI]), l'un au cours du traitement d'induction et l'autre au cours du traitement de prolongation. Un patient non hypersensible a présenté une hyperbilirubinémie de grade 4 selon les CTC NCI. Un épisode d'hypersensibilité nécessitant l'arrêt du traitement est survenu chez 1 patient non hypersensible recevant la L-asparaginase produite par *E. coli*. Ce patient a par la suite été traité par ONCASPAR et a obtenu une rémission complète pendant le traitement de réinduction sans signe d'hypersensibilité.

Les essais ouverts (études 001C/003C, ASP-201A et ASP-302) visant à évaluer l'efficacité d'ONCASPAR administré à une dose de 2 000 à 2 500 U/m² par voie intramusculaire pendant le traitement d'induction, de consolidation ou d'entretien ont démontré qu'ONCASPAR (pegaspargase) avait, chez les patients hypersensibles, une activité clinique (taux de rémission) semblable à ce qui a été publié dans la littérature scientifique entre 1995 et 2000. La majorité des patients ayant une hypersensibilité connue aux formes natives de L-asparaginase ont été traités de façon sûre avec ONCASPAR (pegaspargase) sans manifestations d'une réaction d'hypersensibilité de grade 3 ou 4 (CTC NCI).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Seules des doses très élevées de pegaspargase administrées à des souris par voie intrapéritonéale en une seule dose (de 25 000 à 100 000 U/kg de poids corporel) ont causé la mort de 14 % de toutes les souris traitées. Une hépatotoxicité légère a été observée avec les mêmes doses. Les effets secondaires étaient la perte de poids, la piloérection et l'activité réduite. La diminution du poids de la rate pourrait être un signe de propriétés immunosuppressives possibles du traitement.

La pegaspargase a été bien tolérée chez les rats et les chiens lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse en une dose unique pouvant atteindre 500 U/kg.

Toxicité de doses répétées

Une étude de 4 semaines portant sur l'administration de pegaspargase par voie intrapéritonéale à des rats à une dose de 400 U/kg/jour a montré une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel comparativement au groupe témoin.

Une étude de 3 mois portant sur l'administration de pegaspargase par voie intrapéritonéale ou intramusculaire à des souris à des doses pouvant atteindre 500 U/kg a montré de légères modifications hépatocellulaires, uniquement à la dose la plus élevée administrée par voie intrapéritonéale. Une diminution temporaire de la prise de poids corporel et une légère diminution temporaire du nombre total de leucocytes ont été observées chez les chiens qui avaient reçu 1 200 U/kg de pegaspargase par semaine pendant deux semaines. Une augmentation de l'activité de la transaminase glutamopyruvique sérique a aussi été observée chez un chien sur quatre.

Carcinogénicité

Aucune étude de carcinogénicité à long terme ni étude de l'effet du médicament sur la fertilité des animaux n'a été effectuée avec la pegaspargase.

La pegaspargase ne s'est pas révélée mutagène lors du test d'Ames avec des souches de *Salmonella typhimurium*.

Toxicité pour la reproduction et le développement

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n'a été menée avec la pegaspargase.

Des études sur l'embryotoxicité de la L-asparaginase ont montré un risque tératogène chez des rates traitées par cet agent du 6^e au 15^e jour de gestation : la dose sans effet observable (DSEO) pour les effets tératogènes était de 300 U/kg par voie i.v. Des lapines ayant reçu des doses de 50 ou 100 U/kg par voie i.v. aux jours 8 et 9 de gestation ont donné naissance à des fœtus viables présentant des malformations congénitales : aucune DSEO n'a été déterminée. Plusieurs malformations et effets embryolétaux ont été observés avec des doses comprises dans l'intervalle thérapeutique. Aucune étude concernant l'effet du médicament sur la fertilité et le développement péri- et post-natal n'a été menée.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

ONCASPAR®*

Injection de pegaspargase

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ONCASPAR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **ONCASPAR**.

Pour quoi ONCASPAR est-il utilisé?

ONCASPAR est utilisé pour traiter la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). La LAL est un type de cancer des globules blancs qui apparaît lorsque certains globules blancs immatures (appelés lymphoblastes) commencent à se multiplier de façon désordonnée, ce qui empêche la production de globules blancs fonctionnels. ONCASPAR est utilisé en association avec d'autres médicaments.

Comment ONCASPAR agit-il?

ONCASPAR contient une enzyme appelée pegaspargase qui décompose la L-asparagine, un élément constitutif important des protéines sans lequel les cellules ne peuvent survivre. Les cellules normales sont capables de fabriquer de la L-asparagine pour elles-mêmes, alors que certaines cellules cancéreuses ne le sont pas. ONCASPAR réduit le taux de L-asparagine dans les cellules cancéreuses du sang et empêche les cellules cancéreuses de se multiplier.

