

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oncaspar 750 U/ml, poudre pour solution injectable/pour perfusion.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque flacon contient 3 750 unités (U)\*\* de pégaspargase\*.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 750 U de pégaspargase (750 U/ml).

\* La substance active est un conjugué covalent de L-asparaginase dérivée d'*Escherichia coli* et de monométhoxypolyéthylène glycol.

\*\* Une unité se définit comme la quantité d'enzymes nécessaire pour libérer 1 µmol d'ammoniaque par minute à un pH de 7,3 et à 37 °C.

L'activité de ce médicament ne doit pas être comparée à celle d'une autre protéine pégylée ou non pégylée de la même classe thérapeutique. Pour plus d'informations, voir rubrique 5.1.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Poudre blanche à blanc cassé.

## **4. DONNÉES CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Oncaspar est utilisé en association à d'autres agents antinéoplasiques pour le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les patients pédiatriques de la naissance jusqu'à 18 ans et chez les patients adultes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Oncaspar doit être prescrit et administré par des médecins et/ou des professionnels de santé expérimentés dans l'utilisation des médicaments antinéoplasiques. Il ne doit être administré qu'en milieu hospitalier où du matériel de réanimation adapté est disponible. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuels effets indésirables pendant la période d'administration (voir rubrique 4.4).

#### Posologie

Oncaspar est généralement administré dans des protocoles de chimiothérapie, en association avec d'autres agents antinéoplasiques (voir aussi rubrique 4.5).

#### Prémédication recommandée

Prémédiquer les patients avec du paracétamol, un inhibiteur des récepteurs H-1 (ex : la diphenhydramine), et un inhibiteur des récepteurs H-2 (ex : la famotidine) 30 à 60 minutes avant l'administration d'Oncaspar afin de réduire le risque et la sévérité des réactions d'hypersensibilité et des réactions liées à la perfusion (voir la rubrique 4.4).

### Population pédiatrique et adultes ≤ 21 ans

La dose recommandée chez les patients âgés de 21 ans et moins et dont la surface corporelle est supérieure ou égale à 0,6 m<sup>2</sup> est de 2 500 U de pégaspargase (équivalent à 3,3 ml d'Oncaspar)/m<sup>2</sup> de surface corporelle tous les 14 jours.

Chez les enfants dont la surface corporelle est inférieure à 0,6 m<sup>2</sup>, la dose recommandée est de 82,5 U de pégaspargase (équivalent à 0,1 ml d'Oncaspar)/kg de poids corporel tous les 14 jours.

### Adultes > 21 ans

Sauf indication contraire, la posologie recommandée chez les adultes âgés de plus de 21 ans est de 2 000 U de pégaspargase (équivalent à 2,67 ml d'Oncaspar)/m<sup>2</sup> de surface corporelle tous les 14 jours.

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité sérique minimale de l'asparaginase, mesurée avant la prochaine administration de pégaspargase. Si les valeurs de l'activité de l'asparaginase n'atteignent pas les taux cibles, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

### Populations particulières

#### *Insuffisants rénaux*

Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n'est pas excrétée par les reins ; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance rénale.

#### *Insuffisants hépatiques*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique.

#### *Sujets âgés*

Les données disponibles pour les patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

### Mode d'administration

Oncaspar peut être administré par injection intramusculaire (IM) ou par perfusion intraveineuse (IV).

Pour les plus petits volumes, il est préférable d'administrer par voie intramusculaire. Lorsqu'Oncaspar est administré par injection intramusculaire, le volume injecté à un même endroit ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent, et 3 ml chez l'adulte. En cas d'administration de volumes plus importants, la dose doit être divisée et administrée en plusieurs sites d'injection.

La perfusion intraveineuse d'Oncaspar est généralement administrée sur une période de 1 à 2 heures, dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou dans une solution de glucose à 5 %.

La solution diluée peut être administrée avec une perfusion déjà en cours de chlorure de sodium à 9 mg/ml ou de glucose à 5 %. Ne pas perfuser d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse en même temps qu'Oncaspar.

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

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Déficience hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ; transaminases > 10 x LSN).

Antécédents de thrombose grave lors d'un précédent traitement par L-asparaginase.

Antécédents de pancréatite, y compris de pancréatite liée à un traitement antérieur par L-asparaginase (voir rubrique 4.4).

Antécédents d'événements hémorragiques graves lors d'un précédent traitement par L-asparaginase (voir rubrique 4.4).

#### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

##### Tracabilité

Afin d'améliorer la tracabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

##### Anticorps anti-asparaginase

La présence d'anticorps anti-asparaginase peut être associée à de faibles taux d'activité de l'asparaginase étant donné l'activité neutralisante possible de ces anticorps. Dans ce cas, le remplacement par une autre préparation à base d'asparaginase doit être envisagé.

