

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

Pr<sup>r</sup>ASPARLAS®

Calaspargase pégol pour injection  
Concentré de solution pour perfusion intraveineuse  
3 750 unités/5 mL (750 unités/mL)

Norme reconnue

Agent antinéoplasique

SERVIER CANADA INC.  
3224, avenue Jean-Béraud, bureau 270  
Laval (Québec) H7T 2S4 Canada  
[www.servier.ca](http://www.servier.ca)

Date d'approbation initiale :  
8 novembre, 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 268282

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

Non applicable

## TABLE DES MATIÈRES

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

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE</b> .....	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES</b> .....	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ</b> .....	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS</b> .....	<b>4</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION</b> .....	<b>4</b>
4.1 Considérations posologiques .....	4
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration .....	7
<b>5 SURDOSAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE</b> .....	<b>7</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> .....	<b>8</b>
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	13
7.1.3 Enfants .....	13
7.1.4 Personnes âgées.....	13
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES</b> .....	<b>13</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques .....	15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants .....	19
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques .....	19
8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants	21
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives .....	21
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché .....	21

<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>21</b>
9.4	Interactions médicament-médicament .....	21
9.5	Interactions médicament-aliment .....	23
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	23
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>24</b>
10.1	Mode d'action .....	24
10.2	Pharmacodynamie .....	24
10.3	Pharmacocinétique .....	24
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>26</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>26</b>
<b>PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES.....</b>		<b>27</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>27</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>28</b>
14.1	Essais cliniques par indication .....	28
14.3	Immunogénicité .....	29
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>29</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....</b>	<b>29</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>		<b>Erreur ! Signet non défini.</b>

## **PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

### **1 INDICATIONS**

ASPARLAS® (calaspargase pégol pour injection) est indiqué :

- comme élément d'un schéma de polychimiothérapie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et les jeunes adultes âgés de 1 à 21 ans.

#### **1.1 Enfants**

Enfants (de 1 à < 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ASPARLAS ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 an ou plus dans le cadre d'essais cliniques ayant porté sur le médicament (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)). Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans ce groupe d'âge (voir [1 INDICATIONS](#)).

#### **1.2 Personnes âgées**

Personnes âgées (> 65 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; aucune indication d'utilisation chez les personnes âgées n'a été autorisée par Santé Canada.

### **2 CONTRE-INDICATIONS**

ASPARLAS est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Réactions d'hypersensibilité graves ou réactions anaphylactiques à la substance active (y compris à la L-asparaginase pégylée) ou à l'un des excipients (voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#));
- Antécédents de thrombose grave durant un traitement antérieur par la L-asparaginase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombose/coagulopathie](#));
- Antécédents de pancréatite grave durant un traitement antérieur par la L-asparaginase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite](#));
- Antécédents d'hémorragies graves durant un traitement antérieur par la L-asparaginase (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombose/coagulopathie](#));
- Insuffisance hépatique grave (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et dysfonctionnement hépatique](#)).

### **4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

#### **4.1 Considérations posologiques**

- ASPARLAS s'utilise avec d'autres agents antinéoplasiques dans le cadre de protocoles de chimiothérapie d'association. ASPARLAS n'est pas un médicament de remplacement bioéquivalent à la pegaspargase (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie, l'administration d'ASPARLAS à la même dose et à la même fréquence que celles appliquées à la pegaspargase peut amplifier les effets toxiques en raison de la plus longue demi-vie du calaspargase pégol (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); [14 ESSAIS](#)

[CLINIQUES](#)).

- ASPARLAS doit uniquement être administré par perfusion intraveineuse (voir [4.4 Administration](#)).

Prémédication : Administrer une prémédication composée d'acétaminophène, d'un antihistaminique anti-H1 (comme la diphenhydramine) et d'un antihistaminique anti-H2 (comme la famotidine), de 30 à 60 minutes avant l'administration d'ASPARLAS, afin de diminuer le risque de réaction à la perfusion ou de réaction d'hypersensibilité et la gravité de telles réactions. La prémédication par un corticostéroïde peut également être envisagée.

#### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

La posologie recommandée d'ASPARLAS est de 2500 unités/m<sup>2</sup> administrées par perfusion intraveineuse, les doses étant espacées de 21 jours au minimum.

Une surveillance thérapeutique du médicament peut être envisagée, conformément aux lignes directrices de l'établissement, afin d'évaluer l'inactivation silencieuse de l'asparaginase. Si une prémédication est administrée, la surveillance thérapeutique peut être exercée selon les lignes directrices de l'établissement ou en fonction de l'activité de l'asparaginase avant l'administration de la dose subséquente d'ASPARLAS. Si le degré d'activité de l'asparaginase n'atteint pas les valeurs cibles, il pourrait être possible de recourir à une autre préparation d'asparaginase voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Résistance/inactivation silencieuse](#)).

Au moins toutes les semaines, exercer une surveillance des patients, notamment en réalisant un dosage de la bilirubine, des taux de transaminases et du glucose de même qu'un examen clinique, jusqu'au rétablissement à la suite du cycle de traitement (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)). En cas de survenue d'un effet indésirable, il faut modifier le traitement en conséquence conformément au [Tableau 1](#).

**Tableau 1 – Modifications posologiques recommandées pour ASPARLAS**

Effet indésirable	Gravité*	Action
Réaction à la perfusion ou réaction d'hypersensibilité ( <a href="#">voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité</a> )	Grade 1	<ul style="list-style-type: none"><li>• Réduire de 50 % le débit de perfusion</li></ul>
	Grade 2	<ul style="list-style-type: none"><li>• Interrompre la perfusion d'ASPARLAS</li><li>• Traiter les symptômes</li><li>• Après la disparition des symptômes, reprendre la perfusion et réduire de 50 % le débit de perfusion</li></ul>
	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"><li>• Cesser le traitement par ASPARLAS définitivement</li></ul>

Effet indésirable	Gravité*	Action
Thrombose (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombose/coagulopathie</a> )	Thrombose veineuse profonde sans complications	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par ASPARLAS</li> <li>• Administrer un traitement antithrombotique approprié</li> <li>• Après la disparition des symptômes, envisager la reprise du traitement par ASPARLAS, tout en poursuivant le traitement antithrombotique</li> </ul>
	Thrombose grave ou potentiellement mortelle	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cesser le traitement par ASPARLAS définitivement</li> <li>• Administrer un traitement antithrombotique approprié</li> </ul>
Pancréatite (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatite</a> )	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par ASPARLAS en cas d'élévation du taux de lipase ou d'amylase (&gt; 3 fois la limite supérieure de la normale) jusqu'à la stabilisation ou la diminution des taux de ces enzymes</li> <li>• Cesser le traitement par ASPARLAS définitivement en cas de pancréatite clinique avérée</li> </ul>
Hémorragie (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Thrombose/coagulopathie</a> )	Grade 3 ou 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par ASPARLAS</li> <li>• Rechercher une coagulopathie et, s'il y a lieu, envisager un traitement de remplacement par un facteur de la coagulation</li> <li>• Reprendre le traitement par ASPARLAS à la prochaine dose prévue si l'hémorragie a été contrôlée</li> </ul>
Hépatotoxicité (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatotoxicité et dysfonctionnement hépatique</a> )	Taux de bilirubine totale de plus de 3 fois la limite supérieure de la normale et d'au plus 10 fois la limite supérieure de la normale	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrompre le traitement par ASPARLAS jusqu'à ce que le taux de bilirubine totale soit revenu à une valeur <math>\leq 1,5</math> fois la limite supérieure de la normale</li> </ul>

Effet indésirable	Gravité*	Action
	Taux de bilirubine totale de plus de 10 fois la limite supérieure de la normale	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cesser le traitement par ASPARLAS et ne pas rattraper les doses omises</li> </ul>

\* Les grades ont été établis selon le système d'évaluation du National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE).

Grade 1 = léger, grade 2 = modéré, grade 3 = grave, grade 4 = potentiellement mortel

#### 4.4 Administration

- ASPARLAS est une solution limpide et incolore sans agent de conservation. Avant l'administration, vérifier à l'œil nu si les produits à administration parentérale contiennent des particules, ou s'ils sont troubles ou décolorés. Dans l'un des trois cas, jeter la fiole. Ne pas administrer ASPARLAS si la fiole a été agitée ou brassée vigoureusement, si elle a été congelée ou si elle a été laissée à la température ambiante pendant plus de 48 heures (voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT](#)).
- Diluer la solution d'ASPARLAS dans 100 mL de solution de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % avant de l'administrer par perfusion intraveineuse d'une durée de 1 à 2 heures dans une perfusion déjà en cours.
- Après dilution, administrer immédiatement la solution par la tubulure d'une perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % ou de dextrose à 5 % en cours.
- Administrer la dose par voie intraveineuse pendant une période de 1 à 2 heures.
- Ne pas administrer d'autres médicaments par la même tubulure de perfusion intraveineuse durant l'administration d'ASPARLAS.
- La solution diluée peut être conservée à la température ambiante (15 à 25 °C) pendant au maximum 4 heures ou au réfrigérateur (2 à 8 °C) pendant au maximum 24 heures.
- Protéger de la lumière.
- Ne pas agiter ni congeler.

#### 5 SURDOSAGE

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 2 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion	Concentré de solution	Phosphate monobasique de sodium, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, chlorure de

intraveineuse	pour perfusion/ 3750 unités/5 mL (750 unités/mL)	sodium, eau pour injection
---------------	--	----------------------------

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

ASPARLAS doit être prescrit et administré par des médecins et des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation de produits antinéoplasiques. ASPARLAS 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.

