

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Erwinase 10 000 U poudre pour solution injectable/pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 10 000 U de crisantaspase (L-asparaginase d'*Erwinia chrysanthemi*). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Une unité d'activité asparaginase est définie comme la quantité d'enzyme qui catalyse l'hydrolyse d'une μ mole de L-asparagine par minute à pH 8,6 et 37 °C.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre blanche lyophilisée dans un flacon.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Erwinase est utilisé en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques pour traiter les patients, principalement les enfants, atteints de leucémie lymphoblastique aiguë, qui ont développé une hypersensibilité (allergie clinique ou inactivation silencieuse) à l'asparaginase d'*E. coli* ou à l'asparaginase pegylée dérivée d'*E. coli*.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose recommandée est de 25 000 U/m² par voie IM ou IV, trois fois par semaine (lundi, mercredi, vendredi) pendant deux semaines, pour remplacer chaque dose de pegaspargase ou chaque cycle du traitement par asparaginase.

Le traitement peut être davantage adapté selon le protocole local.

Comme des différences importantes de l'activité asparaginase ont été observées chez les enfants, il est possible que la dose optimale de crisantaspase varie d'un patient à l'autre. Il est donc recommandé de vérifier le taux d'asparaginase afin de pouvoir adapter la dose à chaque patient.

Population pédiatrique

La même posologie s'applique aux enfants comme aux adultes.

Mode d'administration

La solution de Erwinase peut être administrée par voie intraveineuse ou par injection intramusculaire.

Pour la perfusion IV, il est recommandé de diluer davantage la solution de Erwinase reconstituée dans 100 ml de chlorure de sodium, et de l'administrer sur une durée de 1 à 2 heures.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Antécédents d'hypersensibilité sévère à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Pancréatite sévère actuelle ou antérieure associée à un traitement par L-asparaginase.
- Pancréatite actuelle non associée à un traitement par L-asparaginase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom commercial et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés (ou indiqués) dans le dossier du patient.

Réactions d'hypersensibilité

L'administration de Erwinase peut provoquer des réactions d'hypersensibilité (réactions à la perfusion/l'injection), y compris de type anaphylactique.

Les réactions sévères sont fréquentes.

Des réactions se sont produites après la première administration ou les administrations suivantes.

Il y a peu ou pas de réactivité croisée entre la crisantaspase (L-asparaginase dérivée d'*Erwinia chrysanthemi*) et la L-asparaginase dérivée d'*E. coli*.

Les réactions comprennent :

- des réactions limitées au site d'administration IM ou IV ou à proximité de celui-ci, et
- d'autres réactions, y compris :
 - des réactions dont les symptômes correspondent à une réaction anaphylactique, et
 - des réactions accompagnée de fièvre (voir rubrique 4.8).

Les réactions peuvent commencer pendant ou immédiatement après l'administration. Chez la majorité des patients, les réactions locales et non locales surviennent dans les premières 24 heures. Des réactions plus tardives apparaissant deux jours ou plus après une administration intramusculaire de Erwinase ont été rapportées.

Bien que les réactions d'anaphylaxie soit peu fréquentes, les moyens de traitement d'une réaction de ce type (par ex., adrénaline, glucocorticoïdes IV et oxygène) doivent être disponibles. En cas de survenue d'une réaction d'hypersensibilité sévère, le traitement par Erwinase doit être arrêté (voir rubrique 4.3).

Lorsqu'un patient a reçu un traitement par une L-asparaginase particulière dans le cadre d'un protocole thérapeutique, le risque d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques est accru s'il reçoit à nouveau la même L-asparaginase (pendant une phase de consolidation ultérieure par ex.). Des taux de 3 à 34 % de réactions allergiques ont été rapportés chez des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) traités par asparaginase d'*Erwinia* et qui avaient auparavant développé une hypersensibilité à *E. coli*.

Pancréatite

Le traitement par L-asparaginase, y compris par crisantaspase, peut provoquer une pancréatite. La pancréatite induite par la L-asparaginase peut être limitée à des manifestations biochimiques et/ou radiologiques, évoluer vers une pancréatite avec des symptômes cliniques, et peut être sévère (voir rubrique 4.8). Des cas d'issue fatale de pancréatite due à des produits contenant de la L-asparaginase, y compris de la crisantaspase, ont été rapportés.