L'activité sérique ou plasmatique de l'asparaginase peut être mesurée afin d'exclure toute réduction accélérée de l'activité de l'asparaginase.

##### Hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité à la pégaspargase, y compris une anaphylaxie potentiellement mortelle, peuvent survenir pendant le traitement, y compris chez les patients dont l'hypersensibilité aux formulations d'asparaginase dérivée d'*E. coli* est connue. Les autres réactions d'hypersensibilité peuvent inclure un angioedème, un gonflement des lèvres, un gonflement oculaire, un érythème, une pression artérielle diminuée, un bronchospasme, une dyspnée, un prurit et un rash (voir rubriques 4.3 et 4.8).

Prémédiquer les patients 30 à 60 minutes avant l'administration d'Oncaspar (voir la rubrique 4.2).

Par mesure de précaution, le patient doit être surveillé pendant une heure après l'administration ; du matériel de réanimation et autres traitements appropriés de l'anaphylaxie doivent être disponibles (épinéphrine, oxygène, stéroïdes par voie intraveineuse, etc.). Oncaspar doit être arrêté chez les patients présentant des réactions d'hypersensibilité graves (voir rubriques 4.3 et 4.8). En fonction de la sévérité des symptômes, il peut être nécessaire d'administrer des antihistaminiques, des corticoïdes et des vasopresseurs.

##### Effets sur le pancréas

Des cas de pancréatite, y compris de pancréatite hémorragique ou nécrosante avec une issue fatale, ont été rapportés chez des patients recevant Oncaspar (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être informés des signes et des symptômes de la pancréatite qui, si elle n'est pas traitée, peut être mortelle.

En cas de suspicion de pancréatite, le traitement par Oncaspar doit être interrompu. Si la pancréatite est confirmée, le traitement par Oncaspar ne doit pas être repris.

Les taux sériques d'amylase et/ou de lipase doivent être surveillés fréquemment afin d'identifier les premiers signes d'inflammation du pancréas. La glycémie doit être surveillée, étant donné qu'une intolérance au glucose pouvant apparaître lors de l'utilisation concomitante d'Oncaspar et de prednisone.

##### Coagulopathie

Des événements thrombotiques graves, y compris une thrombose du sinus sagittal, peuvent se produire chez les patients recevant de la pégaspargase (voir rubrique 4.8). Oncaspar doit être arrêté chez les patients présentant des événements thrombotiques graves.

Un allongement du temps de prothrombine (TP), un allongement du temps de thromboplastine partiel (TTP), une hypofibrinogénémie et une diminution de l'antithrombine III peuvent se produire chez les patients recevant de la pégaspargase. Les paramètres de coagulation doivent être surveillés avant le traitement et régulièrement pendant et après le traitement, particulièrement lorsque d'autres

médicaments ayant des propriétés anticoagulantes (tels que l'acide acétylsalicylique et des anti-inflammatoires non stéroïdiens) sont utilisés en même temps (voir rubrique 4.5), ou lorsqu'un protocole de chimiothérapie concomitant comprenant du méthotrexate, de la daunorubicine, des corticoïdes est administré. En cas de diminution importante du fibrinogène ou d'un déficit en antithrombine III (ATIII), il faut envisager un traitement de remplacement approprié.

#### Ostéonécrose

En présence de glucocorticoïdes, l'ostéonécrose (nécrose avasculaire) est une complication possible de l'hypercoagulabilité observée chez les enfants et les adolescents avec une incidence plus élevée observée chez les filles (voir rubriques 4.5 et 4.8). Par conséquent, une surveillance étroite chez les enfants et adolescents est recommandée afin de détecter tout signe clinique / symptôme d'ostéonécrose. Le jugement clinique du médecin traitant doit guider la prise en charge de chaque patient sur la base d'une évaluation individuelle du rapport bénéfice/risque conformément aux recommandations de traitement de la LLA et aux principes des soins de support.

#### Effets hépatiques

Un traitement combiné à base d'Oncaspar et d'autres produits hépatotoxiques peut engendrer une toxicité hépatique sévère.

Il convient d'être vigilant lorsqu'Oncaspar est administré en association avec des produits hépatotoxiques, surtout en cas d'insuffisance hépatique préexistante. Les modifications de paramètres de la fonction hépatique doivent être surveillés chez les patients.

Le risque d'hépatotoxicité peut être augmenté chez les patients porteurs du chromosome de Philadelphie, pour lesquels un traitement par inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., imatinib) est combiné à un traitement par L-asparaginase. Il convient d'en tenir compte lorsque l'utilisation d'Oncaspar est envisagée dans ces populations de patients.