ASPARLAS n'est pas un médicament de remplacement bioéquivalent à la pegaspargase (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie, l'administration d'ASPARLAS à la même dose et à la même fréquence que celles appliquées à la pegaspargase peut amplifier les effets toxiques en raison de la plus longue demi-vie du calaspargase pégol (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#); [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

### Carcinogénèse et mutagenèse

ASPARLAS n'a fait l'objet d'aucune étude sur la carcinogénèse et la mutagenèse.

### Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule ou de l'utilisation de machines potentiellement dangereuses.

### Troubles endocriniens

#### *Intolérance au glucose*

Des altérations de la fonction endocrine du pancréas sont fréquemment observées chez les patients recevant des préparations d'asparaginase et se manifestent principalement par des anomalies du métabolisme du glucose. Une acidocétose diabétique et une hyperglycémie hyperosmolaire ont toutes deux été rapportées et répondent généralement à l'administration d'insuline exogène.

Une intolérance au glucose peut survenir chez les patients recevant des préparations d'asparaginase. Une intolérance au glucose est parfois irréversible. L'inhibition de la production d'insuline peut mener à une hyperglycémie clinique, laquelle exige une insulinothérapie chez 2 ou 3 % des patients traités par des préparations d'asparaginase. Par conséquent, il faut surveiller les patients afin de détecter une hyperglycémie, de même que les signes et symptômes d'une hyperglycémie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#)).

### Hématologique

#### *Thrombose/coagulopathie*

Des accidents thrombotiques graves, y compris une thrombose du sinus sagittal, ont été signalés dans les essais cliniques sur ASPARLAS à une fréquence de 9 à 12 %. Mettre fin au traitement par ASPARLAS chez les patients qui subissent des accidents thrombotiques graves (voir [4 POSOLOGIE ET](#)

## [ADMINISTRATION; 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des hémorragies associées à une hausse du temps de prothrombine (ou temps de Quick) ou du temps de céphaline et à une hypofibrinogénémie ont été signalées chez des patients recevant ASPARLAS (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Afin de pouvoir déceler les signes et symptômes d'hémorragie, mesurer les paramètres de la coagulation, soit le temps de prothrombine (ou temps de Quick), le temps de céphaline et le taux de fibrinogène. Envisager un traitement de remplacement approprié chez les patients présentant une coagulopathie sévère ou symptomatique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients recevant des préparations d'asparaginase 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 des systèmes procoagulant et anticoagulant. En cas de baisse marquée du taux de fibrinogène ou de déficit en antithrombine III (ATIII), un traitement de remplacement est à envisager.

### **Immunitaire**

#### ***Hypersensibilité***

Des réactions d'hypersensibilité à ASPARLAS, telles qu'une anaphylaxie potentiellement mortelle et des réactions allergiques graves, peuvent survenir chez les patients recevant ASPARLAS.

Des réactions d'hypersensibilité de grades 3 et 4, dont l'anaphylaxie, ont été signalées à une fréquence de 7 à 21 % durant les essais cliniques sur ASPARLAS (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Les réactions d'hypersensibilité observées avec d'autres préparations d'asparaginase comprennent les suivantes : œdème de Quincke, œdème des lèvres, œdème des yeux, érythème, diminution de la tension artérielle, bronchospasme, dyspnée, prurit et éruption cutanée (rash) (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Il faut administrer une prémédication aux patients de 30 à 60 minutes avant l'administration d'ASPARLAS (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). En raison du risque de réactions allergiques graves (p. ex. réaction anaphylactique potentiellement mortelle), administrer ASPARLAS dans des installations cliniques dotées du matériel de réanimation approprié et des agents nécessaires au traitement de l'anaphylaxie (p. ex. épinéphrine, oxygène, stéroïdes intraveineux, antihistaminiques) (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)) et garder les patients en observation pendant l'heure qui suit l'administration. Cesser le traitement par ASPARLAS chez les patients qui ont des réactions d'hypersensibilité graves (voir [2 CONTRE-INDICATIONS; 8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

#### ***Résistance/inactivation silencieuse***

Une surveillance thérapeutique du médicament peut être envisagée afin d'évaluer l'inactivation silencieuse de l'asparaginase. Une faible activité de la L-asparaginase peut s'accompagner de l'apparition d'anticorps anti-L-asparaginase. Dans de tels cas, le remplacement par une autre préparation de L-asparaginase est à envisager.

#### ***Infections***

Des infections graves, y compris des cas de sepsis mortel, ont été recensées durant les essais cliniques ayant porté sur l'emploi d'ASPARLAS dans le cadre de schémas de polychimiothérapie destinés au traitement de la LAL. L'immunisation simultanée par des vaccins vivants accroît le risque d'infections graves (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Il importe de surveiller étroitement la numération globulaire dans le sang périphérique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance](#)

[et tests de laboratoire](#)).

## **Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique**

### ***Pancréatite***

Des cas de pancréatite ont été signalés dans les essais cliniques sur ASPARLAS à une fréquence de 12 à 16 % (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Une pancréatite a été signalée en tant qu'effet indésirable chez des patients recevant des préparations d'asparaginase, 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 ASPARLAS. Par conséquent, des examens appropriés doivent être effectués. Le processus pathogène exact étant inconnu, seules des mesures de soutien peuvent être recommandées conformément aux pratiques cliniques locales. Des perturbations de la fonction pancréatique exocrine peuvent entraîner une diarrhée.

Des cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante associés à d'autres préparations d'asparaginase ont été signalés. Les taux sanguins et urinaires de glucose et de triglycérides doivent être surveillés au cours du traitement par des préparations d'asparaginase, car ils peuvent augmenter.

Il faut informer les patients des signes et symptômes d'une pancréatite qui, si elle n'est pas traitée, pourrait être mortelle.

Les taux sériques d'amylase et/ou de lipase doivent être mesurés pour permettre la détection des premiers signes d'inflammation du pancréas. Si une pancréatite clinique est soupçonnée, cesser le traitement par ASPARLAS; si une pancréatite est confirmée, ne pas reprendre le traitement par ASPARLAS (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

### ***Hépatotoxicité et dysfonctionnement hépatique***

Un traitement d'association comprenant des préparations d'asparaginase peut provoquer une hépatotoxicité grave. La prudence s'impose si des préparations d'asparaginase sont associées à d'autres substances hépatotoxiques, surtout en cas d'atteinte hépatique préexistante. Il faut alors surveiller l'état des patients pour détecter les signes éventuels d'une insuffisance hépatique. Les préparations d'asparaginase peuvent aggraver une atteinte hépatique existante. C'est pourquoi les préparations d'asparaginase risquent d'amplifier la toxicité des autres médicaments administrés en concomitance, qui sont métabolisés par le foie.

Le risque d'effets hépatiques (tels que l'augmentation de la transaminasémie, la hausse de la bilirubinémie et une hypofibrinogénémie) est plus élevé chez les patients de plus de 18 ans qui reçoivent des préparations d'asparaginase.

Une hépatotoxicité et un dysfonctionnement hépatique, se manifestant entre autres par des élévations des taux de transaminases et de bilirubine (directe et indirecte), et par des baisses des taux d'albumine sérique et de fibrinogène plasmatique, peuvent survenir. Une surveillance appropriée s'impose. Mesurer les taux de bilirubine et de transaminases au moins toutes les semaines, durant les cycles de traitement comprenant ASPARLAS et pendant les 6 semaines qui suivent l'administration de la dernière dose d'ASPARLAS. En cas d'effets toxiques graves sur le foie, cesser le traitement par ASPARLAS et administrer les soins de soutien (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#); [2 CONTRE-INDICATIONS](#); [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

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

### **Maladie veino-occlusive hépatique**

La maladie veino-occlusive hépatique (MVO), également appelée syndrome d'obstruction sinusoidale (SOS), est une maladie rare potentiellement mortelle qui peut causer des lésions au foie. Cette maladie résulte d'une complication liée à certains schémas de chimiothérapie, généralement une chimiothérapie préalable à une greffe. Des manifestations indésirables associées à la MVO hépatique ont été observées après l'administration d'ASPARLAS en association avec une chimiothérapie standard (voir [8.5 Effets indésirables observés après la mise sur le marché](#)).

Les signes et symptômes de la MVO hépatique sont notamment une prise de poids rapide, une rétention liquidienne associée à une ascite, une hépatomégalie et une hausse rapide du taux de bilirubine. La reconnaissance des facteurs de risque (p. ex. une maladie hépatique préexistante ou des antécédents de MVO) est essentielle pour prévenir la MVO. Les patients atteints de cette affection doivent être traités conformément aux pratiques médicales habituelles.

### **Surveillance et tests de laboratoire**

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité. 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.

Une faible activité de la L-asparaginase peut s'accompagner de l'apparition d'anticorps anti-L-asparaginase. Dans de tels cas, le remplacement par une autre préparation de L-asparaginase est à envisager.

La diminution du nombre de lymphoblastes circulants est souvent très marquée au cours d'un traitement par un asparaginase, et une numération leucocytaire normale ou insuffisante est souvent observée dans les premiers jours suivant le début du traitement. La numération globulaire dans le sang périphérique ainsi que la moelle osseuse du patient doivent être surveillées de près afin de suivre l'évolution de l'effet thérapeutique.

Une anaphylaxie et des réactions allergiques graves peuvent survenir. Il convient de surveiller l'état des patients pendant une heure après l'administration du médicament et disposer du matériel de réanimation approprié et des agents nécessaires au traitement de l'anaphylaxie (p. ex. épinéphrine, oxygène, corticostéroïdes intraveineux, antihistaminiques).