Les patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler l'apparition de signes et de symptômes d'une toxicité pancréatique et être avertis qu'ils doivent signaler rapidement tout éventuel symptôme de pancréatite. Si des symptômes cliniques font suspecter une pancréatite, il convient de déterminer les taux sériques d'amylase et de lipase du patient. Chez les patients traités par L-asparaginase, l'augmentation des taux sériques d'amylase et de lipase peut être retardée, légère ou absente.

Erwinase doit être définitivement arrêté en cas de pancréatite sévère (voir rubrique 4.3).

Une hypertriglycéridémie, si elle est marquée, peut contribuer au développement d'une pancréatite (voir rubrique 4.8).

Des cas isolés de première apparition d'une pancréatite clinique et de détection de formation d'un pseudokyste pancréatique plusieurs mois après la dernière administration de L-asparaginase ont été rapportés. Il convient de surveiller l'apparition de signes tardifs de pancréatite chez les patients.

Des cas de développement d'une pancréatite chronique ainsi que d'une insuffisance pancréatique persistante (insuffisance exocrine avec par ex. malabsorption ; intolérance persistante au glucose/diabète) ont été rapportés avec le traitement par L-asparaginase.

Intolérance au glucose

Le traitement par L-asparaginase, y compris par crisantaspase, peut entraîner une intolérance au glucose et potentiellement une hyperglycémie sévère. Chez certains patients, une acidocétose a été rapportée.

Les patients doivent être surveillés afin de déceler l'apparition d'une hyperglycémie et de complications potentielles. L'hyperglycémie peut être traitée par de l'insuline et éventuellement par l'interruption du traitement par L-asparaginase.

Troubles de la coagulation

L'administration de L-asparaginase, dont la crisantaspase, entraîne une diminution de la synthèse des protéines coagulantes, anticoagulantes et fibrinolytiques, des temps de coagulation anormaux et des anomalies cliniques de la coagulation qui peuvent conduire à des événements thromboemboliques et hémorragiques graves (voir rubrique 4.8).

Un bilan de la coagulation, incluant temps de prothrombine, temps de céphaline activé, taux de fibrinogène et d'antithrombine III, *peut être* effectué avant l'instauration du traitement et doit être réalisé à intervalles réguliers pendant le traitement.

Des mesures préventives doivent être envisagées. En cas de survenue d'une coagulopathie symptomatique importante, en plus d'autres interventions cliniquement indiquées, le traitement par Erwinase doit être suspendu jusqu'à résolution des troubles. Le traitement peut ensuite être réinstauré selon le protocole local si le bénéfice d'une administration continue est supérieur au risque lié à une nouvelle exposition.

Effets hépatiques

Le traitement par L-asparaginase, dont la crisantaspase, peut provoquer ou aggraver une lésion/dysfonction hépatique (incluant une augmentation du taux de transaminases et de bilirubine, une stéatose hépatique et une insuffisance hépatique). En outre, la L-asparaginase diminue la synthèse des protéines hépatiques, ce qui conduit à une hypoalbuminémie par ex. (voir également « Troubles de la coagulation » et la rubrique 4.8).

La fonction hépatique doit être surveillée régulièrement pendant le traitement. Voir également la rubrique 4.5.

En cas d'effets indésirables hépatiques sévères, il convient d'envisager l'interruption de Erwinase jusqu'au rétablissement complet ou quasi complet du patient. Le traitement ne doit être réinstauré que sous très étroite surveillance.

Troubles neurologiques

Une toxicité sur le SNC, dont une encéphalopathie, des convulsions et une dépression du SNC, de même qu'un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR), peut survenir rarement pendant le traitement par une asparaginase, dont la crisantaspase (voir rubrique 4.8).

Le SEPR se caractérise à l'IRM par des lésions/œdèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois), principalement dans la partie postérieure du cerveau. Les symptômes du SEPR comprennent essentiellement : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, changements de l'état mental et troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). Il est difficile de savoir si le SEPR est causé par l'asparaginase, le traitement concomitant ou les maladies sous-jacentes. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure généralement utilisée dans la prise en charge des convulsions. Une interruption ou une diminution de la posologie des immunosuppresseurs administrés de manière concomitante peut s'avérer nécessaire. Il convient de solliciter l'avis d'un expert médical.

