

MONOGRAPHIE DE PRODUIT**Pr KIDROLASE®**

(L-asparaginase)

10 000 UI/flacon

Poudre pour solution pour injection intramusculaire ou perfusion intraveineuse

AUTRES AGENTS ANTINÉOPLASIQUES

L01XX02

Jazz Pharmaceuticals France SAS
69006 Lyon
France

N° de contrôle : 227233

Date d'approbation initiale :
31 décembre 1974

Date de révision : 12 août 2019

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Partie I: Renseignements pour le professionnel de la santé

- | | |
|---|-----------|
| 2. Contre-indications | août 2019 |
| 3. Encadré « mises en garde et précautions importantes » | août 2019 |
| 7. Mises en garde et précautions, Généralités | août 2019 |
| 7. Mises en garde et précautions, Système endocrinien/métabolisme | août 2019 |
| 7. Mises en garde et précautions, Système immunitaire | août 2019 |
| 7. Mises en garde et précautions, Populations particulières | août 2019 |
| 8. Effets indésirables | août 2019 |

TABLE DES MATIÈRES

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ | 4 |
| 1 INDICATIONS..... | 4 |
| 2 CONTRE-INDICATIONS..... | 4 |
| 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » | 4 |
| 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 5 |
| 4.1 Considérations posologiques..... | 5 |
| 4.2 Posologie recommandée et modification posologique | 5 |
| 4.3 Administration..... | 5 |
| 4.4 Reconstitution..... | 6 |
| 4.5 Dose omise | 6 |
| 5 SURDOSAGE | 6 |
| 6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 7 |
| 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 7 |
| 7.1 Populations particulières..... | 11 |
| 8 EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| 8.1 Aperçu des effets indésirables..... | 11 |
| 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES..... | 14 |
| 9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »..... | 14 |
| 9.2 Interactions médicament-médicament | 14 |
| 9.3 Interactions médicament-aliment | 15 |
| 9.4 Interactions médicament-plante médicinale | 15 |
| 9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire | 15 |
| 10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE | 15 |
| 10.1 Mode d'action | 15 |
| 10.2 Pharmacodynamique..... | 15 |
| 11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET DISPOSITION..... | 16 |
| 12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION | 16 |
| PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 17 |
| 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES..... | 17 |
| 14 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE..... | 17 |
| 15 TOXICOLOGIE | 18 |
| 16 TÉRATOGENICITÉ NON CLINIQUE | 19 |
| 17 RÉFRENCES | 19 |

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

KIDROLASE (L-asparaginase) est principalement indiquée comme traitement d'induction de la rémission chez les patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë. Des rémissions ont également été obtenues dans des cas de leucémies myéloblastiques et myélomonocytaires aiguës, bien que celles-ci soient moins sensibles à l'action de l'enzyme. La L-asparaginase a parfois donné des résultats favorables dans certains cas de lymphosarcomes, de réticulosarcomes, de maladie de Hodgkin, de leucémies lymphoïdes chroniques et de mélanosarcomes.

2 CONTRE-INDICATIONS

KIDROLASE (L-asparaginase) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation de ce dernier, incluant les ingrédients non-médicinaux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section [FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).

- Insuffisance hépatique sévère.
- Les patients ayant actuellement, ou ayant eu, une pancréatite grave associée à un traitement par L-asparaginase.
- Les patients ayant actuellement une pancréatite non associée au traitement par L-asparaginase.
- Les patients ayant été récemment vaccinés contre la fièvre jaune (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Les patients traités avec de la phénytoïne (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des réactions allergiques peuvent survenir au cours d'un traitement par KIDROLASE (L-asparaginase).
- Considérant que l'on ne peut en prévoir les effets indésirables, KIDROLASE ne doit être administré que par un médecin expérimenté en chimiothérapie du cancer et uniquement dans un environnement tous les équipements de réanimation nécessaires sont disponibles.
- KIDROLASE exerce un effet indésirable sur la fonction hépatique de certains patients. Un traitement par KIDROLASE peut aggraver une atteinte hépatique préexistante causée par un traitement antérieur ou par une maladie sous-jacente. Pour chaque patient, le médecin devra évaluer soigneusement les bénéfices escomptés contre le risque de toxicité.
- Le traitement par L-asparaginase, y compris par KIDROLASE, peut entraîner une pancréatite. Un cas mortel de pancréatite attribuable à des produits à base de L-asparaginase, y compris KIDROLASE, a été signalé.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Le traitement par KIDROLASE (L-asparaginase) doit être instauré et supervisé en permanence par des médecins formés et expérimentés dans la chimiothérapie du cancer.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

Administration quotidienne

L'administration quotidienne est la méthode la plus courante et la moins susceptible de causer des effets indésirables. La posologie varie de 200 à 1000 UI par kg par jour pendant 28 jours consécutifs. Après cette période, si une rémission complète est obtenue, un traitement de maintien sera instauré; autrement, le traitement d'induction sera poursuivi pendant encore 14 jours.

Administration intermittente

KIDROLASE peut également être administré de manière intermittente à raison de 3 injections par semaine pendant 4 semaines, selon le schéma posologique suivant :

- 400 UI/kg le lundi et le mercredi,
- 600 UI/kg le vendredi

Après cette période, un traitement de maintien sera instauré si une rémission complète est obtenue; autrement, le traitement sera poursuivi pendant encore 14 jours.

Lorsque l'administration intermittente a été employée, les réactions anaphylactiques à la L-asparaginase ont été 3 fois plus fréquentes lors d'une administration par voie I.V. que par voie I.M. Par conséquent, la voie I.M. est recommandée lors de l'administration intermittente.