Une maladie veino-occlusive (MVO) hépatique, incluant des cas sévère, mettant la vie en danger et potentiellement mortel, a été observée chez des patients traités par Oncaspar en association avec une chimiothérapie standard, notamment durant la phase d'induction de chimiothérapie multiphasique (voir rubrique 4.8).

Les signes et symptômes de la MVO comprennent une prise de poids rapide, une rétention de fluide avec de l'ascite, une hépatomégalie, une thrombocytopénie et une augmentation rapide de la bilirubine. L'identification de facteurs de risque tels qu'une maladie hépatique pré-existante ou un antécédant de MVO est essentielle pour sa prévention. Reconnaître rapidement une MVO et la prendre en charge de façon appropriée demeure impératif. Les patients présentant cette pathologie doivent être traités conformément aux pratiques médicales standards.

Du fait du risque d'hyperbilirubinémie, il est recommandé de surveiller les taux de bilirubine avant le traitement et avant chaque dose.

#### Effets sur le système nerveux central

Un traitement associé avec Oncaspar peut engendrer une toxicité du système nerveux central. Des cas d'encéphalopathie (parmi lesquels le syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible) ont été rapportés (voir rubrique 4.8).

Oncaspar peut provoquer des signes et des symptômes d'atteinte du système nerveux central qui se manifestent par une somnolence, une confusion mentale, des convulsions. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter de tels symptômes, en particulier si Oncaspar est associé à des produits neurotoxiques (tels que la vincristine et le méthotrexate ; voir rubrique 4.5).

#### Myélosuppression

La pégaspargase peut provoquer une myélosuppression, directement ou indirectement (par altération des effets myélosupresseurs d'autres agents tels que le méthotrexate ou la 6-mercaptopurine). Par conséquent, l'utilisation d'Oncaspar pourrait augmenter le risque d'infections.

La diminution du nombre de lymphoblastes circulants est souvent assez marquée, et des numérations normales ou trop basses des leucocytes sont souvent constatées les premiers jours qui suivent le début du traitement. Cela peut être associé à une augmentation marquée du taux sérique d'acide urique. Une néphropathie urique peut se développer. Afin de surveiller l'effet thérapeutique, il faut surveiller de près l'hémogramme ainsi que la moelle osseuse du patient.

#### Hyperammoniémie

L'asparaginase facilite la conversion rapide de l'asparagine et de la glutamine en acide aspartique et acide glutamique, l'ammoniaque étant le produit dérivé commun à ces deux réactions (voir rubrique 5.1). L'administration intraveineuse d'asparaginase peut par conséquent entraîner l'élévation rapide des taux sériques d'ammoniaque.

Les symptômes d'hyperammoniémie sont souvent transitoires et peuvent inclure : nausées, vomissements, céphalées, sensation vertigineuse et rash. Dans les cas sévères, une encéphalopathie peut se développer avec ou sans insuffisance hépatique, notamment chez les adultes plus âgés, qui peut mettre en jeu le pronostic vital ou être mortelle. Si des symptômes d'hyperammoniémie existent, les taux d'ammoniaque doivent être étroitement surveillés.

#### Contraception

Une contraception non orale efficace doit être utilisée pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Une interaction indirecte entre les contraceptifs oraux et la pégaspargase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme une méthode de contraception acceptable (voir rubriques 4.5 et 4.6).

#### Teneur en sodium

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

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

La diminution des protéines sériques causée par la pégaspargase peut augmenter la toxicité d'autres médicaments qui se lient aux protéines.

En outre, en inhibant la synthèse des protéines et la division cellulaire, la pégaspargase peut perturber le mécanisme d'action d'autres substances qui nécessitent une division cellulaire pour être efficaces, par exemple le méthotrexate.

Le méthotrexate et la cytarabine peuvent interagir différemment avec Oncaspar : leur administration antérieure peut augmenter l'action de la pégaspargase par synergie. Si ces substances sont administrées l'une après l'autre, l'effet de la pégaspargase peut être réduit par antagonisme.

La pégaspargase peut interférer avec le métabolisme et la clairance d'autres médicaments, étant donné ses effets sur la synthèse des protéines et sur la fonction hépatique, de même que par son association à d'autres produits de chimiothérapie connus pour interagir avec les enzymes CYP.

L'utilisation d'Oncaspar peut engendrer une fluctuation des facteurs de coagulation. Cela peut favoriser la tendance aux saignements et/ou les thromboses. La prudence est donc recommandée lors de l'administration concomitante d'anticoagulants tels que la coumarine, l'héparine, le dipyridamole, l'acide acétylsalicylique ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, ou de protocoles de chimiothérapie comprenant du méthotrexate, de la daunorubicine, des corticoïdes.