Une hyperammoniémie, si elle est présente, peut provoquer ou contribuer à une toxicité du SNC ; il est donc conseillé de mesurer le taux sérique d'ammoniaque chez les patients présentant une toxicité du SNC. Chez les patients symptomatiques, instaurer un traitement approprié.

Des cas de toxicité du SNC induite par la L-asparaginase ayant évolué vers une issue fatale, ont été rapportés.

Atteinte de la fonction rénale

Le protocole de chimiothérapie peut causer ou aggraver une insuffisance rénale.

Immunosuppression, infections

Une activité immunosuppressive de la L-asparaginase a été décrite dans des modèles animaux. Elle doit être prise en compte car Erwinase est utilisé en même temps que d'autres agents qui peuvent réduire la réponse immunitaire et augmenter le risque d'infection.

Précautions particulières d'utilisation

Erwinase ne doit être administré que par des médecins spécialisés dans le traitement des cancers hématologiques.

Erwinase contient du sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction formelle n'a été réalisée.

L'asparaginase ne doit pas être mélangée avec d'autres médicaments avant l'administration.

L'utilisation concomitante de crisantaspase et de médicaments affectant la fonction hépatique peut également augmenter le risque de modification de paramètres hépatiques (par ex. augmentation des taux d'ASAT, d'ALAT et de bilirubine).

- 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 le méthotrexate ou la cytarabine conduit à un effet synergique. L'effet clinique de l'administration de L-asparaginase séquence-dépendante sur l'efficacité du méthotrexate et de la cytarabine est inconnu.

La crisantaspase fonctionne également comme un « facteur de secours » si elle est administrée 24 heures suivant l'administration d'une forte dose de méthotrexate.

- Prednisone

L'administration de crisantaspase en association à un traitement par prednisone ou immédiatement avant celui-ci, peut être associée à une augmentation de sa toxicité (peut augmenter le risque de

modification des paramètres de la coagulation, telle qu'une diminution du taux de fibrinogène et d'AT III).

- **Vincristine**

L'administration de crisantaspase en association à un traitement par vincristine ou immédiatement avant celui-ci, peut être associée à une augmentation de la toxicité et du risque de réaction anaphylactique.

- **Imatinib**

Il a été rapporté que l'utilisation concomitante d'imatinib et de L-asparaginase peut être associée à une augmentation de la toxicité hépatique. Son utilisation en association avec l'imatinib nécessite donc des précautions particulières.

Interactions pharmacocinétiques

La crisantaspase peut influencer l'interprétation des tests de la fonction thyroïdienne en raison d'une diminution significative du taux de globuline liant la thyroxine (TBG) dans le sérum (voir également « Effets indésirables »).

La possibilité d'interactions avec des médicaments dont la pharmacocinétique est affectée par les modifications de la fonction hépatique ou de la protéinémie induites par la L-asparaginase doit être prise en compte lors de l'administration de L-asparaginase, dont la crisantaspase.

L'administration d'allopurinol est recommandée en cas de néphropathie uratique, dans le but de réduire l'hyperuricémie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Pour connaître les effets de la chimiothérapie co-administrée, se reporter au RCP de la chimiothérapie choisie.

Grossesse :

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la L-asparaginase chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence des effets tératogènes (voir rubrique 5.3).

Erwinase n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer, ou chez les hommes désirant concevoir un enfant qui n'utilisent pas de contraception, sauf si clairement indiqué.