Polychimiothérapie

Lorsque la L-asparaginase est employée en concomitance avec d'autres médicaments antileucémiques, des doses complètes, comme mentionné précédemment, doivent être administrées.

Le choix de la dose et de la méthode d'administration est effectué en fonction des circonstances particulières entourant chaque cas.

4.3 Administration

Administrer KIDROLASE par voie intramusculaire ou par perfusion intraveineuse en l'injectant dans la tubulure où circule une solution glucosée isotonique ou physiologique salée, qui ne contient pas d'agents de conservation.

4.4 Reconstitution

| Taille du flacon | Volume de diluant nécessaire au flacon | Volume disponible approximatif | Concentration nominale par mL |
|--|--|--------------------------------|--|
| Flacon d'une capacité de 7 mL, contenant 10 000 UI de L-asparaginase sous forme de poudre à reconstituer | 4 mL d'eau pour injection | 4 mL | Lorsque la poudre est reconstituée dans 4 mL d'eau, la concentration résultante est de 2500 UI/mL. |

La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

Reconstitution aux fins d'injection

Reconstituer en ajoutant l'eau pour injection dans le flacon de L-asparaginase.

Verser lentement l'eau pour injection en la faisant couler sur la paroi interne du flacon ; ne pas verser l'eau directement sur ou dans la poudre. Agiter ou faire tourner doucement le flacon jusqu'à ce que la poudre se dissolve. Ne pas secouer le flacon afin d'éviter la formation de mousse. La solution doit être examinée visuellement pour y déceler toute particule et décoloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules.

Dilution aux fins de perfusion I.V.

Calculer le volume requis de solution reconstituée nécessaire pour obtenir la dose appropriée. Prélever cette quantité du flacon à l'aide d'une seringue. Transférer la quantité requise de solution reconstituée dans un sac pour perfusion contenant une solution de chlorure de sodium (0,9 %) ou de glucose (5 %). Jeter toute solution reconstituée non utilisée restant dans le flacon. Retourner doucement le sac pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas le secouer.

La solution doit être examinée visuellement pour y déceler toute particule et décoloration avant l'administration. La solution ne doit être utilisée que si elle est limpide et exempte de particules. La couleur de la solution diluée varie de jaune clair à brun.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose ou si le traitement doit être temporairement interrompu, il faut poursuivre l'administration de la dose dès que possible, en tenant compte de l'importance de la déplétion continue d'asparagine.

5 SURDOSAGE

Deux cas de surdosage accidentel ont été signalés; des enfants avaient reçu l'injection d'une dose représentant 10 fois la dose quotidienne normale. Aucun signe clinique n'a été observé mais, dans un cas, il y a eu augmentation des niveaux plasmatiques d'acide aspartique et d'acide glutamique.

Il n'existe pas d'antidote connu contre le surdosage d'asparaginase. Aucune donnée n'est disponible sur l'élimination (péritonéale ou par hémodialyse) du produit. Les patients qui reçoivent accidentellement une surdose de L-asparaginase doivent être surveillés de près et recevoir tout traitement symptomatique et de soutien approprié.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes médicamenteuses, force et composition

| Voie d'administration | Forme posologique/concentration /composition | Ingrédients non-médicinaux |
|--|---|--|
| Injection intramusculaire OU Perfusion intraveineuse | Poudre pour solution de 10 000 UI de L-asparaginase issue d' <i>Escherichia coli</i> par flacon | Glycine Hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) |

Le produit est exempt d'agents de conservation.

Conditionnement

Flacon de 7 mL de verre transparent de type II fermé par un bouchon en bromobutyle recouvert d'une capsule en aluminium.

Présentation : 1 flacon par boîte

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez voir l'encadré « Mises en garde et précautions importantes » au début de la Partie I : Renseignements pour le professionnel de la santé.

Généralités

KIDROLASE (L-asparaginase) peut être utilisé comme traitement d'entretien ou de réinduction; toutefois, s'il survient une rechute au cours d'un traitement d'entretien avec KIDROLASE, il est préférable d'utiliser un autre agent pour le traitement de réinduction.

L'incidence de la toxicité au niveau du foie et du pancréas ainsi que des événements thromboemboliques veineux pourrait être accrue chez les adolescents et les jeunes adultes comparativement aux enfants.

Système endocrinien/métabolisme

Le traitement par KIDROLASE peut entraîner une intolérance au glucose et une hyperglycémie potentiellement grave et aggraver le diabète. La survenue nouvelle d'une intolérance au glucose peut être irréversible.

Chez certains patients, une acidocétose a été signalée.

Il faut surveiller l'apparition d'hyperglycémie et de ses complications potentielles chez les patients, particulièrement chez ceux dont le diabète n'est pas contrôlé. L'administration d'insuline et l'arrêt du traitement par L-asparaginase peuvent être nécessaires pour prendre en charge l'hyperglycémie.

Système immunitaire

La L-asparaginase aurait une activité immunosuppressive selon des expériences faites chez l'animal. Il faut en tenir compte, car KIDROLASE et d'autres agents utilisés en concomitance peuvent réduire la réponse immunitaire et augmenter le risque d'infection.