Les paramètres de la coagulation doivent être évalués au début du traitement et périodiquement pendant et après celui-ci, en particulier si le médicament est utilisé en concomitance avec d'autres agents coagulants/anticoagulants tels que le méthotrexate, la daunorubicine, des corticostéroïdes, l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Il importe d'évaluer la fonction hépatique, notamment par un dosage des taux d'AST, d'ALT, d'ALP, de bilirubine (directe et indirecte) et d'albumine sérique, car ASPARLAS 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.

Les taux sanguins et urinaires de glucose doivent être surveillés au cours du traitement par ASPARLAS, car ils peuvent augmenter.

ASPARLAS peut provoquer des effets toxiques sur le système nerveux central. Par conséquent, il faut surveiller l'apparition de signes de dysfonctionnement du système nerveux central, notamment des convulsions, une somnolence et de la confusion chez le patient.

Il convient de surveiller étroitement le taux d'acide urique du patient, en particulier pendant le traitement d'induction, car les préparations d'asparaginase peuvent provoquer une néphropathie urique liée au syndrome de lyse tumorale.

## **Neurologique**

### ***Effets toxiques sur le système nerveux central***

Un traitement d'association comprenant la prise d'ASPARLAS peut provoquer des effets toxiques sur le système nerveux central. ASPARLAS 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 ASPARLAS 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](#)).

Des cas d'encéphalopathie et de syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible ont été observés durant un essai clinique ayant porté sur l'emploi d'ASPARLAS dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie destiné au traitement de la LAL.

## **Rénal**

Une baisse du nombre de lymphoblastes et de leucocytes circulants peut être associée à une élévation marquée du taux sérique d'acide urique chez les patients qui reçoivent des préparations d'asparaginase. Une néphropathie urique peut apparaître. Surveiller de près les taux d'acide urique du patient (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 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 d'ASPARLAS sur la fertilité.

- **Risque tératogène**

ASPARLAS peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir [7.1 Populations particulières, Femmes enceintes](#)).

### Test de grossesse

Il est recommandé d'effectuer un test de grossesse chez les femmes aptes à procréer avant le début du traitement par ASPARLAS.

### Contraception

Il faut aviser les femmes aptes à procréer d'utiliser une méthode contraceptive non hormonale efficace pendant le traitement par ASPARLAS et pendant au moins les 3 mois qui suivent la dernière dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

D'après les études publiées sur la L-asparaginase chez des animaux gravides, ASPARLAS peut causer du tort au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Il n'y a pas de données sur l'utilisation d'ASPARLAS chez les femmes enceintes qui permettraient de déterminer si ce médicament est associé à un risque d'anomalies congénitales graves, de fausse couche, ou d'issue défavorable pour la mère ou le fœtus. Dans les études de reproduction animale, l'administration intraveineuse de calaspargase pégol à des rates gravides durant l'organogenèse à des doses de 0,2 à 1 fois la dose maximale recommandée chez l'humain n'a pas eu d'effets défavorables sur le développement. Cependant, des comptes rendus publiés d'études réalisées chez des lapines gravides laissent penser qu'une déplétion en asparagine pourrait nuire à la progéniture de celles-ci. Il faut avertir les femmes enceintes du risque possible pour le fœtus.

### 7.1.2 Allaitement

Il n'existe aucune donnée sur la présence de calaspargase pégol dans le lait maternel humain, sur les effets du médicament sur le nourrisson ni sur la lactation. Étant donné le risque d'effets indésirables chez le nourrisson, il faut avertir les femmes de ne pas allaiter durant le traitement par ASPARLAS et pendant les 3 mois qui suivent l'administration de la dernière dose.

### 7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'ASPARLAS ont été évaluées chez les enfants âgés de 1 an ou plus dans le cadre d'essais cliniques ayant porté sur le médicament (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)). Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans ce groupe d'âge (voir [1 INDICATIONS](#)).

### 7.1.4 Personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée à ce sujet; aucune indication d'utilisation chez les personnes âgées n'a été autorisée par Santé Canada.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité d'ASPARLAS a été évaluée dans le cadre de deux essais cliniques multicentriques menés avec répartition aléatoire et agent de comparaison chez des enfants et de jeunes adultes atteints d'une LAL nouvellement diagnostiquée.

#### Étude DFCI 11-001

L'innocuité d'ASPARLAS a été évaluée durant l'étude DFCI 11-001, un essai clinique multicentrique mené en mode ouvert, avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif chez 237 enfants et adolescents âgés de 1 à 21 ans atteints d'une LAL ou d'un lymphome lymphoblastique nouvellement diagnostiqué qui ont reçu ASPARLAS à raison de 2500 unités internationales (UI)/m<sup>2</sup> (n = 118) ou la pegaspargase à raison de 2500 UI/m<sup>2</sup> (n = 119) dans le cadre d'un traitement de fond du DFCI (Dana Farber Cancer Institute) ALL Consortium. L'âge médian au moment de l'inscription était de 5 ans (min.-max. : 1-20 ans), et la plupart des patients étaient âgés de moins de 10 ans. La majorité des patients étaient de sexe masculin (62 %) et de race blanche (71 %). La plupart des patients étaient considérés comme étant exposés à un risque standard (RS, 59 %) et présentaient une LAL à lymphocytes B (87 %).

Le nombre médian de doses administrées durant l'étude a été de 11 (doses administrées toutes les 3 semaines) pour ASPARLAS et de 16 (doses administrées toutes les 2 semaines) pour la pegaspargase. La durée médiane de l'exposition a été de 8 mois pour ASPARLAS et pour la pegaspargase.

Les manifestations indésirables survenues en cours de traitement (MIST) les plus souvent observées dans le groupe sous ASPARLAS (chez  $\geq 20$  % des patients) ont été les suivantes : hypoalbuminémie, alanine aminotransférase (ALT) augmentée, aspartate aminotransférase (AST) augmentée, bilirubine sanguine augmentée, hypokaliémie, neutropénie fébrile, hyperglycémie, hypoglycémie, hypertriglycéridémie, stomatite, bilirubine conjuguée augmentée, fibrinogène sanguin diminué et hyponatrémie.

Des MIST graves ont été recensées chez 24,6 % et 23,5 % des patients traités par ASPARLAS et la pegaspargase, respectivement. Les MIST graves les plus fréquemment observées dans le groupe sous ASPARLAS (chez  $\geq 2$  % des patients) ont été les suivantes : pancréatite (5,9 %), lipase augmentée (4,2 %), sepsis (2,5 %), hyperglycémie (2,5 %), ALT augmentée (2,5 %), bilirubine sanguine augmentée (2,5 %), AST augmentée (2,5 %) et colite neutropénique (2,5 %).

Une MIST grave d'issue mortelle a été relevée (syndrome de défaillance multiviscérale dans un cas de pancréatite associée à un pseudokyste pancréatique).

Au total, 33 patients (28 %) ont présenté des MIST ayant mené à l'abandon du traitement par ASPARLAS. Les manifestations les plus fréquentes, survenues chez au moins 2 patients, ont été l'hypersensibilité (8,5 %), la lipase augmentée (6,8 %), la pancréatite (5,9 %), l'hypersensibilité médicamenteuse (5,1 %), l'amylase augmentée (4,2 %), la réaction anaphylactique (1,7 %) et la stomatite (1,7 %).

En tout, 21 patients (17,8 %) traités par ASPARLAS sont passés à un traitement de remplacement par l'asparaginase dérivée d'*Erwinia* (19 en raison d'une hypersensibilité médicamenteuse ou d'une hypersensibilité et 2 en raison d'une inactivation silencieuse).

#### Étude AALL07P4

L'innocuité d'ASPARLAS a aussi été évaluée dans le cadre de l'étude AALL07P4, un essai clinique multicentrique mené en mode ouvert, avec répartition aléatoire et agent de comparaison actif chez des patients atteints d'une LAL à précurseurs B, à risque élevé et nouvellement diagnostiquée, qui ont reçu ASPARLAS (calaspargase pégol) à raison de 2500 UI/m<sup>2</sup> (n = 43) ou la pegaspargase à raison de 2500 UI/m<sup>2</sup> (n = 52) comme élément d'un schéma thérapeutique renforcé de BFM (Berlin-Frankfurt-Münster; voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)). Un même nombre de doses d'ASPARLAS et de pegaspargase devait être administré. Le nombre médian de doses administrées durant l'étude a été de 4 pour ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> et de 4,5 pour la pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup>. La durée médiane de l'exposition a été de 7 mois pour ASPARLAS et pour la pegaspargase.

Les MIST les plus souvent observées dans le groupe sous ASPARLAS (chez  $\geq 20$  % des patients) ont été les suivantes : hyperglycémie, bilirubine sanguine augmentée, neutrophiles diminués, neutropénie fébrile, globules blancs diminués, ALT augmentée, numération plaquettaire diminuée, douleur abdominale, temps de céphaline activée allongé, hypokaliémie, neuropathie motrice périphérique, hypoalbuminémie, anémie, réaction anaphylactique, AST augmentée, appétit diminué et lipase augmentée.

Aucune manifestation indésirable grave n'a été définie durant l'étude. Des MIST de grade 3 ou 4 ont été recensées chez 97,7 % et 90,4 % des patients traités par ASPARLAS et la pegaspargase, respectivement.

Les MIST de grade 3 ou 4 les plus fréquentes dans le groupe sous ASPARLAS (chez  $\geq 10$  % des patients) ont été les suivantes : neutrophiles diminués, neutropénie fébrile, hyperglycémie, globules blancs diminués, numération plaquettaire diminuée, ALT augmentée, hypokaliémie, réaction anaphylactique, hypoalbuminémie, anémie, bilirubine sanguine augmentée, AST augmentée, douleur abdominale, lipase augmentée, appétit diminué, hyponatrémie, bactériémie staphylococcique, gamma-glutamyltransférase augmentée, pancréatite, hypotension, stomatite, déshydratation, poids diminué, hypertriglycéridémie et acidose. La mortalité pendant la phase d'induction chez les patients traités par ASPARLAS a été de 2,4 % (1 patient); aucun décès n'est survenu durant la phase d'induction chez les patients traités par la pegaspargase.