Allaitement :

On ne sait pas si la L-asparaginase est excrétée dans le lait maternel. L'excrétion de la L-asparaginase dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. Un risque pour les enfants allaités ne peut être exclu. Par conséquent, Erwinase ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

Fertilité :

Les effets de la crisantaspase sur la fertilité sont inconnus.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucune donnée n'est disponible. La possibilité d'un effet dépressur sur le SNC, de nausées et de vomissements doit être prise en compte en cas de conduite de véhicules et d'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité d'emploi

Les deux effets indésirables les plus fréquents sont les suivants :

- Hypersensibilité, y compris urticaire, fièvre, bronchospasmes, arthralgie, angio-œdème, hypotension, autres réactions allergiques ou choc anaphylactique. En cas de réaction d'hypersensibilité sévère, le traitement doit être immédiatement et définitivement arrêté (voir rubrique 4.4).
- Des anomalies de la coagulation dues à une altération de la synthèse des protéines sont les deuxièmes effets indésirables les plus fréquemment rapportés. Des troubles de la coagulation dus à la diminution du taux de certains facteurs de la coagulation et d'inhibiteurs de la coagulation (tels que l'antithrombine III et les protéines S et C), à une hypofibrinogénémie, à une prolongation du temps de prothrombine et du temps de céphaline activée, et à une diminution du taux de plasminogène peuvent entraîner des complications thromboemboliques et hémorragiques. Des cas de thromboses de vaisseaux sanguins périphériques, pulmonaires ou du système nerveux central ont été rapportés, potentiellement mortels ou ayant été associés à des effets résiduels retardés selon la localisation de l'occlusion. D'autres facteurs de risque contribuant à des anomalies de la coagulation comprennent la maladie elle-même, une corticothérapie concomitante et la présence d'un cathéter veineux central (voir rubrique 4.4).

Les effets indésirables sont généralement réversibles.

b) Tableau des effets indésirables

Les données sur les effets indésirables présentées dans le Tableau 1 sont issues de 3 études cliniques (100EUSA12, AALL07P2 et EMTP [Erwinaze Master Treatment Protocol]) menées avec la crisantaspase chez 1 028 patients (principalement des patients pédiatriques), la majorité étant atteints de leucémie lymphoblastique, ainsi que de l'expérience post-commercialisation acquise avec la crisantaspase et d'autres préparations de L-asparaginase chez des patients pédiatriques et adultes.

Certaines des effets indésirables mentionnés ci-dessous sont connus pour être associés à des schémas chimiothérapeutiques aux protocoles de chimiothérapie multi-agents (les réactions résultant de la dépression médullaire et les infections par ex.).

Définitions de la fréquence : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes	Effets indésirables	Catégorie de fréquence
Infections et infestations	Infections/sepsis ^{1,2}	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	Leucopénie (y compris neutropénie) ³	Très fréquent
	Thrombocytopénie ³	Très fréquent
	Anémie ³	Très fréquent
	Neutropénie fébrile ³	Très fréquent
	Pancytopénie	Fréquent
	Anémie hémolytique	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité (à proximité ou non du site d'administration)*	Très fréquent
	Anaphylaxie	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Hyperlipidémie, y compris hypercholestérolémie et hypertriglycéridémie	Très fréquent

	Perte de poids ⁴	Très fréquent
	Hyperglycémie	Très fréquent
	Acidocétose diabétique	Peu fréquent
	Hyperammoniémie	Peu fréquent
	Hypothyroïdie secondaire	Fréquence indéterminée
	Anorexie	Fréquence indéterminée
Affections du système nerveux	Encéphalopathie ⁵	Fréquent
	Aphasie ⁶	Fréquent
	Hallucinations ⁶	Fréquent
	État confusionnel ⁶	Fréquent
	Céphalées ⁶	Fréquent
	Léthargie ⁵	Peu fréquent
	Parésie ⁶	Peu fréquent
	Sensations vertigineuses ⁶	Peu fréquent
	Convulsions ⁵	Peu fréquent
	Coma ⁵	Peu fréquent
	Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)*	Rare
	Somnolence ⁵	Fréquence indéterminée
	Agitation ⁶	Fréquence indéterminée
Affections vasculaires	Événements thrombotiques, emboliques et ischémiques veineux et artériels ^{2,7}	Fréquent
	Hémorragie ²	Fréquent
	Hypotension	Peu fréquent
	Hypertension	Fréquence indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Dyspnée	Fréquent
Affections gastro-intestinales	Pancréatite*, ^{2,8}	Fréquent
	Vomissements	Très fréquent
	Nausées	Très fréquent
	Diarrhée	Fréquent
	Douleur/gêne abdominale	Fréquent
	Parotidite	Fréquence indéterminée
Affections hépatobiliaires	Hépatotoxicité	Très fréquent
	• Stéatose hépatique	Peu fréquent
	• Insuffisance hépatique	Rare