Comme pour d'autres préparations de L-asparaginase, le développement d'anticorps neutralisants spécifiques a été signalé à des doses répétées et est associé à une activité réduite de la L-asparaginase. Ainsi, la surveillance des niveaux d'activité de la L-asparaginase dans le sérum ou le plasma et la substitution à une autre préparation à base d'asparaginase doivent être

envisagées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Il convient d'évaluer les patients avant le début du traitement et de les surveiller pendant le traitement afin de déceler toute toxicité potentielle de KIDROLASE et du schéma chimiothérapeutique. Il faut notamment surveiller en laboratoire les effets indésirables sur le pancréas, le foie, la coagulation, le métabolisme, l'hématologie et les reins (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Fonction pancréatique

Le traitement par L-asparaginase, y compris par KIDROLASE, peut entraîner une pancréatite. La pancréatite induite par la L-asparaginase peut se limiter à des manifestations biochimiques et/ou radiologiques, évoluer vers une pancréatite avec des symptômes cliniques et être grave (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Un cas mortel de pancréatite attribuable à des produits à base de L-asparaginase, y compris KIDROLASE, a été signalé.

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe ou symptôme de toxicité pancréatique et être avisés de signaler rapidement tout symptôme potentiel de pancréatite. Si les symptômes cliniques laissent présager une pancréatite, il faut déterminer les taux sériques d'amylase et de lipase. Chez les patients traités par la L-asparaginase, l'augmentation de l'amylase sérique et de la lipase peut être retardée, légère ou absente. Les éléments cliniques doivent être pris en considération.

Il faut arrêter définitivement KIDROLASE en cas de pancréatite grave (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'hyperglycémie, si elle est marquée, peut contribuer au développement de la pancréatite (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des cas isolés de première apparition de pancréatite clinique et de détection de la formation de pseudo-kystes pancréatiques plusieurs mois après la dernière administration de L-asparaginase ont été signalés. L'apparition de signes tardifs de pancréatite doit faire l'objet d'une surveillance chez les patients.

Des cas de pancréatite chronique et d'insuffisance pancréatique persistante (insuffisance exocrine avec, par exemple, malabsorption, intolérance au glucose persistante ou diabète) ont été signalés lors du traitement par L-asparaginase.

Fonction hépatique

Le traitement par L-asparaginase, y compris par KIDROLASE, peut causer ou aggraver des lésions ou des dysfonctionnements hépatiques, notamment une augmentation des transaminases et de la bilirubine, une stéatose hépatique et une insuffisance hépatique. De plus, la L-asparaginase réduit la synthèse des protéines hépatiques, ce qui peut entraîner, par exemple, une hypoalbuminémie (voir [Hématologie](#) dans cette section ainsi que [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut surveiller les risques de dysfonctionnement hépatique chez les patients (voir également [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En cas d'effets indésirables hépatiques graves, le traitement par KIDROLASE doit être interrompu

jusqu'à la guérison complète ou presque complète. Le traitement doit être repris uniquement sous une surveillance très étroite.

Hématologique

Des thromboses cérébrales et des hémorragies ont été observées chez des patients traités par KIDROLASE. Chez certains de ces patients, ces événements pourraient être attribués à des troubles de la coagulation tels qu'une augmentation du temps de prothrombine (PT) et du temps de thromboplastine activé (aPTT), une hypofibrinogénémie, une diminution de l'antithrombine III, du plasminogène et autres facteurs de coagulation (VII, IX, X, et VIII).

Des tests de coagulation (aPTT, KPTT, dosage du fibrinogène et de l'AT III) doivent être effectués avant le traitement et avant chaque injection de KIDROLASE® (L-asparaginase). Un traitement substitutif doit être effectué si le fibrinogène est inférieur à 1 g/litre ou si l'AT III est inférieure à 60%. S'il n'est pas possible de remonter le taux de fibrinogène ou le taux d'AT III, il est préférable d'interrompre temporairement le traitement et de ne le reprendre qu'après le retour à la normale des paramètres biologiques et si les bénéfices potentiels l'emportent sur les risques.

Système nerveux

La toxicité sur le système nerveux central (SNC), y compris l'encéphalopathie, les convulsions et la dépression du SNC, ainsi que l'apparition d'une leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR), a été signalée chez des patients traités avec des protocoles contenant de la L-asparaginase (voir [EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

La leucoencéphalopathie postérieure réversible est une complication rare des traitements par asparaginase lorsqu'elle est utilisée de façon concomitante avec des immunosuppresseurs. Les symptômes de la LEPR incluent : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, état mental altéré, troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). Les symptômes peuvent être non spécifiques et le diagnostic doit être confirmé par des procédures radiologiques. La responsabilité des asparaginases, d'un traitement concomitant ou des affections sous-jacentes dans la survenue de la LEPR n'est pas définie. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure généralement utilisée dans la prise en charge des convulsions. Une interruption de KIDROLASE peut s'avérer nécessaire si une LEPR est suspectée ou diagnostiquée. Il convient de solliciter l'avis d'un expert médical.

Étant donné que l'hyperammoniémie, si elle est présente, peut provoquer la toxicité sur le SNC ou y contribuer, il convient d'envisager de mesurer l'ammoniac sérique chez les patients présentant une toxicité sur le SNC. Chez les patients symptomatiques, instaurer un traitement approprié.

Des cas mortels de toxicité sur le SNC provoquée par la L-asparaginase ont été signalés.

Système rénal

La destruction des cellules tumorales peut entraîner une hyperuricémie, un syndrome de lyse tumorale et une néphropathie uratique. L'insuffisance rénale peut être causée ou aggravée par la chimiothérapie. La fonction rénale et les taux sériques d'acide urique doivent être surveillés et une prise en charge adéquate doit être mise en place. Si nécessaire, de l'allopurinol devrait être administré aussi longtemps que cela est nécessaire.

Sensibilité/résistance

L'administration de KIDROLASE peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (réactions à la perfusion ou l'injection), y compris des réactions se présentant sous forme d'anaphylaxie. Des réactions sont survenues à la suite de la première administration ou des administrations suivantes.