Quels sont les ingrédients dans ONCASPAR?

Ingrédients médicinaux : Pegaspargase

Ingrédients non médicinaux :

- Chlorure de sodium
- Eau pour injection
- Phosphate dibasique de sodium
- Phosphate monobasique de sodium

ONCASPAR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection/perfusion.

Ne prenez pas ONCASPAR si :

- vous êtes allergique à la pegaspargase ou à tout autre ingrédient de ce médicament.
- votre fonction hépatique est gravement diminuée.
- vous avez déjà eu des caillots de sang avec un traitement antérieur par la L asparaginase.
- vous avez déjà eu une pancréatite.
- vous avez déjà présenté un saignement grave avec un traitement antérieur par la L asparaginase.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ONCASPAR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez eu des réactions allergiques graves à d'autres formes de L-asparaginase, par exemple démangeaisons, bouffées de chaleur ou enflure des voies respiratoires, parce que des réactions allergiques importantes à ONCASPAR peuvent survenir.
- si vous présentez un trouble hémorragique ou avez eu des caillots de sang graves.
- si vous faites de la fièvre, car ce médicament peut vous rendre plus vulnérable aux infections.
- si votre foie fonctionne mal ou si vous prenez d'autres médicaments qui peuvent être nocifs pour le foie; des lésions au foie et au système nerveux central peuvent survenir quand ONCASPAR est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux.
- si vous souffrez de douleurs abdominales pouvant irradier dans le dos; une inflammation du pancréas, qui a été mortelle dans certains cas, peut survenir avec un traitement par ONCASPAR.

Autres mises en garde à connaître :

Les taux de sucre mesurés dans le sang et l'urine peuvent être plus élevés que la normale chez les patients traités par ONCASPAR.

Ce médicament peut faire fluctuer les facteurs de la coagulation et augmenter le risque de saignement et/ou de coagulation.

Si vous êtes enceinte, allaitez, croyez être enceinte ou avez l'intention d'avoir un bébé, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.

Vous ne devez pas prendre ONCASPAR si vous êtes enceinte, parce que ses effets pendant la grossesse n'ont pas été étudiés. Votre professionnel de la santé décidera si votre maladie nécessite ou non un traitement. Vous devez employer une méthode contraceptive fiable au cours du traitement par ONCASPAR, et pendant au moins 6 mois après la fin de celui-ci. Demandez à votre professionnel de la santé de vous recommander la méthode contraceptive qui serait la meilleure pour vous.

On ignore si la pegaspargase est excrétée dans le lait maternel. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par ONCASPAR doit faire l'objet d'une discussion avec votre professionnel de la santé.

Vous ne devez pas conduire de véhicules ni utiliser de machines pendant votre traitement par ONCASPAR, car ce médicament peut vous rendre somnolent, fatigué ou confus.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ONCASPAR :

- vaccins vivants administrés dans les 3 mois suivant la fin du traitement contre la leucémie, car ils augmentent le risque d'infections graves.
- vincristine, un autre médicament anticancéreux; si elle est prise en même temps qu'ONCASPAR, le risque d'effets secondaires ou de réactions allergiques est plus grand.
- médicaments qui réduisent la capacité du sang de former des caillots, tels que les anticoagulants (p. ex., warfarine et héparine), le dipyridamol, l'acide acétylsalicylique ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens; s'ils sont pris en même temps qu'ONCASPAR, le risque de troubles hémorragiques augmente.
- médicaments qui agissent seulement s'il y a une division cellulaire (p. ex., méthotrexate, un médicament prescrit pour le cancer de même que pour l'arthrite).
- prednisone, un corticostéroïde; si elle est prise en même temps qu'ONCASPAR, les effets sur la capacité de coagulation du sang (formation de caillots) sont accrus.
- cytarabine, un médicament qui peut être utilisé dans le traitement du cancer et qui pourrait perturber les effets d'ONCASPAR.

ONCASPAR peut aussi causer des changements de la fonction hépatique, de sorte que les autres médicaments pourraient ne plus agir de la même façon.

Comment prendre ONCASPAR :

Avant l'administration, vous pourriez recevoir une association de médicaments ayant pour objectif de réduire vos risques de réactions allergiques. Votre médecin décidera si une telle prémédication est nécessaire.

ONCASPAR se donne par injection intramusculaire ou par perfusion intraveineuse. Ce produit doit être administré seulement par votre professionnel de la santé.