Lors de l'administration concomitante de glucocorticoïdes (par exemple, prednisone) et de pégaspargase, les altérations des paramètres de coagulation (par exemple, diminution du fibrinogène et déficit en antithrombine III [ATIII]) peuvent être plus prononcées.

La pégaspargase peut augmenter le risque d'ostéonécrose induite par les glucocorticoïdes chez les enfants et les adolescents lorsque les deux traitements sont administrés simultanément, avec une

incidence plus élevée observée chez les filles, en raison d'une augmentation potentielle de l'exposition à la dexaméthasone (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Un traitement par vincristine administré simultanément ou juste avant peut augmenter la toxicité de la pégaspargase. L'administration d'Oncaspar avant la vincristine peut augmenter la neurotoxicité de la vincristine. Par conséquent, la vincristine doit être administrée au moins 12 heures avant l'administration d'Oncaspar afin de limiter la toxicité.

Une interaction indirecte entre la pégaspargase et les contraceptifs oraux ne peut être exclue en raison de l'hépatotoxicité de la pégaspargase qui peut altérer la clairance hépatique des contraceptifs oraux. Par conséquent, l'utilisation concomitante d'Oncaspar et de contraceptifs oraux n'est pas recommandée. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un autre moyen de contraception (voir rubriques 4.4 et 4.6).

La vaccination simultanée avec des vaccins vivants peut entraîner une augmentation du risque d'infections sévères attribuable à l'activité immunosuppressive de la pégaspargase, à la présence de la maladie sous-jacente et de la chimiothérapie associée (voir rubrique 4.4). Par conséquent, la vaccination avec des vaccins vivants ne doit pas être effectuée dans les 3 mois qui suivent la fin de l'intégralité du traitement anti-leucémique.

#### **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer/Contraception masculine et féminine

Les hommes et les femmes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Une interaction indirecte entre les contraceptifs oraux et la pégaspargase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme suffisamment sûrs dans cette situation clinique. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser un autre moyen de contraception (voir rubriques 4.4 et 4.5).

##### Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la L-asparaginase et il n'existe pas de données sur l'utilisation d'Oncaspar chez la femme enceinte. Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec la pégaspargase chez l'animal, mais des études menées chez l'animal avec la L-asparaginase ont mis en évidence une tératogénicité (voir rubrique 5.3). Par conséquent, et en raison de ses propriétés pharmacologiques, Oncaspar ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la patiente ne justifie un traitement par pégaspargase.

##### Allaitement

On ne sait pas si la pégaspargase est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu de ses propriétés pharmacologiques, un risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut être exclu. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement avec Oncaspar et ne doit pas être repris avant l'arrêt du traitement.

##### Fertilité

Aucune étude évaluant l'effet de la pégaspargase sur la fertilité n'a été réalisée.

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

Oncaspar a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients traités avec Oncaspar combiné à d'autres médicaments chimiothérapeutiques : somnolence, confusion, sensation vertigineuse, syncope, convulsions.

Il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ni d'utiliser de machines pendant le traitement par Oncaspar en cas de survenue de ces effets indésirables ou d'autres effets indésirables qui pourraient réduire leur capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines (voir rubrique 4.4).

## 4.8 Effets indésirables

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables décrits dans cette rubrique sont issus des données des études cliniques et de pharmacovigilance menés sur Oncaspar chez des patients atteints de LLA. Le profil de sécurité est basé sur les études multicentriques, randomisées, contrôlées, prospectives, ouvertes utilisant Oncaspar à la dose de 2 500 U/m<sup>2</sup> administrée par voie intraveineuse comme traitement comparatif (études DFCI 11-001 et AALL07P4). En outre, le profil de sécurité inclut des données d'autres études menées sur Oncaspar comme l'étude comparant la pharmacocinétique des formulations liquide et lyophilisée de la pegaspargase (CL2-95014-002), son étude d'extension (CL2-95014-003) et des études utilisant la voie d'administration intramusculaire (études CCG-1962 et CCG-1991) ont également été prises en compte pour déterminer le profil de sécurité (voir rubrique 5.1 pour CCG-1962 et CCG-1991).

Les effets indésirables les plus fréquemment observés avec Oncaspar (dans au moins 2 études à une fréquence > 10 %) incluaient : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, temps de céphaline activée allongé, hypertriglycéridémie, hyperglycémie et neutropénie fébrile.

Les effets indésirables sévères les plus fréquemment observés avec Oncaspar (grade 3 ou 4) dans les études DFCI 11-001 et AALL07P4, à une fréquence > 5 % incluaient : alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, bilirubine sanguine augmentée, neutropénie fébrile, hyperglycémie, lipase augmentée et pancréatite.

### Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables et leur fréquence sont présentés dans le Tableau 1. Les fréquences sont définies par la convention suivante : 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 : Effets indésirables rapportés lors du traitement par Oncaspar**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effets indésirables
Infections et infestations	Fréquent : infections, septicémie
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : neutropénie fébrile
	Fréquent : anémie, coagulopathie
	Fréquence indéterminée : insuffisance de la moelle osseuse
Affections du système immunitaire	Très fréquent : hypersensibilité, urticaire, réaction anaphylactique
	Fréquence indéterminée : choc anaphylactique
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : appétit diminué, hyperglycémie
	Fréquent : hyperlipidémie, hypercholestérolémie
	Fréquence indéterminée : acidocétose diabétique, hypoglycémie
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée : état confusionnel
Affections du système nerveux	Fréquent : convulsion, neuropathie motrice périphérique, syncope
	Rare : syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible
	Fréquence indéterminée : somnolence, tremblement*
Affections vasculaires	Très fréquent : embolie**
	Fréquent : thrombose***
	Fréquence indéterminée : accident cérébrovasculaire, hémorragie, thrombose du sinus sagittal supérieur

<b>Classe de systèmes d'organes MedDRA</b>	<b>Effets indésirables</b>
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent : hypoxie
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : pancréatite, diarrhée, douleur abdominale, nausées
	Fréquent : vomissement, stomatite, ascite
	Rare : pancréatite nécrosante, pancréatite hémorragique
	Fréquence indéterminée : pseudokyste pancréatique, parotidite*
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : rash
	Fréquence indéterminée : nécrolyse épidermique toxique*
Affections hépatobiliaires	Fréquent : hépatotoxicité, stéatose hépatique
	Rare : nécrose hépatique, ictere, cholestase, insuffisance hépatique
	Fréquence indéterminée : maladie veino-occlusive
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : extrémités douloureuses
	Fréquence indéterminée : ostéonécrose (voir sections 4.4 et 4.5)
Affections du rein et des voies urinaires	Fréquence indéterminée : insuffisance rénale aiguë*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquence indéterminée : pyrexie
Investigations	Très fréquent : poids diminué, hypoalbuminémie, alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, hypertriglycéridémie, fibrinogène sanguin diminué, lipase augmentée, amylase augmentée, temps de céphaline activée allongé, bilirubine sanguine augmentée, antithrombine III diminuée****, neutrophiles diminués***
	Fréquent : TP (temps de prothrombine) allongé, INR augmenté, hypokaliémie, cholestérol sanguin augmenté, hypofibrinogénémie, gamma-glutamyltransférase augmentée
	Fréquence indéterminée : urée sanguine augmentée, anticorps anti-pégaspargase, numération plaquettaire diminuée, hyperammoniémie

\*Effets indésirables observés avec d'autres médicaments à base d'asparaginase de la même classe

\*\*Des cas d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse, de thrombose veineuse d'un membre et de thrombophlébite superficielle ont été observés dans l'étude DFCI 11-001

\*\*\*Légende : thrombose du SNC

\*\*\*\*Des cas de diminution de l'antithrombine III et des neutrophiles ont été observés dans les études CL2-95014-002 et CL2-95014-003

#### Description de certains effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été observés lors d'un traitement concomitant par asparaginase. Bien qu'ils n'aient pas été associés spécifiquement à l'utilisation de la pégaspargase, ils peuvent se produire avec Oncaspar :

#### *Affections hématologiques et du système lymphatique*

Oncaspar peut provoquer une myélosuppression légère à modérée et les trois lignées cellulaires sanguines peuvent être affectées.

Environ la moitié des hémorragies et thromboses graves affectent les vaisseaux cérébraux et peuvent induire par exemple un accident vasculaire cérébral, des convulsions, des céphalées ou une perte de conscience.

### *Affections du système nerveux*

Oncaspar peut provoquer des dysfonctionnements du système nerveux central qui se manifestent par des convulsions, et moins souvent par un état confusionnel et de la somnolence (état de conscience légèrement altéré).

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

De très rares cas de légers tremblements des doigts ont été rapportés.

### *Affections gastro-intestinales*

Environ la moitié des patients présentent des réactions gastro-intestinales légères à modérées telles qu'une perte d'appétit, des nausées, des vomissements, des crampes abdominales, de la diarrhée et une perte de poids.

Les pancréatites aiguës sont fréquentes. Des cas isolés de formation de pseudo-kystes ont été rapportés (jusqu'à 4 mois après la dernière administration).

Les pancréatites hémorragiques ou nécrosantes sont rares. Un cas de pancréatite avec parotidite aiguë simultanée a été décrit avec le traitement par L-asparaginase. Un seul cas de pancréatite nécrosante ou hémorragique d'issue fatale a été signalé.