	• Ictère cholestatique	Fréquence indéterminée
	• Hépatomégalie	Fréquence indéterminée
	Hypoprotéinémie	Fréquence indéterminée
	Hypoalbuminémie ⁹	Fréquence indéterminée
	Augmentation de la rétention de la bromsulphaléine	Fréquence indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Nécrolyse épidermique toxique ²	Fréquence indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Douleur musculo-squelettique ¹⁰	Très fréquent
	Arthrite réactionnelle	Très rare
Affections du rein et des voies urinaires	Néphrotoxicité	Peu fréquent
	Protéinurie	Fréquence indéterminée
	Insuffisance rénale aiguë	Fréquence indéterminée
	Néphropathie uratique	Fréquence indéterminée
	Atteinte de la fonction rénale	Fréquence indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Mucite	Fréquent
	Fièvre	Fréquent
	Réactions d'hypersensibilité locales et au site d'injection ¹¹ y compris des réactions tardives ¹²	Fréquent
	Fatigue	Fréquent
Investigations	Diminution des protéines coagulantes, anticoagulantes et fibrinolytiques ¹³	Très fréquent
	Temps de coagulation anormal ¹⁴	Très fréquent
	Augmentation du taux d'amylase et/ou de lipase	Très fréquent
	Augmentation des taux de bilirubine, de transaminases, de phosphatases alcalines sanguines	Très fréquent
	Diminution du taux de globuline liant la thyroxine	Fréquence indéterminée

*Voir « Description de certains effets indésirables »

¹ Y compris, par ex., infections bactériennes, virales, fongiques et opportunistes

² Dont certains d'issue fatale.

³ Résultant d'une dépression médullaire.

⁴ Une perte de poids sévère (> 20 %) a également été rapportée.

⁵ Peut être secondaire à un effet indésirable primaire tel qu'une hyperglycémie, une hyperammoniémie, une encéphalopathie, un

⁸ Y compris nécrosante, hémorragique, et formation d'un pseudokyste.

⁹ L'hypoalbuminémie peut être symptomatique avec un œdème périphérique.

¹⁰ Y compris myalgie, arthralgie, douleur dans les extrémités.

¹¹ Y compris urticaire, éruption cutanée, prurit, érythème, douleur, œdème, gonflement,

sepsis, un accident cérébral, des réactions d'hypersensibilité ou des effets d'autres médicaments concomitants.	induration au site d'injection.
⁶ Des cas de neurotoxicité non liée à une affection clinique sous-jacente ont été rapportés avec d'autres préparations de L-asparaginase.	¹² Une réaction cutanée locale tardive avec vésicules a été rapportée avec une autre préparation de L-asparaginase.
⁷ Y compris périphériques, pulmonaires, cérébraux (par ex., thrombose de sinus), cardiaques (par ex., infarctus du myocarde), intestinaux, rénaux et hépatiques.	¹³ Les effets indésirables suivants ont été documentés avec la crisantaspase : diminution de l'activité de l'antithrombine III, de la protéine C et de la protéine S ; diminution du taux de fibrinogène. Des taux de plasminogène réduits ont été rapportés avec la L-asparaginase dérivée d' <i>E. coli</i> .
	¹⁴ Y compris un allongement du temps de céphaline activée.

c) Description de certains effets indésirables.

Hypersensibilité

L'hypersensibilité comprend les réactions de type anaphylactique (par ex., hypotension, bronchospasme/respiration sifflante, hypoxie, détresse respiratoire/dyspnée, dysphagie, rhinite, angio-œdème, urticaire, éruption cutanée, prurit, érythème, pâleur et/ou malaises), les réactions fébriles, avec frissons, bouffées vasomotrices, hypertension, tachycardie, vomissements, nausées et/ou céphalées) et les réactions avec symptômes musculosquelettiques par ex., tels qu'une arthralgie et manifestations cutanées, telles qu'un purpura/des pétéchies (voir rubrique 4.4).

Pancréatite

Une 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 peut être sévère (voir rubrique 4.4).