Les réactions d'hypersensibilité comprennent :

- des réactions qui se limitent à la zone située au site d'administration par voie I.M. ou I.V., ou à proximité; et
- d'autres réactions, y compris des réactions dont les symptômes correspondent à ceux d'une réaction anaphylactique, ainsi que des réactions accompagnées de fièvre.

Comme la sensibilité des patients ne peut être déterminée avec certitude à l'aide de l'intradermoréaction (des réactions ayant été notées après une cuti-réaction négative et vice-versa) et que ces phénomènes régressent rapidement sous corticothérapie intraveineuse, il est préférable d'administrer des corticostéroïdes pendant 1 ou 2 jours avant un traitement de réinduction. Au moment de l'injection, on doit aussi disposer du matériel nécessaire pour traiter les chocs anaphylactiques.

Lors de l'administration intermittente de la L-asparaginase, il est recommandé d'utiliser la voie I.M., car l'administration par voie I.V. a provoqué 3 fois plus de réactions anaphylactiques que l'administration par voie I.M. (voir [POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les réactions d'hypersensibilité peuvent débuter pendant ou immédiatement après l'administration. Chez la majorité des patients, les réactions locales et non locales surviennent dans les premières 24 heures. Une apparition tardive de réactions, deux jours ou plus après l'administration I.M., a été signalée.

Une fois qu'un patient a reçu la L-asparaginase dans le cadre d'un régime thérapeutique, la reprise ultérieure d'un traitement avec cet agent (p. ex. utilisation pendant une phase ultérieure de consolidation) est associée à un risque accru d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques.

Santé sexuelle

Reproduction

Les femmes en âge de procréer doivent éviter une grossesse pendant la chimiothérapie anticancéreuse et pendant un certain temps par la suite.

On conseille aux hommes de ne pas concevoir d'enfant pendant la chimiothérapie anticancéreuse et pendant un certain temps par la suite.

Veillez consulter les lignes directrices actuelles pour connaître le délai durant lequel il faut éviter de concevoir un enfant après un traitement par KIDROLASE.

7.1 Populations particulières

Femmes enceintes et allaitement

On a observé que la L-asparaginase avait une activité embryotoxique et tératogène chez l'animal; elle ne doit donc être utilisée pendant la grossesse ou l'allaitement que si le bénéfice potentiel pour la patiente justifie le risque pour le fœtus ou l'enfant allaité.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les essais cliniques pour KIDROLASE (L-asparaginase) ont été réalisés avant 1970 et certaines sous-population de patients ayant participé à ces essais pourraient être différentes des patients chez lesquels KIDROLASE est utilisé aujourd'hui. De plus, certains médicaments de la chimiothérapie pourraient être différents de ceux administrés actuellement, et les taux de survie auraient été très différents pour certaines sous-populations de patients chez lesquels les essais cliniques ont été conduits. Tous ces facteurs auraient eu une influence sur le profil des effets indésirables. Aussi, le profil d'effets indésirables observé au cours de ces études pourrait différer de ce qui serait observé actuellement dans un essai clinique récent, incluant la fréquence de ces effets indésirables. Cependant, les informations suivantes représentent la meilleure analyse possible des effets indésirables observés grâce à l'expérience clinique collective avec KIDROLASE.

Les deux effets indésirables les plus courants sont :

- Des réactions d'hypersensibilité immédiates, y compris de l'urticaire, un œdème laryngé, un bronchospasme, de l'hypotension et même un choc anaphylactique. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement et définitivement arrêté (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).
- Des événements thromboemboliques résultant des effets de l'asparaginase sur la synthèse des protéines intervenant dans la coagulation représentent la deuxième catégorie la plus courante d'effets indésirables. Ces événements peuvent être mortels ou entraîner des séquelles en fonction de la zone concernée. La maladie elle-même et la présence d'un cathéter veineux central contribuent à l'augmentation du risque de thromboembolie (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)).

Les effets indésirables d'ordre clinique ou biologique observés chez les patients traités par la L-asparaginase au cours des essais cliniques ainsi que ceux mentionnés dans la littérature peuvent se classer de la façon suivante :

Appareil cardiovasculaire

- infarctus du myocarde
- hypotension et bouffées vasomotrices (ces symptômes sont couramment associés à des réactions d'hypersensibilité)
- embolie, thrombose veineuse, thrombose artérielle, hémorragie y compris les issues fatales, hypertension

Système endocrinien et métabolisme

- hypoalbuminémie
- diminution de l'insuline sérique avec hyperglycémie, acidocétose diabétique
- hypertriglycéridémie, hyperamylasémie, hyperlipasémie, hyperglycémie et hypercholesterolemia

- hyperammoniémie, parfois associée à des signes cliniques d'une encéphalopathie métabolique comme des troubles de la conscience avec une confusion, un stupeur ou un coma, résultant d'une production excessive d'ammoniac en raison de l'effet de KIDROLASE sur l'asparagine et la glutamine endogènes

Troubles gastro-intestinaux

Nausées et vomissements apparaissant généralement au début du traitement. Ils peuvent être causés directement par le médicament ou être secondaires à l'augmentation de l'azote uréique sanguin et de l'acide urique sanguin. Ces effets indésirables sont plutôt fréquents mais il est rare qu'ils nécessitent l'arrêt du traitement.

Des diarrhées et des douleurs abdominales ont été observées peu fréquemment, mais leur cause précise reste inconnue. Dans de rares cas, une perforation intestinale est survenue mais il n'a pas été possible d'établir une relation directe avec la L-asparaginase.