Dose habituelle :

La dose d'ONCASPAR que vous recevrez sera déterminée par votre professionnel de la santé, selon votre âge et votre surface corporelle ou votre poids corporel.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de ONCASPAR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous ratez un traitement prévu, communiquez avec votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour planifier votre prochain traitement.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ONCASPAR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ONCASPAR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Des effets secondaires ont été observés à différentes fréquences chez les patients recevant ONCASPAR. Les effets secondaires très fréquents (c.-à-d. chez plus de 1 patient sur 10) ont été des réactions allergiques graves (sous forme d'éruptions cutanées, de démangeaisons, de zones rouges et gonflées sur la peau, d'urticaire en plus de difficultés à respirer, d'un rythme cardiaque rapide et d'une chute de tension artérielle), des douleurs abdominales, la diarrhée, des éruptions cutanées et une faiblesse généralisée.

Les effets secondaires fréquents (plus de 1 patient sur 100 patients) ont été les suivants : vomissements, douleurs dans les membres et les articulations, infections parfois graves avec forte fièvre et confusion ou perte de conscience, inflammation du pancréas pouvant causer des douleurs dans le haut de l'abdomen, des nausées, des vomissements et des taux élevés de sucre dans le sang, inflammation de la bouche et des lèvres de même que lésions aux nerfs pouvant altérer les sensations et l'équilibre et causer une faiblesse musculaire, une perte de conscience ou un tremblement incontrôlé du corps (convulsions). Une fièvre de bas grade associée à un nombre bas de globules blancs, une diminution du nombre de globules rouges (sensation de fatigue, faiblesse et difficultés à respirer) la formation d'un caillot de sang, des ecchymoses ou un saignement grave sont d'autres effets qui ont été signalés. Les effets secondaires rares (chez pas plus de 1 patient sur 1 000) ont été notamment un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), un syndrome qui se caractérise par des maux de tête, la confusion, une tension artérielle élevée, des convulsions et une perte de vision et qui disparaît après un certain temps. Les effets secondaires très rares (pas plus de 1 patient sur 10 000) ont été de légères contractions des doigts et la présence de liquide dans la région abdominale (augmentation de la taille de la région abdominale).

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Uniquement dans les cas graves	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Réactions allergiques graves : éruption cutanée, démangeaisons, enflure, urticaire, essoufflement, rythme cardiaque rapide et baisse de la tension artérielle		√	√
Douleur abdominale	√		
Hausse du taux de bilirubine dans le sang		√	
Diarrhée	√		
Taux élevés de sucre dans le sang		√	
Inflammation du pancréas : douleur dans le haut de l'abdomen, nausées, vomissements (pancréatite)			√
Éruption cutanée	√		

Faiblesse généralisée	√		
Formation d'un caillot de sang		√	
Infection grave avec forte fièvre		√	
FRÉQUENT			
Vomissements	√		
Douleur dans les membres et les articulations		√	
Lésions aux nerfs pouvant altérer les sensations, l'équilibre, le mouvement et le fonctionnement de glandes ou d'organes, et pouvant causer une faiblesse musculaire, une perte de conscience		√	
Inflammation de la bouche et des lèvres		√	
Fièvre, accompagnée d'un nombre bas de globules blancs		√	
Baisse du nombre de globules rouges : fatigue, faiblesse, essoufflement et apport insuffisant d'oxygène dans le corps ou une région du corps		√	
Infections et septicémie : accélération du rythme cardiaque, accélération du rythme respiratoire, confusion		√	
Ecchymoses ou saignement grave		√	
Taux élevés de lipides dans le sang	√		
Convulsions : tremblement incontrôlé du corps		√	
Analyses et examens : hausse du taux d'amylase, hausse du taux d'alanine aminotransférase, baisse du nombre de neutrophiles, baisse du nombre de plaquettes, allongement du temps de céphaline activée		√	
Accumulation de liquide dans l'abdomen (ascites)		√	
RARE			
Perte (réversible) de fonction rénale		√	
Troubles visuels		√	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Réaction allergique sévère qui peut provoquer une perte de conscience et menacer le pronostic vital (choc anaphylactique).		√	√
Lésions osseuses (ostéonécrose)		√	√

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou

d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Conserver au réfrigérateur avant l'emploi, entre 2 et 8 °C. Ne pas congeler ni agiter. Conserver les fioles dans l'emballage d'origine pour les protéger de la lumière.

Ce produit ne doit être conservé et administré que par un professionnel de la santé.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ONCASPAR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.servier.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-363-6093.

Le présent dépliant a été rédigé par Servier Canada Inc.

Dernière révision : 30 Janvier, 2023