Des cas d'issue fatale de pancréatite due à des produits contenant de la L-asparaginase, y compris de la crisantaspase, ont été rapportés.

Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible

Dans de rares cas, un syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR) a été observé pendant le traitement par asparaginase (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Comme avec la plupart des protéines thérapeutiques, les patients risquent de développer des anticorps anti-médicament (AAM) anti-crisantaspase.

Dans une étude du traitement par crisantaspase administré par voie IM (étude AALL07P2), 6 des 56 patients (11 %) traités par crisantaspase ont développé des anticorps anti-crisantaspase. Sur ces 6 patients positifs pour les AAM, l'un d'eux a présenté une réaction d'hypersensibilité (2 %, 1 sur 56). Aucun de ces 6 patients n'avait d'anticorps neutralisants.

Dans une étude du traitement par crisantaspase administré par voie IV (étude 100EUSA12), 4 des 30 patients (13,3 %) traités par crisantaspase ont développé des anticorps anti-crisantaspase. Sur ces 4 patients, 3 ont présenté une réaction d'hypersensibilité (10 %, 3 sur 30). Aucun de ces 4 patients n'avait d'anticorps neutralisants.

Les tests d'immunogénicité dépendent fortement de la sensibilité et de la spécificité du test et peuvent être influencés par plusieurs facteurs tels que : la méthodologie du test, la manipulation des échantillons, le moment du recueil des échantillons, les médicaments concomitants et la maladie sous-jacente. Pour ces raisons, la comparaison de l'incidence des anticorps anti-crisantaspase avec celle des anticorps dirigés contre d'autres produits peut être trompeuse.

d) Population pédiatrique

L'incidence des toxicités hépatiques et pancréatiques et des événements thromboemboliques veineux peut être augmentée chez l'adolescent et le jeune adulte, comparativement à l'enfant.

e) Autres populations particulières

Aucune population particulière de patients dans laquelle le profil de sécurité d'emploi diffère de celui décrit ci-dessus n'a été identifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé.

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote connu en cas de surdosage de l'asparaginase. Aucune donnée n'est disponible sur l'élimination (péritonéale ou par hémodialyse) du produit. Un surdosage en asparaginase peut provoquer une intoxication chronique, caractérisée par une altération de la fonction hépatique ou rénale. Les patients ayant reçu un surdosage accidentel en L-asparaginase doivent être étroitement surveillés et recevoir un traitement symptomatique et de soutien approprié. En cas de surdosage, l'administration de L-asparaginase doit être arrêtée immédiatement.

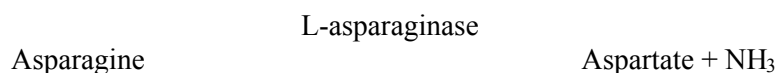
5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Autres agents antinéoplasiques, Code ATC : L01XX02

Mécanisme d'action

La L-asparaginase catalyse la désamination de l'asparagine en acide aspartique avec libération d'ammoniac. La réaction biochimique peut être schématiquement décrite comme suit :



L'asparagine est incorporée dans la plupart des protéines et la synthèse des protéines s'arrête en son absence, ce qui inhibe la synthèse de l'ARN et de l'ADN et bloque ainsi la prolifération cellulaire.

Les lymphoblastes n'ayant aucune activité synthétase, ils sont dépendants de l'asparagine exogène. L'activité antitumorale de la L-asparaginase est due à une déplétion persistante de l'asparagine exogène.

Il a également été noté que la L-asparaginase, en plus de son activité L-asparaginase, a une activité glutaminase significative. Elle catalyse la désamination de la glutamine en acide glutamique avec libération d'ammoniac comme suit :

	L-asparaginase	
Glutamine		Glutamate + NH ₃

La glutamine peut conduire à une autre synthèse de l'asparagine et par conséquent, une déplétion de la glutamine peut venir s'ajouter à la déplétion de l'asparagine. Cependant, le potentiel exact de cette activité glutaminase reste inconnu.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La demi-vie de la crisantaspase après perfusion IV est de $6,4 \pm 0,5$ heures.

La demi-vie de la crisantaspase après injection IM est d'environ 16 heures.