Au total, 13 (31,7 %) et 14 (25,9 %) patients ont mis fin à leur traitement dans les groupes sous ASPARLAS et pegaspargase, respectivement. Chez les patients traités par ASPARLAS, les raisons ayant motivé l'abandon du traitement étaient des réactions allergiques généralisées (systémiques) de grade 3 (17,1 %) et de grade 4 (7,3 %); d'autres motifs ont été invoqués chez 3 patients (7,3 %; 2 patients ont souffert d'une pancréatite et 1 patient recevait un traitement dans le cadre d'une autre étude).

En tout, 8 patients (19,5 %) traités par ASPARLAS et 9 patients (16,7 %) traités par la pegaspargase sont passés à un traitement de remplacement par l'asparaginase dérivée d'*Erwinia* en raison d'une réaction allergique généralisée ou d'une réaction allergique localisée et récurrente au médicament à l'étude.

## 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 3 – Effets indésirables observés chez  $\geq 5$  % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement de l'étude DFCI 11-001\***

Classification par discipline médicale – MedDRA Terme préférentiel	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> (tous grades) (N = 118) n (%)	Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> (tous grades) (N = 119) n (%)	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> ( $\geq$ grade 3) (N = 118) n (%)	Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> ( $\geq$ grade 3) (N = 119) n (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie fébrile	40 (33,9)	48 (40,3)	40 (33,9)	48 (40,3)
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Stomatite	30 (25,4)	24 (20,2)	30 (25,4)	24 (20,2)
Pancréatite	14 (11,9)	20 (16,8)	12 (10,2)	14 (11,8)
Colite neutropénique	8 (6,8)	3 (2,5)	8 (6,8)	3 (2,5)
<b>Affections du système immunitaire</b>				
Hypersensibilité	11 (9,3)	7 (5,9)	6 (5,1)	4 (3,4)
Hypersensibilité médicamenteuse	6 (5,1)	7 (5,9)	1 (0,8)	2 (1,7)
<b>Infections et infestations</b>				
Infection staphylococcique	7 (5,9)	4 (3,4)	7 (5,9)	4 (3,4)

<b>Classification par discipline médicale – MedDRA</b> <b>Terme préférentiel</b>	<b>ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> (tous grades) (N = 118)</b> <b>n (%)</b>	<b>Pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup> (tous grades) (N = 119)</b> <b>n (%)</b>	<b>ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 118)</b> <b>n (%)</b>	<b>Pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 119)</b> <b>n (%)</b>
Sepsis	6 (5,1)	6 (5,0)	6 (5,1)	6 (5,0)
<b>Investigations</b>				
Alanine aminotransférase augmentée	93 (78,8)	92 (77,3)	58 (49,2)	72 (60,5)
Aspartate aminotransférase augmentée	63 (53,4)	70 (58,8)	31 (26,3)	36 (30,3)
Bilirubine sanguine augmentée	54 (45,8)	52 (43,7)	21 (17,8)	21 (17,6)
Bilirubine conjuguée augmentée	26 (22,0)	38 (31,9)	10 (8,5)	16 (13,4)
Fibrinogène sanguin diminué	26 (22,0)	32 (26,9)	15 (12,7)	21 (17,6)
Amylase augmentée	21 (17,8)	22 (18,5)	13 (11,0)	15 (12,6)
Lipase augmentée	20 (16,9)	29 (24,4)	18 (15,3)	25 (21,0)
Temps de céphaline activée allongé	14 (11,9)	18 (15,1)	7 (5,9)	8 (6,7)
Rapport normalisé international augmenté	14 (11,9)	7 (5,9)	4 (3,4)	1 (0,8)
Phosphatase alcaline sanguine augmentée	10 (8,5)	8 (6,7)	4 (3,4)	1 (0,8)
Hémoculture positive	6 (5,1)	6 (5,0)	6 (5,1)	6 (5,0)
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hypoalbuminémie	96 (81,4)	98 (82,4)	32 (27,1)	33 (27,7)
Hypokaliémie	54 (45,8)	47 (39,5)	51 (43,2)	43 (36,1)
Hyperglycémie	40 (33,9)	34 (28,6)	28 (23,7)	29 (24,4)
Hypoglycémie	36 (30,5)	43 (36,1)	8 (6,8)	14 (11,8)
Hypertriglycéridémie	33 (28,0)	43 (36,1)	25 (21,2)	36 (30,3)
Hyponatrémie	26 (22,0)	27 (22,7)	23 (19,5)	23 (19,3)
Hyperkaliémie	9 (7,6)	19 (16,0)	1 (0,8)	2 (1,7)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Convulsion	6 (5,1)	2 (1,7)	0	1 (0,8)
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypertension	6 (5,1)	14 (11,8)	4 (3,4)	7 (5,9)

\* Les effets indésirables correspondent aux manifestations indésirables survenues en cours de traitement qui ont été observées lors de l'administration d'ASPARLAS dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie, sans égard au lien de causalité.

**Tableau 4 – Effets indésirables observés chez ≥ 5 % des patients de l'un ou l'autre des groupes de traitement\* de l'étude AALL07P4**

Classification par discipline médicale – MedDRA Terme préférentiel	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> (tous grades) (N = 43) n (%)	Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> (tous grades) (N = 52) n (%)	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 43) n (%)	Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 52) n (%)
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>				
Neutropénie fébrile	24 (55,8)	22 (42,3)	24 (55,8)	22 (42,3)
Anémie	11 (25,6)	14 (26,9)	11 (25,6)	14 (26,9)
<b>Affections gastro-intestinales</b>				
Douleur abdominale	14 (32,6)	6 (11,5)	9 (20,9)	6 (11,5)
Pancréatite	8 (18,6)	4 (7,7)	7 (16,3)	3 (5,8)
Stomatite	6 (14,0)	6 (11,5)	6 (14,0)	6 (11,5)
Vomissements	5 (11,6)	6 (11,5)	4 (9,3)	5 (9,6)
Diarrhée	3 (7,0)	2 (3,8)	3 (7,0)	2 (3,8)
Nausées	3 (7,0)	2 (3,8)	3 (7,0)	2 (3,8)
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>				
Pyrexie	4 (9,3)	4 (7,7)	3 (7,0)	1 (1,9)
<b>Affections du système immunitaire</b>				
Réaction anaphylactique	11 (25,6)	10 (19,2)	11 (25,6)	10 (19,2)
<b>Infections et infestations</b>				
Bactériémie staphylococcique	8 (18,6)	1 (1,9)	8 (18,6)	1 (1,9)
Cellulite	4 (9,3)	1 (1,9)	4 (9,3)	1 (1,9)
Bactériémie	3 (7,0)	2 (3,8)	3 (7,0)	2 (3,8)
<b>Investigations</b>				
Bilirubine sanguine augmentée	27 (62,8)	26 (50,0)	10 (23,3)	6 (11,5)
Neutrophiles diminués	24 (55,8)	27 (51,9)	24 (55,8)	27 (51,9)
Globules blancs diminués	16 (37,2)	15 (28,8)	16 (37,2)	15 (28,8)
Alanine aminotransférase augmentée	15 (34,9)	20 (38,5)	14 (32,6)	19 (36,5)
Numération plaquettaire diminuée	15 (34,9)	13 (25,0)	15 (34,9)	13 (25,0)
Temps de céphaline activée allongé	13 (30,2)	10 (19,2)	3 (7,0)	2 (3,8)

<b>Classification par discipline médicale – MedDRA</b> <b>Terme préférentiel</b>	<b>ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> (tous grades) (N = 43)</b> <b>n (%)</b>	<b>Pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup> (tous grades) (N = 52)</b> <b>n (%)</b>	<b>ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 43)</b> <b>n (%)</b>	<b>Pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 52)</b> <b>n (%)</b>
Aspartate aminotransférase augmentée	10 (23,3)	11 (21,2)	9 (20,9)	11 (21,2)
Lipase augmentée	10 (23,3)	5 (9,6)	9 (20,9)	5 (9,6)
Gamma-glutamyltransférase augmentée	7 (16,3)	4 (7,7)	7 (16,3)	4 (7,7)
Rapport normalisé international augmenté	7 (16,3)	5 (9,6)	3 (7,0)	0
Poids diminué	7 (16,3)	1 (1,9)	6 (14,0)	1 (1,9)
Fibrinogène sanguin diminué	6 (14,0)	3 (5,8)	4 (9,3)	2 (3,8)
Amylase augmentée	4 (9,3)	3 (5,8)	2 (4,7)	3 (5,8)
Cholestérol sanguin augmenté	4 (9,3)	5 (9,6)	2 (4,7)	3 (5,8)
Numération des lymphocytes diminuée	4 (9,3)	0	4 (9,3)	0
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>				
Hyperglycémie	34 (79,1)	26 (50,0)	16 (37,2)	9 (17,3)
Hypoalbuminémie	12 (27,9)	3 (5,8)	11 (25,6)	2 (3,8)
Hypokaliémie	12 (27,9)	6 (11,5)	12 (27,9)	6 (11,5)
Appétit diminué	10 (23,3)	4 (7,7)	9 (20,9)	4 (7,7)
Hyponatrémie	8 (18,6)	7 (13,5)	8 (18,6)	7 (13,5)
Hypertriglycémie	7 (16,3)	6 (11,5)	5 (11,6)	5 (9,6)
Déshydratation	6 (14,0)	5 (9,6)	6 (14,0)	5 (9,6)
Acidose	5 (11,6)	1 (1,9)	5 (11,6)	1 (1,9)
Hypophosphatémie	3 (7,0)	2 (3,8)	3 (7,0)	2 (3,8)
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>				
Extrémités douloureuses	4 (9,3)	3 (5,8)	4 (9,3)	2 (3,8)
Dorsalgie	3 (7,0)	1 (1,9)	2 (4,7)	1 (1,9)
<b>Affections du système nerveux</b>				
Neuropathie motrice périphérique	12 (27,9)	10 (19,2)	4 (9,3)	6 (11,5)
Neuropathie périphérique sensitive	8 (18,6)	5 (9,6)	4 (9,3)	2 (3,8)
Céphalée	5 (11,6)	4 (7,7)	4 (9,3)	4 (7,7)