L'amylase sérique peut augmenter pendant le traitement par Oncaspar et également après son arrêt.

### *Affections du rein et des voies urinaires*

Une insuffisance rénale aiguë peut se développer dans de rares cas pendant un traitement avec des produits contenant de la L-asparaginase.

### *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Des réactions allergiques cutanées peuvent se manifester. Un cas de nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell) associé à la L-asparaginase a été rapporté.

### *Affections endocriniannes*

Des altérations de la fonction endocrine du pancréas sont fréquemment observées et se manifestent principalement sous la forme d'un métabolisme anormal du glucose. Des cas d'acidocétose diabétique et d'hyperglycémie hyperosmolaire, répondant généralement bien à l'administration d'insuline, ont été rapportés.

### *Troubles du métabolisme et de la nutrition*

Une altération des taux lipidiques sériques a été observée ; des modifications des valeurs lipidiques sériques, dans la plupart des cas sans symptômes cliniques, sont très fréquentes.

Une augmentation de l'urée sérique s'observe régulièrement ; elle n'est pas liée à la dose et est presque toujours le signe avant-coureur d'un déséquilibre du métabolisme rénal.

### *Troubles généraux et anomalies au site d'administration*

De la fièvre peut apparaître après l'injection, mais elle disparaît généralement spontanément.

### *Affections du système immunitaire*

L'apparition d'anticorps spécifiques dirigés contre la pégaspargase a été détectée. Dans de rares cas, ils ont été associés à des réactions d'hypersensibilité. L'apparition d'anticorps neutralisants entraînant une baisse de l'efficacité clinique a également été signalée.

Des réaction d'hypersensibilité à Oncaspar, incluant une réaction anaphylactique potentiellement mortelle, un angioedème, un gonflement des lèvres, un gonflement oculaire, un erythème, une diminution de la pression artérielle, un bronchospasme, une dyspnée, un prurit et un rash, peuvent survenir au cours du traitement (voir rubriques 4.3 et 4.4).

### *Affections hépatobiliaires*

Des altérations des paramètres hépatiques sont fréquentes. Une augmentation des transaminases sériques et de la bilirubine sérique, non liée à la dose, est fréquemment observée.

Une prise de poids rapide, une rétention de fluide avec de l'ascite, une hépatomégalie, associés à une augmentation rapide de la bilirubine sérique et une thrombocytopénie persistante peuvent indiquer un risque de développer une MVO sévère, qui peut être fatale si elle n'est pas traitée (voir rubrique 4.4).

Une infiltration graisseuse du foie est très fréquemment observée. De rares cas de cholestase, de jaunisse, de nécrose des cellules hépatiques et d'insuffisance hépatique d'issue fatale ont été rapportés.

Une altération de la synthèse protéique peut conduire à une diminution des protéines sériques. Chez la majorité des patients, on constate une diminution de la sérum-albumine pendant le traitement, non liée à la dose.

Les types d'effets indésirables d'Oncaspar sont semblables à ceux observés avec la L-asparaginase non pégylée native (c.-à-d. l'asparaginase native dérivée d'*E. coli*).

#### 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 via le système national de déclaration - voir Annexe V.

#### **4.9 Surdosage**

Des cas de surdosages accidentels avec Oncaspar ont été rapportés. Après le surdosage, une augmentation des enzymes hépatiques, un rash et une hyperbilirubinémie ont été observés. Il n'existe pas de traitement pharmacologique spécifique des surdosages. En cas de surdosage, les patients doivent être minutieusement surveillés afin de détecter tout signe et symptôme d'effets indésirables, et doivent être pris en charge de manière adéquate par un traitement symptomatique et de soutien.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques et immunomodulateurs, autres agents antinéoplasiques

Code ATC : L01XX24

#### Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action de la L-asparaginase est dû au clivage enzymatique de l'acide aminé L-asparagine en acide aspartique et ammoniacal. La déplétion de la L-asparagine dans le sang entraîne une inhibition de la synthèse des protéines, de l'ADN et de l'ARN, particulièrement dans les blastes leucémiques qui ne peuvent pas synthétiser la L-asparagine, et subissent donc une apoptose.

À l'inverse, les cellules normales sont capables de synthétiser la L-asparagine et sont moins affectées par sa déplétion rapide pendant le traitement par l'enzyme L-asparaginase. La PEGylation ne modifie pas les propriétés enzymatiques de la L-asparaginase, mais elle influence la pharmacocinétique et l'immunogénicité de l'enzyme.

#### Effets pharmacodynamiques

L'effet anti-leucémique de la L-asparaginase est lié à une déplétion prolongée en L-asparagine dans le sang et le liquide céphalorachidien (LCR). L'effet pharmacodynamique (PD) d'Oncaspar a été évalué après administration intramusculaire (étude CCG-1962) et intraveineuse (AALL07P4).