Hématologie

Des événements thromboemboliques causés par les effets de l'asparaginase sur la synthèse des protéines de la coagulation sont la seconde classe d'effets indésirables les plus fréquents. Ils peuvent être fatals ou entraîner des séquelles selon leur localisation. La maladie en elle-même et la présence d'un cathéter veineux central contribuent à l'augmentation des risques thromboemboliques (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Hématologie](#)).

Les troubles de la coagulation comprennent l'augmentation du temps de prothrombine (TP) et du temps de thromboplastine avec une hypofibrinogénémie ainsi que la diminution de l'antithrombine III, du plasminogène et d'autres facteurs de coagulation (VII, IX, X et VIII) pouvant entraîner des saignements et des complications thrombotiques. En tenant compte des changements liés à la coagulation pendant le traitement par L-asparaginase, il convient de surveiller périodiquement la fonction hémostatique.

Une coagulopathie et des diminutions de l'antithrombine III, du plasminogène, de la protéine C, de la protéine S et du fibrinogène entraînant l'inhibition de la synthèse des protéines ont été observées.

Une insuffisance de la moelle osseuse est exceptionnelle avec la L-asparaginase et sa toxicité hématologique n'est pas augmentée par son association avec d'autres médicaments antileucémiques; toutefois, les analyses de sang et de moelle osseuse habituelles doivent être effectuées.

- Résultant d'une dépression de la moelle osseuse.
- Leucopénie, neutropénie, neutropénie fébrile, anémie, thrombocytopénie.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique

Les anomalies de la fonction hépatique sont assez fréquentes et peuvent nécessiter l'interruption du traitement. Les plus caractéristiques sont les suivantes :

- pancréatite hémorragique, pancréatite nécrosante, pancréatite incluant des issues fatales et pancréatite aiguë fatale (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique](#)).
- hypocholestérolémie, hypoalbuminémie, augmentation de la phosphatase alcaline sanguine et de l'ALT (SGOT).
- augmentation des enzymes hépatiques. Une faible augmentation de l'AST (SGPT) et une

augmentation des bêta et gammaglobulines démontrées par une électrophorèse des protéines ont été observées. Des lésions hépatocellulaires ou cholestatiques avec ou sans stéatose ont également été signalées. Même si l'hépatotoxicité de la L-asparaginase est dans la plupart des cas légère et elle régresse, elle peut dans de rares cas, causer un ictère suffisamment grave pour entraîner le décès des patients qui sont souvent en mauvaise santé.

- insuffisance hépatique, hépatomégalie, hépatite cholestatique et hépatite.
- augmentation de la bilirubine sanguine.

Afin de limiter ces effets indésirables, il est recommandé d'effectuer des tests de la fonction hépatique au moins une fois par semaine pendant le traitement par L-asparaginase et d'arrêter le traitement si des changements significatifs apparaissent.

De plus, avant de tenter le traitement de réinduction par KIDROLASE, il convient d'effectuer des tests de la fonction hépatique afin d'éviter d'administrer la L-asparaginase aux patients dont les résultats d'analyse sont anormaux.

Systeme immunitaire

- infections incluant des infections bactériennes, virales, fongiques et opportunistes
- sepsis y compris les issues fatales

Investigations

- perte de poids

Systeme nerveux

Une leucoencéphalopathie postérieure réversible (LEPR) a été observée pendant des traitements à base d'asparaginase (voir [MISES EN GARDE ET PRECAUTIONS](#), [Systeme nerveux](#)).

L'encéphalopathie peut être une conséquence de l'hyperammoniémie, parfois associée à des signes cliniques d'une encéphalopathie métabolique comme des troubles de la conscience avec une confusion, une stupeur ou un coma, résultant d'une production excessive d'ammoniac en raison de l'effet de KIDROLASE sur l'asparagine et la glutamine endogènes. Les convulsions peuvent être associées à des cas de thrombose ou d'encéphalopathie métabolique.

Troubles psychiatriques

- Dans de rares cas, un état confusionnel et des troubles du système nerveux central, apparaissant surtout chez les adultes et consistant en une dépression légère associée à des troubles de la personnalité, une désorientation, un délire, des convulsions et un pseudo-parkinsonisme ont été observés.

Systeme rénal

- insuffisance rénale

Appareil respiratoire

- pression rétrosternale
- œdème laryngé, bronchospasme, dyspnée : ces symptômes sont couramment associés à des réactions d'hypersensibilité.

Sensibilité/résistance

Les effets indésirables les plus fréquents sont des réactions d'hypersensibilité. Des réactions d'hypersensibilité ont été observées dans les 30 à 60 minutes suivant l'injection de L-asparaginase. Elles consistaient en des manifestations cutanées et des œdèmes, et en une réaction anaphylactique chez un petit nombre de patients. Les réactions d'hypersensibilité immédiates comprenaient de l'urticaire, un œdème laryngé, un bronchospasme, de l'hypotension et même un choc anaphylactique. Une réaction anaphylactique peut être observée après la première injection, mais elle survient généralement entre la 5^e et la 9^e injection. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement doit être immédiatement et définitivement interrompu (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Santé sexuelle

Reproduction

- aménorrhée, azoospermie

Peau

- urticaire, prurit, érythème, œdème facial, enflure des lèvres (ces symptômes sont couramment associés à des réactions d'hypersensibilité)
- pyrexie, frissons, œdème périphérique, douleurs, fatigue, malaise, réaction au site d'injection

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Encadré « Interactions médicamenteuses graves »

Interactions médicamenteuses graves

Les autres agents susceptibles d'avoir des interactions avec KIDROLASE peuvent mettre la vie des patients en danger doivent être pris en considération lors de l'administration de KIDROLASE (Voir « Interactions médicament-médicament » ci-dessous).