Classification par discipline médicale – MedDRA Terme préférentiel	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> (tous grades) (N = 43) n (%)	Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> (tous grades) (N = 52) n (%)	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 43) n (%)	Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> (≥ grade 3) (N = 52) n (%)
Convulsions	4 (9,3)	3 (5,8)	2 (4,7)	1 (1,9)
Encéphalopathie	3 (7,0)	0	3 (7,0)	0
Syncope	3 (7,0)	3 (5,8)	3 (7,0)	3 (5,8)
<b>Affections psychiatriques</b>				
Dépression	3 (7,0)	0	2 (4,7)	0
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>				
Toux	3 (7,0)	2 (3,8)	0	1 (1,9)
Hypoxie	3 (7,0)	6 (11,5)	3 (7,0)	5 (9,6)
<b>Affections vasculaires</b>				
Hypotension	6 (14,0)	2 (3,8)	6 (14,0)	0

\* Les effets indésirables correspondent aux manifestations indésirables survenues en cours de traitement qui ont été observées lors de l'administration d'ASPARLAS dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie, sans égard au lien de causalité.

MedDRA version 19.0; NCI CTCAE Version 4.0; UI = unité internationale

### 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

Voir [section 8.2](#).

### 8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Sont décrites ci-après les manifestations indésirables moins courantes (< 5 %) survenues en cours de traitement qui ont été observées lors de l'administration d'ASPARLAS dans le cadre d'un schéma de polychimiothérapie, sans égard au lien de causalité avec le médicament à l'étude, durant les études DFCI-11-001 et AALL07P4.

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : coagulation intravasculaire disséminée

**Affections cardiaques** : bloc auriculoventriculaire complet, arrêt cardiaque, thrombus intracardiaque, dysfonctionnement ventriculaire gauche, tachycardie sinusale

**Affections oculaires** : vision trouble

**Affections gastro-intestinales** : incontinence anale, inflammation anale, ascite, colite, perforation duodénale, entérocolite, iléus, perforation du gros intestin, hémorragie gastro-intestinale basse, malabsorption, œsophagite, douleur buccale, nécrose pancréatique, pneumatose intestinale, proctalgie, hémorragie rectale, occlusion de l'intestin grêle

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fatigue, œdème généralisé, œdème localisé, douleur thoracique non cardiaque, œdème périphérique, douleur

**Affections hépatobiliaires** : cholécystite, cholestase, lésion hépatique induite par une drogue ou un médicament, insuffisance hépatique, hépatite aiguë, hyperbilirubinémie

**Infections et infestations :** infection abdominale, appendicite perforée, bactériémie à *Acinetobacter*, infection bactérienne, infection à *Bacillus*, bactériémie à *Clostridium*, colite à *Clostridium difficile*, infection à *Clostridium difficile*, cryptosporidiose, cystite, cystite à *Escherichia*, infection liée à un dispositif, bactériémie à *Enterobacter*, bactériémie à entérocoque, entérocolite infectieuse, infection à entérocoque, bactériémie à *Escherichia*, infection à *Escherichia*, infection de l'œil, infection fongique, sepsis fongique, herpès, zona, infection, myosite infectieuse, grippe, infection rénale, bactériémie à *Klebsiella*, infection à *Klebsiella*, infection pulmonaire, mastoïdite, endophtalmie mycotique, abcès périrectal, candidose péritonéale, péritonite, pneumonie, pneumonie staphylococcique, infection par le virus respiratoire syncytial, infection fongique de l'appareil respiratoire, infection à rhinovirus, infection à *Scedosporium*, choc septique, candida cutanée, infection cutanée, infection fongique de la rate, syndrome de Lyell, sepsis staphylococcique, candidose systémique, infection des voies aériennes supérieures, infection bactérienne des voies urinaires, infection à *Pseudomonas* des voies urinaires, rhinite virale, infection virale des voies aériennes supérieures, virémie, infection de plaie bactérienne, infection staphylococcique de la plaie

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :** réaction anaphylactique à la transfusion, fracture du fémur, fracture du pied, fracture du pubis, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture de fatigue, fracture du tibia, obstruction de la trachée, lâchage de suture

**Investigations :** hormone antidiurétique sanguine anormale, créatinine sanguine augmentée, créatine phosphokinase augmentée, sodium sanguin anormal, coproculture positive, test fongique positif, test herpès simplex, test de laboratoire, exploration anormale, épreuve de dépistage du virus respiratoire syncytial, test *Staphylococcus* positif, transaminases augmentées

**Troubles du métabolisme et de la nutrition :** alcalose, intolérance au glucose, hypernatrémie, hypocalcémie, hypomagnésémie

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** ostéonécrose, douleur osseuse, faiblesse musculaire, douleur musculosquelettique du thorax, myalgie

**Troubles du système nerveux :** arachnoïdite, ischémie cérébrale, accident cérébrovasculaire, diminution du niveau de conscience, hémorragie intracrânienne, hémiparésie, thrombose des sinus veineux intracrâniens, paralysie du nerf sciatique poplité, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, thrombose du sinus sagittal supérieur, tremblements, paralysie des cordes vocales

**Problèmes de produit :** thrombose dans le dispositif

**Affections psychiatriques :** agitation, anxiété, état confusionnel, insomnie, trouble psychotique

**Affections du rein et des voies urinaires :** insuffisance rénale aiguë, chromaturie, rétention urinaire

**Affections des organes de reproduction et du sein :** ménorragie, douleur pelvienne

**Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** syndrome de détresse respiratoire aiguë, inhalation, dyspnée, épistaxis, épanchement pleural, pneumonite, pneumothorax, œdème pulmonaire, insuffisance respiratoire

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** dermatite acnéiforme, érythème multiforme, prurit, purpura, rash maculopapuleux, ulcère cutané, urticaire

**Affections vasculaires :** thrombose veineuse profonde, embolie, hématome, thrombose de la veine sous-clavière, embolie de la veine cave, thrombose veineuse

### 8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – enfants

Voir la [section 8.3](#).

### 8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

#### Conclusion de l'essai clinique

Voir la [section 8.2](#).

### 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants ont été relevés durant l'utilisation d'ASPARLAS après son homologation. Étant donné que ces effets sont signalés de façon volontaire au sein d'une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

**Hépatique** : maladie veino-occlusive

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.4 Interactions médicament-médicament

Il n'y a pas eu d'étude en bonne et due forme des interactions entre ASPARLAS et d'autres médicaments. Les interactions médicamenteuses suivantes ont été observées avec d'autres préparations d'asparaginase et pourraient survenir dans le cas d'ASPARLAS (voir le [Tableau 5](#)).

- En raison de la baisse des taux de protéines sériques causée par les préparations d'asparaginase (y compris ASPARLAS), la toxicité d'autres médicaments liés aux protéines peut être accrue.

**Tableau 5 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles**

Catégorie de médicaments Dénominations	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Antimétabolites p. ex. méthotrexate, cytarabine	T*	Le méthotrexate et la cytarabine peuvent être à l'origine d'interactions différentes : Si ces substances sont administrées au préalable, l'effet des préparations d'asparaginase peut être amplifié par synergie. Si elles sont administrées ultérieurement, l'effet des préparations d'asparaginase peut être affaibli par antagonisme.  Par ailleurs, en inhibant la synthèse des protéines et la division cellulaire, les préparations d'asparaginase peuvent perturber le mode d'action d'autres substances qui ont besoin de la division	La prudence est de mise.

Catégorie de médicaments Dénominations	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
		cellulaire pour agir, telles que le méthotrexate.	
Glucocorticoïdes  Prednisolone  Dexaméthasone, etc. (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique</a> )	T*	L'emploi concomitant d'ASPARLAS et de glucocorticoïdes peut modifier les paramètres de la coagulation (p. ex. baisse du taux de fibrinogène et déficit en antithrombine III).  ASPARLAS peut entraîner un ralentissement de l'élimination des glucocorticoïdes, ce qui pourrait accroître l'exposition à ces médicaments.  L'asparaginase peut augmenter le risque d'ostéonécrose causée par les glucocorticoïdes chez les enfants de plus de 10 ans; la fréquence de cette ostéonécrose est plus élevée chez les filles.	Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite. Il faut surveiller les paramètres de la coagulation et gérer le risque de saignement et/ou de thrombose.
Agents antinéoplasiques qui sont des substrats des isoenzymes du CYP	T*	ASPARLAS pourrait exercer des effets sur la synthèse des protéines dans le foie et réduire la clairance hépatique, ce qui risque de compromettre ainsi le métabolisme et l'élimination des agents antinéoplasiques qui sont des substrats des isoenzymes du CYP.	La prudence est de mise.
Produits neurotoxiques  p. ex. vincristine, méthotrexate	T*	L'utilisation concomitante de préparations d'asparaginase et de produits neurotoxiques peut causer un dysfonctionnement du système nerveux central (SNC) se manifestant par des convulsions et, moins souvent, par un état confusionnel et de la somnolence (légère altération de la conscience).  Lorsqu'il se manifeste par de l'agitation, une dépression, des hallucinations, de la confusion et de la somnolence, le dysfonctionnement du SNC attribuable à l'asparaginase peut être causé par une hyperammoniémie.	Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite.