Dans l'étude CCG-1962, l'effet PD d'Oncaspar a été évalué à travers différentes mesures de l'asparagine dans le sérum ( $n = 57$ ) et dans le LCR ( $n = 50$ ) de patients pédiatriques présentant une LLA à risque standard nouvellement diagnostiquée, qui ont reçu trois doses d'Oncaspar

(2 500 unités/m<sup>2</sup> desurface corporelle) par voie intramusculaire, une dose lors de la phase d'induction et deux doses lors des phases d'intensification retardée. Une diminution de la concentration sérique d'asparagine était évidente au 4e jour après la première dose d'induction et a atteint un nadir apparent au 10e jour après la dose. Des concentrations sériques d'asparagine d'environ 1 µM ont persisté pendant environ 3 semaines. La concentration d'asparagine a chuté à moins de 3 µM lorsque l'activité de l'asparaginase était > 0,1 U/ml. Dans le LCR, la concentration d'asparagine de 2,3 µM observée avant le traitement a chuté à 1,1 µM au jour 7 et à 0,6 µM au jour 28 de la phase d'induction (voir la rubrique Efficacité et sécurité cliniques).

Dans l'étude AALL07P4, l'effet PD d'Oncaspar a été évalué chez 47 sujets évaluables atteints d'une LLA à précurseurs B à haut risque, qui ont reçu des doses intraveineuses d'Oncaspar de 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant les phases d'induction et de consolidation. Les concentrations plasmatiques de L-asparagine ont chuté en-dessous de la limite de quantification du dosage dans les 24 heures qui ont suivi la dose d'induction et la première dose de consolidation d'Oncaspar et la déplétion a persisté pendant environ 2 semaines. Les concentrations d'asparagine dans le LCR étaient diminuées au 4e jour après la dose d'induction et restaient largement indécelables au 18e jour après l'administration.

Sur la base des résultats de ces deux études, une dose d'Oncaspar de 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle administrée par voie intramusculaire (CCG-1962) et intraveineuse (AALL07P4) permet de maintenir la déplétion de la L-asparagine pendant environ deux semaines après l'administration.

#### Efficacité et sécurité cliniques

L'efficacité et la sécurité d'Oncaspar ont été évaluées sur la base de trois études cliniques utilisant Oncaspar, solution injectable/pour perfusion comme traitement de première intention dans la LLA : l'étude CCG-1962 menée chez des patients atteints d'une LLA à risque standard ; l'étude AALL07P4 menée chez des patients atteints de LLA à haut risque ; l'étude DFCI 11-001 incluant des patients atteints d'une LLA à risque standard ou à haut risque.

L'efficacité d'Oncaspar chez les patients atteints de LLA présentant une maladie en rechute/réfractaire et des antécédents de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* repose sur un groupe de 94 patients inclus dans six études en ouvert [ASP-001, ASP-201A, ASP-302, ASP-304, ASP-400 et ASP-001C/003C].

#### Traitements de première intention (patients atteints de LLA non hypersensibles à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*)

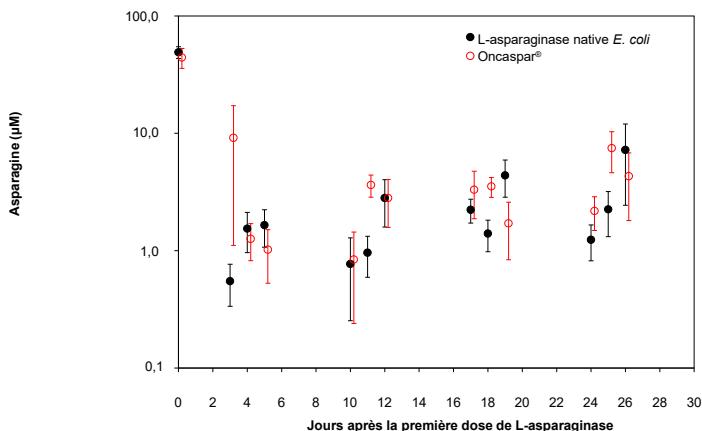
La sécurité et l'efficacité d'Oncaspar ont été évaluées au cours d'une étude randomisée, multicentrique, ouverte, contrôlée versus traitement actif (étude CCG-1962). Dans cette étude, 118 patients pédiatriques âgés de 1 à 9 ans atteints de LLA à risque standard non précédemment traitée ont été randomisés selon un rapport de 1:1 pour recevoir Oncaspar ou de la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* dans le cadre d'un traitement combiné. Oncaspar était administré par voie intramusculaire à une dose de 2 500 unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines et le jour 3 de chacune des deux phases d'intensification retardée (IR) de 8 semaines. La L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* était administrée par voie intramusculaire à une dose de 6 000 unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle trois fois par semaine, soit 9 doses au total pendant la phase d'induction et 6 doses au total pendant chaque phase d'intensification retardée.