- Vaccin contre la fièvre jaune
- Phénytoïne
- Fosphénytoïne
- Vaccins vivants atténués
- Méthotrexate
- Cytarabine
- Vincristine

9.2 Interactions médicament-médicament

Interactions communes à tous les cytotoxiques :

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (ou PT).

Contre-indiquées :

- Vaccin contre la fièvre jaune ; risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

- Phénytoïne, fosphénytoïne : risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique.

Associations déconseillées :

- Vaccins vivants atténués (autre que fièvre jaune) : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

Associations nécessitant des précautions d'emploi :

- Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie) : chez les patients ayant déjà reçu de la phénytoïne, l'association temporaire d'une benzodiazépine anticonvulsivante sera considérée afin d'éviter le risque de survenue de convulsions causé par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique.
- Méthotrexate, cytarabine : des données non-cliniques indiquent que l'administration antérieure ou concomitante de L-asparaginase atténue l'effet du méthotrexate et de la cytarabine. L'administration de L-asparaginase après celle de méthotrexate ou de cytarabine produit un effet synergique. On ignore dans quelle mesure ces effets influent sur l'efficacité globale des protocoles de traitement établis.
- Vincristine : l'administration de L-asparaginase en même temps qu'un cycle de traitement par vincristine, ou immédiatement avant, peut être associée à une toxicité accrue et à un risque accru d'anaphylaxie.
- Les immunosuppresseurs tels que cyclosporine, tacrolimus, sirolimus peuvent entraîner une immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

9.3 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.4 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.5 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont été établies.

10 MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La L-asparaginase exerce une activité antitumorale directement liée à son action catalytique sur l'hydrolyse de la L-asparagine extracellulaire en acide L-aspartique et en ammoniacque. Cette action s'exerce sur certaines cellules néoplasiques incapables de synthétiser la L-asparagine nécessaire à leur croissance et qui doivent faire appel à la L-asparagine extracellulaire pour assurer leur développement.

10.2 Pharmacodynamique

À fortes doses, la L-asparaginase exerce aussi un effet immunosuppresseur marqué qui a été mesuré lors de plusieurs tests *in vivo* et *in vitro*. Cet effet inhibiteur affecte aussi bien l'immunité hormonale que cellulaire.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET DISPOSITION

Le produit non ouvert, à l'état de poudre

Stable pendant environ 24 mois à une température de 2°C à 8°C.

Produit reconstitué

S'il n'est pas conservé au réfrigérateur, il doit être utilisé immédiatement (dans les 3 heures). Si le produit n'est pas utilisé immédiatement, il doit être conservé au réfrigérateur (de 2°C à 8°C) et utilisé dans les 72 heures.

Produit dilué

Le produit dilué en vue d'une perfusion I.V. doit être immédiatement utilisé. Si cela n'est pas possible, la solution doit être conservée à une température entre 2°C et 8°C, puis utilisée dans un délai de 72 heures lorsqu'elle est diluée dans une solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou 24 heures lorsqu'elle est diluée dans une solution de glucose (5 %).

KIDROLASE (L-asparaginase) ne contient aucun d'agents de conservation. **La reconstitution et la dilution doivent être réalisées dans des conditions aseptiques strictes.**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Faire preuve de prudence lors de la manipulation et de la préparation d'une solution de KIDROLASE. Il est recommandé de porter des gants, des lunettes de sécurité et un masque. Si la solution entre en contact avec la peau, la zone doit être lavée soigneusement avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec une muqueuse, rincer abondamment avec de l'eau.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

- Nom propre : L-asparaginase issue d'*Escherichia coli*
- Nom commun (BAN) : L-asparaginase
- Nom chimique : L-asparagine-amido-hydrolase
- Masse moléculaire : environ 141 000 Da
- Propriétés physicochimiques
 - Forme matérielle : poudre blanche cristalline
 - Activité spécifique : le dosage enzymatique montre que la L-asparaginase a une activité d'environ 200 unités/mg
- Solubilité : pratiquement insoluble dans le méthanol, l'acétone, l'éther et le chloroforme, mais soluble dans l'eau

La L-asparaginase ou L-asparagine-amido-hydrolase EC 3.5.1.1. type EC 2 est une enzyme à caractère protéinique, isolée d'*Escherichia coli*, dont la constitution n'est pas encore bien connue.

14 PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie générale

La L-asparaginase n'a pas d'action bien définie sur les principales fonctions de l'organisme. Chez le chien anesthésié au pentobarbital, la L-asparaginase, administrée par voie I.V. à la dose de 5 000 U/kg, ne produit aucun effet sur l'ECG, le rythme cardiaque, la tension artérielle, le système respiratoire ou le système nerveux autonome.

De plus, chez la souris, 5 injections (tous les 2 jours et demi) de 12 000 U/kg par voie I.V. n'ont provoqué aucun changement significatif du thromboélastogramme et du nombre des thrombocytes.

Activité antitumorale

L'activité de la L-asparaginase a été étudiée sur diverses tumeurs, lymphosarcomes ou leucémies de l'animal. Une étude portant sur 109 leucémies de la souris a démontré que les leucémies induites par rayons-X ou spontanées sont particulièrement sensibles à la L-asparaginase, tandis que les leucémies viro-induites ou causées par des agents chimiques n'y sont que peu ou pas sensibles.

D'autre part, des essais effectués sur 2 tumeurs sensibles, la leucémie EARAD-1 et la leucosarcomatose C₅₇B1/Rho, ont démontré que l'activité de la L-asparaginase varie avec le nombre de cellules tumorales greffées.

De plus, dans la leucémie EARAD-1, on a pu démontrer que l'activité antitumorale de l'enzyme dépend de la dose injectée, mais qu'elle n'est pas influencée par la voie parentérale utilisée.