Catégorie de médicaments Dénominations	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Agents procoagulants Méthotrexate, daunorubicine Agents anticoagulants p. ex. Coumadin, potassium, héparine, acide acétylsalicylique Dipyridamole Autres médicaments ayant des effets sur la coagulation : anti-inflammatoires non stéroïdiens	T*	ASPARLAS peut faire fluctuer les facteurs de la coagulation. L'emploi concomitant d'ASPARLAS et d'agents anticoagulants peut accroître la propension au saignement et/ou à la thrombose.	La prudence est de mise. Il faut surveiller les paramètres de la coagulation, ajuster la posologie de l'agent procoagulant/anti-coagulant au besoin, et gérer le risque de saignement et/ou de thrombose.
Contraceptifs oraux (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes, Contraception</a> )	T*	ASPARLAS peut réduire la clairance hépatique des contraceptifs oraux. ASPARLAS ne doit pas être administré conjointement avec des contraceptifs oraux.	Les femmes aptes à procréer doivent utiliser une autre méthode contraceptive que les contraceptifs oraux.
Vaccins vivants (voir <a href="#">7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Infections</a> )	T*	L'immunisation simultanée par des vaccins vivants peut accroître le risque d'infections graves attribuables à l'activité immunosuppressive d'ASPARLAS, à la maladie sous-jacente et à l'utilisation d'une chimiothérapie d'association.	La vaccination par des vaccins vivants ne doit donc pas avoir lieu avant que 3 mois se soient écoulés depuis la fin du traitement antileucémique complet.

Légende : T = théorique

\* Interaction observée avec d'autres préparations d'asparaginase.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions entre le médicament et les aliments n'ont pas été établies.

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions entre le médicament et les plantes médicinales n'ont pas été établies.

### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions entre le médicament et les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

## 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### 10.1 Mode d'action

La L-asparaginase est une enzyme qui catalyse la conversion de la L-asparagine, un acide aminé, en acide aspartique et en ammoniac. L'effet pharmacologique du calaspargase pégol consisterait à tuer les cellules leucémiques par déplétion de l'asparagine plasmatique. Les cellules leucémiques avec une expression faible d'asparagine synthétase, sont peu aptes à produire l'asparagine, et dépendent donc d'une source exogène d'asparagine pour leur survie.

### 10.2 Pharmacodynamie

La réponse pharmacodynamique (PD) du calaspargase pégol est liée à une déplétion soutenue de la L-asparagine. Cette réponse a été évaluée par la mesure de la concentration d'asparagine dans le plasma et le liquide céphalorachidien (LCR) au moyen de la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS).

La concentration plasmatique d'asparagine chez les patients (N = 41; 1 à 26 ans) est demeurée sous la limite de quantification de la méthode de dosage pendant plus de 18 jours après l'administration d'une seule dose d'ASPARLAS de 2500 UI/m<sup>2</sup> pendant la phase d'induction de l'étude AALL07P4 (voir [14.1 Essais cliniques par indication](#)). La concentration moyenne d'asparagine dans le LCR a diminué, passant de 0,8 µg/mL (N = 10) avant le traitement à 0,2 µg/mL au jour 4 (N = 37), et est demeurée à 0,2 µg/mL (N = 35) durant 25 jours après l'administration d'une dose unique d'ASPARLAS de 2500 UI/m<sup>2</sup> pendant la phase d'induction.

La relation entre l'exposition et la réponse au calaspargase pégol est encore incertaine. Rien ne permet toutefois d'exclure le lien entre le plus grand nombre d'effets indésirables associés à l'asparaginase dans le groupe traité par ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> et la plus forte exposition générale à l'activité du médicament par rapport à ce qui a été observé dans le groupe traité par la pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup> durant l'étude AALL07P4 (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)), étude au cours de laquelle les deux médicaments ont été administrés à la même dose et à la même fréquence.

### Électrophysiologie cardiaque

L'effet du calaspargase pégol sur l'intervalle QTc après l'administration d'une dose de 2500 UI/m<sup>2</sup> n'a pas été établi avec certitude.

### 10.3 Pharmacocinétique

La pharmacocinétique du calaspargase pégol a été évaluée par la mesure de l'activité de l'asparaginase plasmatique (AAP) au moyen d'une méthode de dosage enzymatique couplé.

La pharmacocinétique de l'activité de l'asparaginase dans le plasma a été caractérisée chez 43 patients (1 à 26 ans) atteints d'une LAL à précurseurs B à risque élevé nouvellement diagnostiquée recevant un traitement de fond à plusieurs agents. Le [Tableau 6](#) résume les paramètres pharmacocinétiques de l'activité de l'asparaginase plasmatique mesurés après l'administration d'une dose unique de 2500 UI/m<sup>2</sup> d'ASPARLAS pendant la phase d'induction.

**Tableau 6 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du calaspargase pégol après l’administration d’une dose unique de 2500 UI/m<sup>2</sup> d’ASPARLAS chez les patients (1 à 26 ans) atteints d’une LAL à précurseurs B à risque élevé nouvellement diagnostiquée de l’étude AALL07P4**

	<b>C<sub>max</sub></b> (UI/mL)	<b>T<sub>max</sub></b> <sup>†</sup> (h)	<b>t<sub>½</sub></b> (jour) <sup>§</sup>	<b>ASC<sub>0-25j</sub></b> (jour·UI/mL)	<b>ASC<sub>0-∞</sub></b> (jour·UI/mL)	<b>CL</b> (L/jour)	<b>Vd</b> (L)
<b>Dose unique, moyenne (CV en %)</b>	1,62 (23,0)	1,17 (1,05, 5,47) <sup>‡</sup>	16,1 (51,9)*	16,9 (23,2)*	25,5 (30,4)*	0,147 (76,1)*	2,96 (84,3)*

Les paramètres sont présentés sous forme de moyennes arithmétiques (CV en %) et fondés sur une analyse non compartimentale des données.

ASC = aire sous la courbe; CL = clairance; C<sub>max</sub> = concentration maximale; CV = coefficient de variation; t<sub>½</sub> = demi-vie; T<sub>max</sub> = temps écoulé avant l’atteinte de la C<sub>max</sub>; Vd = volume de distribution

<sup>†</sup> Le T<sub>max</sub> est observé généralement près de la fin d’une perfusion intraveineuse de calaspargase pégol d’une durée de 1 heure.

<sup>‡</sup> Médiane (10<sup>e</sup>, 90<sup>e</sup> percentiles).

<sup>§</sup> La pharmacocinétique de l’activité de l’asparaginase dans le plasma est non linéaire après l’administration d’ASPARLAS.

\* N = 42 sujets évaluable

Sur le plan pharmacocinétique, les doses de 2500 UI/m<sup>2</sup> d’ASPARLAS et de pegaspargase ont donné lieu à des valeurs comparables pour ce qui est de l’ASC<sub>0-25j</sub> et de la C<sub>max</sub> observées durant la phase d’induction (IC à 90 %; de 80 à 125). Lors de la phase de consolidation, seule la C<sub>max</sub> a été jugée comparable chez les patients traités par ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> et ceux traités par la pegaspargase à la même dose. En ce qui concerne l’ASC<sub>0-inf</sub>, qui devait être le paramètre pharmacocinétique le plus discriminant et refléter la différence de demi-vie entre le calaspargase pégol et la pegaspargase, le degré d’exposition générale a été considérablement plus élevé pour ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> que pour la pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup>, la limite supérieure de l’IC à 90 % du rapport des moyennes géométriques ayant dépassé 125 %, tant dans la phase d’induction que dans la phase de consolidation.

Ces résultats montrent que le calaspargase pégol ne constitue pas un médicament de remplacement bioéquivalent à la pegaspargase. Dans le cadre d’un schéma de polychimiothérapie, l’administration du calaspargase pégol à la même dose et à la même fréquence que celles appliquées à la pegaspargase peut entraîner des expositions plus marquées à l’asparaginase, et ainsi amplifier ses effets toxiques.

### Absorption

Comme le calaspargase pégol est administré par voie intraveineuse, il est attendu que le médicament soit entièrement biodisponible.

### Distribution

À l’issue de l’analyse non compartimentale, le volume de distribution moyen (CV en %) du calaspargase pégol se chiffrait à 2,96 L (84,3 %) après l’administration d’une dose unique de 2500 UI/m<sup>2</sup> d’ASPARLAS durant la phase d’induction. La méthodologie de l’étude AALL07P4 n’a pas permis l’atteinte d’un état d’équilibre.

### Métabolisme

Les voies d’élimination du calaspargase pégol n’ont pas été clairement définies.

### Élimination

À la lumière des résultats de l’analyse non compartimentale, la clairance moyenne (CV en %) du

calaspargase pégol se situe à environ 0,147 L/jour (76,1 %) après l'administration d'une dose unique de 2500 UI/m<sup>2</sup> d'ASPARLAS durant la phase d'induction. D'après l'analyse de population, les paramètres pharmacocinétiques du calaspargase pégol ne sont pas linéaires en raison de l'élimination du médicament qui varie en fonction du temps. De façon générale, les courbes d'activité de l'asparaginase après l'administration de calaspargase pégol ont d'abord montré une élimination linéaire, suivie d'un déclin rapide de l'activité de l'asparaginase. Les paramètres pharmacocinétiques mentionnés dans le [Tableau 6](#) se fondent sur les taux d'AAP observés jusqu'à 25 jours après l'administration de la dose durant l'étude AALL07P4, c'est-à-dire dans la partie linéaire des courbes de la concentration d'AAP en fonction du temps.