La L-asparaginase passe en très faible proportion dans le liquide céphalorachidien, et est également retrouvée dans la lymphe.

Une activité sérique minimale de l'asparaginase $\geq 0,1$ U/ml a été corrélée à la déplétion en asparaginase (asparagine $< 0,4$ mcg/ml ou $3 \mu\text{M}$) et aux concentrations sériques prédictives de l'efficacité clinique.

Étude IM :

Les concentrations sériques minimales de la crisantaspase ont été déterminées chez les 48 patients atteints de LLA âgés de 2 à 18 ans, inclus dans une étude multicentrique menée en ouvert, à un seul bras, évaluant la sécurité d'emploi et la pharmacologie clinique (étude AALL07P2). Le critère principal d'évaluation était la proportion de patients présentant une concentration sérique minimale d'asparaginase supérieure ou égale à $0,1$ U/ml.

À la suite de l'administration intramusculaire d'une dose de $25\,000 \text{ U/m}^2$ pour le premier cycle de traitement, l'activité sérique de l'asparaginase a été maintenue au-dessus de $0,1$ U/ml 48 heures après la dose chez 92,5 % des patients, et au moins à $0,1$ U/ml après 72 heures chez 88,5 % des patients.

Étude IV :

L'activité sérique minimale de l'asparaginase a été déterminée chez 24 patients atteints de LLA âgés de 1 à 17 ans inclus dans une étude multicentrique menée en ouvert, à un seul bras, évaluant la pharmacocinétique (100EUSA12). L'objectif principal de l'étude était de déterminer la proportion de patients présentant des taux d'activité sérique nadir (minimale) d'asparaginase $\geq 0,1$ U/ml après 2 jours (activité déterminée 48 heures après l'administration de la cinquième dose) au cours des 2 premières semaines du traitement par crisantaspase (trois fois par semaine par voie IV) chez des patients atteints de LLA/LLB, ayant développé une hypersensibilité à l'asparaginase de d'*E. coli* native, à la pegaspargase ou à la calaspargase pégol.

À la suite de l'administration intraveineuse d'une dose de $25\,000 \text{ U/m}^2$ sur 1 heure pour le premier cycle de traitement, l'activité sérique de l'asparaginase a été maintenue à $\geq 0,1$ U/ml 48 heures après la dose 5 (critère d'évaluation principal) chez 83 % des patients, et à $\geq 0,1$ U/ml 72 heures après la dose 6 (critère d'évaluation secondaire) chez 43 % des patients.

Anticorps neutralisants

Comme pour les autres préparations de L-asparaginase, un développement d'anticorps neutralisants spécifiques a été rapporté lors d'administrations répétées, et il est associé à une réduction de l'activité de la L-asparaginase.

Activité dans le liquide céphalorachidien

Après administration IM de $25\,000 \text{ U/m}^2$ de crisantaspase par semaine pendant 16 semaines, les taux de L-asparagine dans le LCR étaient indétectables 3 jours après la dernière administration chez 5 des 8 enfants (62,5 %) et chez 2 des 8 enfants (25 %) après la 5^e et la 6^e administration pendant un traitement de réinduction renforcé.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité pour la reproduction :

Des études de toxicologie de la reproduction ont montré un transfert placentaire de la L-asparaginase chez le lapin. Des effets tératogènes ont été observés chez le lapin, le rat et la souris à des doses inférieures ou égales à celles cliniquement pertinentes. Des malformations des poumons, des reins et du squelette (spina bifida, extrusion abdominale, queue manquante) ont été observées chez le lapin. Le traitement de rates et de souris gestantes a produit une exencéphalie et des anomalies du squelette.

Fertilité

Aucun résultat pertinent n'a été observé sur le développement embryonnaire des mâles et des femelles chez le rat, à des doses allant jusqu'à 50 % de la dose humaine recommandée ajustée en fonction de la surface corporelle totale, qui était la plus dose la plus élevée testée dans cette étude.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Glucose monohydraté
Chlorure de sodium
Hydroxyde de sodium
Acide acétique

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments. Voir rubrique 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions. En conséquence, d'autres médicaments administrés par voie intraveineuse ne doivent pas être perfusés dans la même ligne intraveineuse que celle de l'administration de Erwinase.