Activité immunosuppressive

La L-asparaginase exerce, dans plusieurs tests *in vivo* et *in vitro*, un effet inhibiteur marqué sur les manifestations de l'immunité humorale (production d'anticorps) et de l'immunité cellulaire (transformation blastique des lymphocytes). Sur certaines autres réactions immunitaires où la participation des 2 systèmes immunologiques est possible, la L-asparaginase a une activité

variable ; elle ne prolonge pas, chez la souris, le temps de survie d'une homogreffe de peau mais semble empêcher le rejet d'une leucémie non histocompatible. Elle a un effet inhibiteur marqué, chez le rat, sur 2 pathologies qui ressemblent fort aux maladies auto-immunitaires : l'arthrite induite par adjuvant et l'encéphalomyélite allergique expérimentale.

Activité antivirale

On a pu mesurer un effet antiviral de la L-asparaginase sur 3 virus à ADN : le virus de la vaccine, le virus myxoma et l'Herpès simplex. Cet effet semble lié à une action de l'enzyme sur une réaction cellulaire dépendante de la L-asparagine et essentielle à la réplication de la molécule d'ADN.

15 TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë de la L-asparaginase administrée par voie intraveineuse est relativement faible chez la souris et le rat puisque, chez ces 2 espèces, sa DL_{50} est supérieure à 200 000 U/kg ; chez le chat et le chien, sa DL_{50} est voisine de 50 000 U/kg alors que, chez le lapin, la DL_{50} de l'enzyme est de l'ordre de 800 U/kg. La toxicité élevée de la L-asparaginase chez le lapin est probablement due à un besoin plus prononcé de cette espèce en L-asparagine, plutôt qu'à un effet toxique direct de l'enzyme.

Toxicité subaiguë

Chez la souris, la DL_{50} subaiguë de la L-asparaginase administrée par voie I.V. durant 5 jours consécutifs est d'environ 300 000 U/kg par voie I.V. par jour. L'enzyme provoque, à la dose quotidienne de 25 000 U/kg par voie I.V. un amaigrissement qui est plus ou moins normalisé après l'arrêt du traitement.

Deux études de toxicité subaiguë ont été effectuées chez le rat. Dans la première, des doses de 200, 800 and 3 000 U/kg par jour ont été administrées par voie I.P. durant 14 semaines. La L-asparaginase n'a causé la mort d'aucun animal, mais on a observé, au niveau du foie, une stéatose périportale légère, sans rapport avec la dose administrée ; chez quelques animaux, des altérations des cellules épithéliales des tubes séminifères et une hypertrophie du cortex du thymus, avec prolifération des grands et moyens thymocytes et diminution du nombre des petits thymocytes ont été notées. Dans la seconde étude, des doses quotidiennes de 0, 200, 1000 et 5000 U/kg ont été administrées par voie I.P. durant un mois. La seule différence observée par rapport aux animaux témoins a été un retard de la croissance pondérale aux 2 plus fortes doses.

Chez le lapin, les DL_{50} subaiguës calculées 7 et 20 jours après la fin d'un traitement de 5 jours avec la L-asparaginase sont respectivement de 1150 et de 760 U/kg par voie I.V. par jour.

L'administration I.V. de L-asparaginase à un chien à raison de 10 000 U/kg par jour, pendant 9 jours consécutifs, a entraîné une anorexie, une perte de poids, de la salivation, des vomissements. La présence de sang dans les selles et une diminution momentanée des globules rouges a aussi été observée.

Par contre, chez 6 chiens traités aux doses de 0, 200, 800 ou 3000 U/Kg administrées par voie I.V., 5 jours par semaine pendant 13 semaines, on n'a observé aucune modification de l'hémogramme ni des principales constantes urinaires. Les animaux recevant les plus fortes doses ont eu des vomissements quelques heures après l'injection. A l'autopsie, une atrophie du thymus a été observée et, dans le foie d'un chien qui a reçu la plus forte dose, une surcharge graisseuse légère et diffuse des hépatocytes a pu être observée.

Chez le singe, cinq injections de 800 ou 1200 U/Kg ont été administrées pendant 4 semaines. A la fin de la première semaine de traitement, une diminution du poids accompagnée, chez les animaux traités à la plus faible dose, d'une diminution du nombre de réticulocytes, du taux de l'hématocrite et du cholestérol sérique ont été observés. Une augmentation passagère de la rétention du BSP et du taux de transaminase SGOT a aussi été observée. En fin de traitement, le nombre de thrombocytes était élevé et il y avait une surcharge graisseuse des cellules hépatiques.

16 TÉRATOGENICITÉ NON CLINIQUE

La recherche de l'activité tératogène a été effectuée chez la lapine et chez la rate ; chez ces 2 espèces, la L-asparaginase a été administrée par voie I.V. au cours de la gestation (aux 8^{ème} et 9^{ème} jours pour la lapine, du 6^{ème} au 15^{ème} jour pour la rate).

Ces essais montrent que :

- chez la lapine gestante, la L-asparaginase possède des activités embryotoxique et tératogène significatives dès l'administration de la dose quotidienne de 50 U/kg par voie I.V. ;
- chez la rate gestante, une dose journalière de 300 U/kg par voie I.V. démontre une activité embryotoxique assez claire alors que l'effet tératogène est observé à une dose quotidienne de 1000 U/kg par voie I.V.