### **Populations et états pathologiques particuliers**

- **Insuffisance hépatique**

L'effet de l'insuffisance hépatique sur les paramètres pharmacocinétiques du calaspargase pégol est inconnu.

- **Insuffisance rénale**

L'effet de l'insuffisance rénale sur les paramètres pharmacocinétiques du calaspargase pégol est inconnu.

## **11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

### **Entreposage et stabilité**

Conserver ASPARLAS au réfrigérateur à une température de 2 à 8 °C dans l'emballage d'origine pour le protéger de la lumière. Ne pas congeler ni agiter le produit. Les fioles non ouvertes peuvent être conservées à la température ambiante (15 à 25 °C) pendant au maximum 48 heures.

La solution diluée peut être conservée à la température ambiante (15 à 25 °C) pendant au maximum 4 heures ou au réfrigérateur (2 à 8 °C) pendant au maximum 24 heures. Jeter toute portion inutilisée.

### **Traitement**

Conserver le produit au réfrigérateur avant l'emploi, à une température de 2 à 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 indiquée sur la boîte ou la fiole.

## **12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Sans objet.

## PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : calaspargase pégol

Nom chimique : [27-alanine, 64-acide aspartique, 252-thréonine, 263-asparagine]-l-asparaginase 2 (EC 3.5.1.1, l-asparagine amidohydrolase II), tétramère  $\alpha_4$ , Escherichia coli (souche K12), carbamates avec  $\alpha$ -carboxy- $\omega$ -méthoxypoly(oxyéthylène)

Formule moléculaire et masse moléculaire : La masse moléculaire est d'environ 313 kDa.

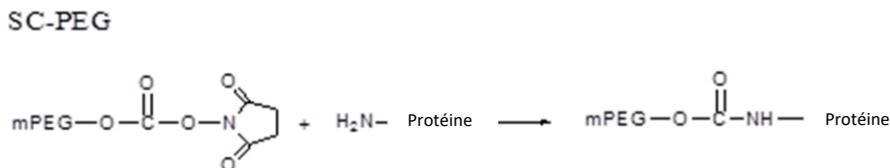
Le calaspargase pégol est une protéine tétramérique de la L-asparaginase pégylée.

Sa masse moléculaire totale est de 313 kDa et la formule moléculaire de chaque sous-unité est  $C_{1516}H_{2423}N_{415}O_{492}S_8$ .

Formule de structure : Le calaspargase pégol est une protéine tétramérique de la L-asparaginase pégylée composée de 4 sous-unités auxquelles sont liés des polymères de méthoxypolyéthylène glycol par le succinimidyl carbonate (SC). Le SC-(m)PEG est composé de monométhoxypolyéthylène glycol (mPEG ou PEG) et d'un segment de liaison, le succinimidyl carbonate (SC), qui réagit avec le groupement  $\epsilon$ -aminé des résidus lysine exposés et de l'amine primaire de la leucine N-terminale de l'enzyme L-asparaginase.

SC-PEG réagit avec les amines primaires libres de la protéine pour former une liaison amide covalente, comme il est illustré à la [Figure 1](#).

**Figure 1. Réaction entre le SC-PEG et une protéine**



Les études de structure sur la L-asparaginase ont montré que le PEG est lié seulement à l'acide aminé N-terminal (c.-à-d. la leucine) et au groupement acide  $\epsilon$ -aminé de la lysine. Environ 31-39 molécules de PEG sont liées par une liaison covalente à une molécule de L-asparaginase, ce qui donne une masse moléculaire d'environ 313 kDa pour la molécule de calaspargase pégol.

Propriétés physicochimiques : Aspect : solution limpide et incolore; pH : 7,2-7,4 (calaspargase pégol).

Le concentré de solution pour perfusion intraveineuse ASPARLAS se présente sous la forme d'une solution limpide, incolore, stérile, isotonique et sans agent de conservation, offerte dans des fioles à usage unique. Chaque fiole renferme 3,750 unités de calaspargase pégol dans 5 mL de solution.

## 14 ESSAIS CLINIQUES

### 14.1 Essais cliniques par indication

#### Leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

**Tableau 7 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques évaluant ASPARLAS administré à raison de 2500 UI/m<sup>2</sup> pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)**

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n)	Âge médian (tranche)	Sexe
AALL07P4	Étude multicentrique ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif	Répartition aléatoire : ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> ou pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup>  Perfusion par voie intraveineuse durant : - Phase d'induction (jour 4) - Phase d'induction prolongée (jour 4) - Phase de consolidation (jours 15 et 43) - Phase d'entretien temporaire I (jours 2 et 22) - Phase d'intensification différée I (jours 4 et 43) - Phase d'entretien temporaire II (jours 2 et 22) - Phase d'intensification différée II (jours 4 et 43)	ASPARLAS à 2500 UI/m <sup>2</sup> : N = 42  Pegaspargase à 2500 UI/m <sup>2</sup> : N = 55	11 ans (1 à 26 ans)  11 ans (1 à 23 ans)	Féminin (N = 28), masculin (N = 14)  Féminin (N = 23), masculin (N = 32)

UI = unité internationale

L'étude AALL07P4 était une étude clinique pilote multicentrique, ouverte, à répartition aléatoire, contrôlée par un agent actif et menée en mode parallèle en vue d'évaluer la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité d'ASPARLAS par rapport à la pegaspargase dans le cadre d'un schéma thérapeutique renforcé de BFM (Berlin-Frankfurt-Münster) chez des patients de > 1 à < 31 ans atteints d'une LAL à précurseurs B à risque élevé nouvellement diagnostiquée.

Au total, 41 et 54 patients ont reçu ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> et la pegaspargase, respectivement. La majorité des patients admis à l'étude étaient de race blanche (82,2 %), les autres étaient de race noire ou d'origine afro-américaine (6,7 %), d'origine inconnue (6,7 %) et d'origine asiatique (3,1 %), ou étaient des autochtones d'Hawaï ou d'autres insulaires du Pacifique (1,2 %). Tous les patients étaient atteints

d'une LAL à précurseurs B à risque élevé; aucun patient porteur du chromosome Philadelphie n'a été admis à l'étude.

L'efficacité était démontrée sur la base de l'obtention et du maintien d'un nadir d'activité de l'asparaginase  $\geq 0,1$  UI/mL suivant l'administration de 2500 UI/m<sup>2</sup> d'ASPARLAS par voie intraveineuse, mesuré dans le plasma (NAAP) ou le sérum (NAAS), en supposant un rapport d'activité de l'asparaginase de 1:1 entre ces deux matrices. Ce seuil d'activité thérapeutique, après l'administration d'une dose unique ou à l'état d'équilibre, est considéré comme étant associé à une déplétion complète de l'asparagine d'après des données obtenues *in vitro* et lors d'études cliniques. Dans le cadre de l'étude AALL07P4, la majorité des patients présentaient une AAP  $\geq 0,1$  UI/mL jusqu'à 18 jours après l'administration de la dose d'induction (100 % dans le groupe sous ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> et 95,3 % dans le groupe sous pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup>). Quelque 25 jours après ce traitement initial, la proportion de patients affichant une AAP  $\geq 0,1$  UI/mL était de 92,9 % dans le groupe sous ASPARLAS à 2500 UI/m<sup>2</sup> et de 29,5 % dans le groupe sous pegaspargase à 2500 UI/m<sup>2</sup>.

À la lumière des données tirées des études de modélisation et de simulation menées chez les patients pour lesquels des échantillons pharmacocinétiques étaient évaluables au cours des études AALL07P4 et DFCI 11-001 (N = 124), la proportion de patients susceptibles de maintenir un NAAS  $\geq 0,1$  UI/m<sup>2</sup> s'établissait à 99 % aux semaines 6, 12, 18, 24 et 30, suivant l'administration de 2500 UI/m<sup>2</sup> d'ASPARLAS par voie intraveineuse toutes les 3 semaines.

### 14.3 Immunogénicité

Comme pour toutes les protéines thérapeutiques, il existe un risque d'immunogénicité.

L'immunogénicité a été évaluée à l'aide d'une méthode d'immuno-absorption enzymatique (ELISA) dans l'étude DFCI 11-001. Parmi les 98 patients évaluables traités par ASPARLAS, 15 (15 %) ont développé des anticorps anti-médicament ou ont présenté une hausse du titre de tels anticorps durant le traitement; 14 de ces 15 patients avaient des anticorps anti-PEG (polyéthylène glycol). La présence d'anticorps anti-médicament s'est révélée être en corrélation avec la survenue de réactions d'hypersensibilité. Les données sont trop fragmentaires pour permettre de conclure que la formation d'anticorps est ou non associée à des effets sur les paramètres pharmacocinétiques (c.-à-d., baisse de l'activité de l'asparaginase).

La détection d'anticorps est fortement tributaire de la sensibilité et de la spécificité de la méthode employée. En outre, l'incidence de résultats positifs obtenus avec une méthode de détection d'anticorps (y compris des anticorps neutralisants) varie en fonction de plusieurs facteurs tels que la méthodologie de dosage, la manipulation de l'échantillon, le moment de la collecte de l'échantillon, les médicaments pris en concomitance et les maladies sous-jacentes. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence d'anticorps anti-ASPARLAS à l'incidence d'anticorps observée dans d'autres études ou à d'autres préparations d'asparaginase peut être trompeuse.

## 15 MICROBIOLOGIE

Aucun renseignement relatif à la microbiologie n'est requis pour ce médicament.