6.3 Durée de conservation

Durée de conservation du produit dans son emballage

3 ans.

Durée de conservation après reconstitution pour injection

La stabilité physico-chimique de la solution injectable reconstituée a été démontrée durant 15 minutes au maximum dans l'emballage d'origine, et durant 4 heures dans une seringue en verre ou en polypropylène, lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 25 °C.

D'un point de vue microbiologique, la solution injectable reconstituée doit être utilisée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution exclut le risque de contamination microbiologique. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

Stabilité du médicament dilué pour perfusion

La stabilité physico-chimique de la solution pour perfusion diluée en cours d'utilisation a été démontrée durant 4 heures, lorsqu'elle est conservée à une température inférieure à 25 °C dans une poche à perfusion polychlorure de vinyle (PVC). La durée de conservation n'a pas été étudiée pour d'autres types de poches à perfusion.

D'un point de vue microbiologique, la solution pour perfusion diluée doit être utilisée immédiatement, sauf si la méthode de reconstitution et de dilution exclut le risque de contamination microbiologique. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, les durées et conditions de conservation en cours d'utilisation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte contenant 5 flacons avec chacun une capacité nominale de 3 ml, en verre neutre transparent de type I, fermé au moyen d'un bouchon de 13 mm en caoutchouc bromobutyle pour lyophilisation et d'un sceau externe en aluminium. Chaque flacon contient une substance lyophilisée solide de couleur blanche.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Le contenu de chaque flacon doit être reconstitué dans 1 ml ou 2 ml de solution de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection.

Après reconstitution dans 1 ml, la concentration résultante est de 10 000 U/ml. Après reconstitution dans 2 ml, la concentration résultante est de 5 000 U/ml.

Ajouter lentement la solution de chlorure de sodium (0,9 %) pour injection en la faisant couler le long de la paroi interne du flacon, afin qu'elle n'atteigne pas directement la poudre. Laisser le contenu se dissoudre par léger mélange ou tourbillon, tout en maintenant le flacon en position verticale. Éviter tout contact de la solution avec le bouchon. Ne pas agiter vigoureusement ou excessivement afin d'éviter la formation de mousse.

La solution doit être limpide sans aucune particule visible. Des agrégats cristallins ou filiformes de protéines peuvent être visibles si le flacon a été trop agité, ce qui entraîne une formation de mousse visible. La solution reconstituée doit être jetée en cas de présence de particules visibles ou d'agrégats de protéines.

La solution reconstituée doit être administrée dans les 15 minutes suivant la reconstitution. Si un délai de plus de 15 minutes ne peut être évité entre la reconstitution et l'administration, la solution doit être transférée dans des conditions aseptiques, dans une seringue en verre ou en polypropylène transparent stérile. La solution reconstituée doit ensuite être conservée à une température inférieure à 25 °C et utilisée dans un délai de 4 heures.

Pour la perfusion IV, il est recommandé que la solution reconstituée de Erwinase soit en outre diluée dans 100 ml de solution de chlorure de sodium (0,9 %). Pour faciliter la préparation, la solution reconstituée de Erwinase peut être transférée directement dans une poche préremplie de 100 ml de solution de chlorure de sodium (0,9 %) pour perfusion.

Il est recommandé d'utiliser la solution pour perfusion diluée immédiatement après sa préparation. Si elle n'est pas utilisée immédiatement, la solution pour perfusion diluée peut être conservée dans la poche à perfusion (voir rubrique 6.3).

Erwinase n'est pas un médicament cytotoxique et ne nécessite pas les précautions particulières nécessaires pour la manipulation des agents de ce type. Le potentiel sensibilisant de Erwinase doit cependant être pris en compte lors de sa préparation et de son administration.

L'inhalation de la poudre ou de la solution doit être évitée. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, en particulier avec les yeux, la partie du corps concernée doit être rincée abondamment pendant au moins 15 minutes.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Porton Biopharma Limited
MC2, Penrose Wharf Business Centre,
Penrose Quay,
Cork,
T23 XN53
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE600551

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 23/06/2024
Date du dernier renouvellement : 30/04/2025

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

09/2025
Date d'approbation du texte : 10/2025