17 RÉFÉRENCES

1. SOBIN LH, KIDD JG. Alterations in protein and nucleic acid. Metabolism of lymphoma 6C3HED-OG cells in mice given guinea pig serum. J Exp Med 1966, Jan 1; 123(1):55-74
2. ADAMSON RH, FABRO S. Antitumor activity and other biologic properties of L-asparaginase (NSC-109229) - A review. Cancer Chemother Rep 1968 Oct; (Pt 1) 52(6): 617-626
3. BOIRON M, JACQUILLAT CL, WEIL M et al. L-asparaginase. Presse Med 1968 Nov 16; 76(44):2099-2101
4. MATHE G, AMIEL JL, SCHWARZENBERG L, et al. Essai de traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique par la L-asparaginase. Presse Med 1969 Mar 14; 77(18):461-463
5. HASKELL CM, CANELLOS GP, LEVENTHAL BG, et al. L-asparaginase toxicity. Cancer Res 1969 Apr; 29(4): 974-975
6. BEARD MEJ, CROWTHER D, GALTON DAG, et al. L-asparaginase in treatment of acute leukemia and lymphosarcoma. Br Med J 1970 Jan 34; 1(690):191-195
7. BURGIO GR, ASTALDI A Jr, KRC I, et al. L-asparaginase and inhibition of the lymphocyte immune reaction. Farmaco (Sci) 1970 Feb; 25(2):85-95
8. BURCHENAL JH, KARNOFSKY DA. Clinical evaluation of L-asparaginase. Cancer 1970 Feb; 25(2):241-243
9. CLARKSON B, KRAKOFF I, BURCHENAL J, et al. Clinical results of treatment with E.coli L-asparaginase in adults with leukemia, lymphoma, and solid tumors. Cancer 1970 Feb; 25(2):279-305
10. TALLAL L, TAN C, OETTGEN H, et al. E.coli L-asparaginase in the treatment of leukemia and solid tumors in 131 children. Cancer 1970 Feb; 25(2):306-320
11. WHITECAR JP, BODEY GP, HARRIS JE, et al. L-asparaginase (current concepts). N Engl J Med 1970 Mar 26; 282(13): 732-734
12. MARAL R, GUYONNET JC, JULOU L, et al. Studies on the immunosuppressive activity of L-

- asparaginase. *Recent Results Cancer Res* 1970; 33:160-169
13. HO DHW, CARTER CJK, FREI E III. Clinical pharmacologic studies of L-asparaginase. *Clin Pharmacol Ther* 1970 May-Jun; 11(3):408-417
 14. ADAMSON RH, FABRO S, HAHN MA, et al. Evaluation of the embryotoxic activity of L-asparaginase. *Arch Intern Pharmacodyn* 1970; 186:310-320
 15. HOLLAND JF, GLIDEWELL O, OHNUMA T. Clinical and laboratory studies with E.coli asparaginase. *Colloques Internationaux C.N.R.S. 197, Symposium International sur la L-asparaginase. Paris 28-29-30 Novembre 1970*; 267-271
 16. BERNARD J, BOIRON M, JACQUILLAT CL, et al. L-asparaginase in acute leukemia - A study of 300 cases. *Colloques Internationaux C.N.R.S. 197, Symposium International sur la L-asparaginase. Paris 28-29-30 Novembre 1970*; 281-285
 17. PRATT CB, CHOI SI, HOLTON CP. Low-dosage asparaginase treatment of childhood acute lymphocytic leukemia. *Am J Dis Child* 1971 May; 121:406-409
 18. CAPIZZI RL, BERTINO JR, SKEEL RT, et al. L-asparaginase: clinical, biochemical, pharmacological and immunological studies. *Ann Intern Med* 1971; 74: 893-901
 19. JAFFE N, TRAGGIS D, DAS L, et al. Comparison of daily and twice-weekly schedule of L-asparaginase in childhood leukemia. *Pediatrics* 1971 Apr; 49(4): 590-595
 20. ORTEGA JA, FINKLESTEIN JZ, ERTEL I, et al. Effective combination treatment of advanced acute lymphocytic leukemia with cytosine arabinoside (NSC-63878) and L-asparaginase (NSC-109229). *Cancer Chemother Rep* 1972 Jun; (Pt 1) 56(3):363-368
 21. SHAPIRO AD, CLARKE SL, CHRISTIAN JM, ODOM LF, HATHAWAY WE. Thrombosis in children receiving L-asparaginase. Determining patients at risk. *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1993 15(4):400-405
 22. CETIN M, YETGIN S, KARA A, TUNCER AM, GUNAY M, GUMRUK F, GURGEY, A. Hyperglycemia, ketoacidosis and other complications of L-asparaginase in children with acute Lymphoblastic leukemia. *J. Med.* 1994 25(3-4):219-229
 23. MITCHELL LG, SUTOR AH, ANDREW M. Hemostasis in childhood acute lymphoblastic leukemia; coagulopathy induced by disease and treatment. *Semin. Thromb. Hemost.* 1995 21(4):390-401
 24. PARSONS SK, SKAPEK SX, KUHLMAN C, GELBER RD, NEUFELD EJ, BRUNZELL JD, SALLAN SE, RIFAI N. Asparaginase-associated lipid abnormalities in children with acute Lymphoblastic leukemia (ALL). *Proc. Annu. Meet. Soc. Clin. Oncol.* 1995 14:A1037
 25. KEUNG YK, RIZK R, WU XY, COBOS E. Drug-induced hypertriglyceridemia with and without pancreatitis. *South. Med. J.* 1999 92:912-914
 26. DOLOY A, ROY S, DJOUSSA KAMBOU S, LEGRAND F, BRION F, RIEUTORD A. The use of sodium benzoate in a ten-fold overdose of asparaginase. *Paediatr. Perinat. Drug Ther.* 2002 5(2):59-64