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

**Carcinogénicité :** Aucune étude de carcinogénicité n'a été effectuée sur le calaspargase pégol.

**Génotoxicité :** Aucune étude de mutagénicité n'a été effectuée sur le calaspargase pégol.

**Toxicité pour la reproduction et le développement :**

Dans une étude sur le développement embryofœtal, le calaspargase pégol a été administré par voie intraveineuse à des doses de 75, 150 et 300 UI/kg (0,2, 0,6 et 1 fois la dose recommandée chez l'humain, respectivement, d'après l'ASC) à des rates gravides durant la période d'organogenèse. Une toxicité maternelle caractérisée par une diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire a été observée aux différentes doses et a entraîné des réductions légères du poids de l'utérus gravide. Des effets indésirables ont été observés sur le poids du placenta et sur le poids corporel total du fœtus dans tous les groupes traités. Aucun signe d'anomalies de structure ni aucune mortalité embryofœtale n'ont été observés dans cette étude aux doses évaluées. Des études publiées dans lesquelles des lapines gravides ont reçu de la L-asparaginase suggèrent des effets néfastes sur la progéniture.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### ASPARLAS®

#### Calaspargase pégol pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ASPARLAS** 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 d'**ASPARLAS**.

#### Pour quoi ASPARLAS est-il utilisé?

ASPARLAS est utilisé pour traiter la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les personnes âgées de 1 à 21 ans. 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 cellules sanguines fonctionnelles. ASPARLAS est utilisé en association avec d'autres médicaments.

#### Comment ASPARLAS agit-il?

ASPARLAS contient une enzyme appelée *calaspargase pégol* 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. ASPARLAS réduit le taux de L-asparagine dans le sang et empêche les cellules cancéreuses de se multiplier.

#### Quels sont les ingrédients dans ASPARLAS?

Ingrédient médicamenteux : calaspargase pégol

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection, phosphate dibasique de sodium heptahydraté, phosphate monobasique de sodium.

#### ASPARLAS est disponible sous la forme posologique suivante :

Solution pour perfusion.

#### Ne prenez pas ASPARLAS si :

- vous êtes allergique au calaspargase pégol 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 ASPARLAS, 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 (notamment la pegaspargase), par exemple démangeaisons, bouffées de chaleur ou enflure des voies respiratoires, parce que des réactions allergiques importantes à ASPARLAS 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 ASPARLAS est utilisé en association avec d'autres médicaments anticancéreux;
- si vous avez déjà une maladie du foie, vous risquez davantage de voir apparaître une hépatotoxicité à la suite d'un traitement par ASPARLAS. Si vous présentez des symptômes comme une prise de poids rapide, une accumulation de liquide associée à une ascite (gonflement de l'abdomen) et une hépatomégalie (augmentation de la taille du foie); dans un tel cas, communiquez immédiatement avec votre médecin;
- si vous souffrez de douleurs abdominales pouvant irradier dans le dos; une inflammation du pancréas, mortelle dans certains cas, peut survenir avec un traitement par ASPARLAS.

**Autres mises en garde à connaître :**

- Ce médicament peut faire fluctuer les facteurs de la coagulation et augmenter le risque de saignement et/ou de coagulation.
- Les taux de sucre mesurés dans le sang et l'urine peuvent être plus élevés que la normale (troubles appelés *hyperglycémie* et *intolérance au glucose*). Vous devez consulter un médecin si vous éprouvez une soif excessive ou si vous constatez que vous urinez plus souvent ou que la quantité d'urine éliminée est plus grande.
- Les taux de sucre et de lipides dans le sang et l'urine peuvent être plus élevés que la normale chez les patients traités par ASPARLAS.
- Si vous êtes enceinte, allaitez, pensez être enceinte ou avez l'intention d'avoir un bébé, demandez conseil à votre professionnel de la santé avant de prendre ce médicament.
- Si vous êtes une femme apte à devenir enceinte, vous devez employer une méthode contraceptive non orale fiable au cours du traitement par ASPARLAS et pendant au moins 3 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.
- Vous ne devez pas prendre ASPARLAS 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.
- On ignore si le calaspargase pégol est excrété dans le lait maternel. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'arrêter le traitement par ASPARLAS doit faire l'objet d'une discussion avec votre professionnel de la santé.
- ASPARLAS risque de causer des étourdissements, de la fatigue ou de la confusion. Ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines lorsque vous prenez ce médicament.

**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 de médecine douce.**

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

Aucune étude n'a été effectuée sur les interactions médicamenteuses avec ASPARLAS. Cependant, les médicaments suivants pourraient interagir avec ASPARLAS :

- 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 la vincristine est prise en même temps qu'ASPARLAS, 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 dipyridamole, l'acide acétylsalicylique ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens; si ces médicaments sont pris en même temps qu'ASPARLAS, le risque de troubles hémorragiques augmente;
- médicaments qui agissent seulement s'il y a une division cellulaire (p. ex. méthotrexate, un médicament prescrit contre le cancer de même que contre l'arthrite);
- prednisone, un corticostéroïde. Si la prednisone est prise en même temps qu'ASPARLAS, 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 interférer avec les effets d'ASPARLAS.

ASPARLAS peut aussi causer des changements de la fonction hépatique, de sorte que les autres médicaments, y compris les contraceptifs oraux, pourraient ne plus agir de la même façon.

**Comment prendre ASPARLAS :**

- ASPARLAS se donne par perfusion intraveineuse. Ce produit doit être administré uniquement par votre professionnel de la santé.

**Dose habituelle :**

La dose d'ASPARLAS 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 d'ASPARLAS, 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 ASPARLAS?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ASPARLAS.

Les effets secondaires suivants ont été observés chez des patients qui recevaient ASPARLAS en association avec d'autres agents de chimiothérapie :

- Nausées, vomissements, douleur abdominale, diminution de l'appétit, déshydratation, perte de poids, ulcères dans la bouche, toux
- Tension artérielle élevée, tension artérielle basse, fièvre, évanouissements, faible taux d'oxygène pouvant causer un essoufflement, infection de la peau
- Dépression, maux de tête, mal de dos, douleur dans les membres, lésions nerveuses nuisant aux mouvements, engourdissements ou picotements dans les bras ou les jambes
- Des effets secondaires liés à certains résultats de laboratoire anormaux peuvent survenir, notamment les suivants : fatigue ou pâleur de la peau en raison d'une diminution du nombre de globules rouges dans le sang, respiration rapide ou confusion dues à des taux élevés d'acides dans le sang, taux élevé de potassium entraînant un état de faiblesse ou des battements cardiaques irréguliers, faible taux de sodium dans le sang se manifestant par de la fatigue ou de la confusion

Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>Très courant</b>			
Inflammation du pancréas (pancréatite) : douleur dans le haut de l'abdomen pouvant irradier dans le dos, nausées, vomissements, fièvre, tension artérielle basse		✓	✓
Taux accru ou trop élevé de sucre dans le sang (symptômes : soif excessive, besoin d'uriner plus souvent)		✓	
<b>Courant</b>			
Réaction allergique sévère pouvant causer une perte de conscience et être mortelle (y compris une réaction anaphylactique) :		✓	✓

urticaire, démangeaisons, rougeur ou pâleur de la peau, serrement dans la gorge, sensation de picotement sur les lèvres ou dans la gorge, enflure de la langue ou de la gorge, respiration sifflante, essoufflement, étourdissements ou évanouissements, tension artérielle basse, etc.			
Formation d'un caillot sanguin (thrombose, embolie) : maux de tête intenses, enflure d'un bras ou d'une jambe, essoufflement, douleur à la poitrine ou accident vasculaire cérébral		✓	✓
Infection grave (y compris infections virales, fongiques ou bactériennes, septicémie, septicémie bactérienne, infection dans les poumons, infection dans les intestins) : forte fièvre, frissons, tension artérielle basse, éruption cutanée, courbatures, douleur dans la poitrine, toux, essoufflement, diarrhée, présence de sang dans les selles, etc.		✓	
Diarrhée sévère (au moins 10 selles molles ou liquides) pendant une journée ou présence de sang dans les selles s'accompagnant ou non d'une douleur abdominale (diarrhée sévère, colite, entérocolite, colite neutropénique)		✓	
Troubles neurologiques (notamment convulsions, encéphalopathie) : symptômes pouvant comprendre des maux de tête, de la confusion, une tension artérielle élevée, des crises d'épilepsie et une perte de vision temporaire		✓	
<b>Rare</b>			
Inflammation du foie (hépatite, hépatotoxicité ou infection fongique du foie) : jaunisse, nausées ou vomissements		✓	

fréquents, ou tendance aux ecchymoses (bleus) ou aux saignements			
Saignements anormaux : signes inhabituels de saignements ou de meurtrissures sur la peau ou les gencives, présence de sang dans les selles, accident vasculaire cérébral, toux avec émission de sang, etc.		✓	
<b>Fréquence inconnue</b>			
Atteinte grave au foie (maladie veino-occlusive [MVO] ou syndrome d'obstruction sinusoidale [SOS]) : symptômes pouvant comprendre une prise de poids rapide, une accumulation de liquide dans l'abdomen (ascite) provoquant un gonflement de l'abdomen, et une augmentation de la taille du foie (hépatomégalie)		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un 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 courrier, ou par télécopieur;
- ou
- en téléphonant sans frais au 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. Les fioles qui n'ont pas été ouvertes peuvent être conservées à la température ambiante (de 15 à 25 °C) pendant une période ne dépassant pas 48 heures.

Ce produit doit être conservé et administré uniquement par un professionnel de la santé.  
Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Pour en savoir davantage au sujet d'ASPARLAS :**

- 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](http://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 : 8 novembre 2023