La détermination principale de l'efficacité reposait sur la preuve d'une déplétion en asparagine similaire (amplitude et durée) dans les bras Oncaspar et L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*. L'objectif fixé par le protocole était l'obtention d'une déplétion en asparagine à une concentration sérique ≤ 1 µM. La proportion de patients ayant atteint ce niveau de déplétion était similaire dans les deux bras pendant les 3 phases de traitement, aux points de mesure indiqués dans le protocole.

Dans toutes les phases de traitement, les concentrations sériques d'asparagine ont diminué dans les 4 jours qui ont suivi la première administration d'asparaginase, et sont restées faibles pendant environ 3 semaines aussi bien dans le bras recevant Oncaspar que dans celui recevant la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*. Les concentrations sériques d'asparagine obtenues pendant la phase d'induction sont

présentées en figure 1. Les profils de déplétion en asparagine sérique dans les deux phases d'intensification retardée sont comparables à ceux observés lors de la phase d'induction.

**Figure 1 : Asparagine sérique moyenne ( $\pm$  erreur standard) pendant la phase d'induction de l'étude CCG-1962**



Remarque : Oncaspar (2 500 unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle en intramusculaire) était administré le jour 3 de la phase d'induction de 4 semaines. La L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* (6 000 unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle en intramusculaire) était administrée 3 fois par semaine, soit 9 doses pendant la phase d'induction.

Les concentrations en asparagine dans le LCR ont été mesurées chez 50 patients pendant la phase d'induction. Ces concentrations ont diminué, passant d'une concentration moyenne avant traitement de 3,1  $\mu\text{M}$  à une concentration de 1,7  $\mu\text{M}$  le jour 4  $\pm$  1 et de 1,5  $\mu\text{M}$  au jour 25  $\pm$  1 après l'administration d'Oncaspar. Ces résultats étaient comparables à ceux observés dans le bras recevant la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli*.

Les données relatives à la survie sans événement (SSE) pour les bras Oncaspar et L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* sont résumées dans le tableau 2 ; l'étude CCG-1962 n'avait pas pour objectif d'évaluer les différences en termes de taux de SSE.

**Tableau 2 : Taux de survie sans événement à 3, 5 et 7 ans (étude CCG-1962)**

	Oncaspar	L-asparaginase native dérivée d' <i>E. coli</i>
Taux de SSE à 3 ans, % (IC à 95 %)	83 (73, 93)	79 (68, 90)
Taux de SSE à 5 ans, % (IC à 95 %)	78 (67, 88)	73 (61, 85)
Taux de SSE à 7 ans, % (IC à 95 %)	75 (63, 87)	66 (52, 80)

Dans l'étude CCG-1962, les effets indésirables les plus fréquents étaient des infections, dont deux infections potentiellement mortelles (1 patient dans chaque bras). En général, l'incidence et le type d'effets indésirables de grades 3 et 4 étaient similaires dans les deux groupes de traitement. Deux patients dans le bras Oncaspar ont eu des réactions allergiques pendant la phase d'intensification retardée (IR) n° 1 (réaction allergique de grade 1 et éruptions urticariennes de grade 3).

Une étude pilote a été menée chez des patients âgés de 1 à moins de 31 ans ayant une LLA à précurseurs B à haut risque nouvellement diagnostiquée (étude AALL07P4). Il s'agissait d'une étude ouverte, randomisée, contrôlée comparant une asparaginase pégylée expérimentale à Oncaspar comme composant d'une chimiothérapie à agents multiples en traitement de première intention de la LLA. Concernant la numération leucocytaire, les critères étaient les suivants : a) âge compris entre 1 et

10 ans : numération  $\geq$  50 000/ $\mu$ l ; b) âge compris entre 10 et 30 ans : numération indifférente ; c) corticothérapie antérieure : numération indifférente. Les patients ne devaient pas avoir reçu de chimiothérapie cytotoxique préalable, à l'exception des corticoïdes et de cytarabine par voie intrathécale. Au total, 166 patients ont participé à cette étude : 54 patients ont été randomisés pour recevoir 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle d'Oncaspar et 111 patients ont été randomisés pour recevoir l'asparaginase pégylée expérimentale. Oncaspar était administré par voie intraveineuse à la dose de 2 500 unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant les phases d'induction, de consolidation, d'intensification retardée et d'entretien provisoire à des patients ayant une LLA à haut risque recevant un traitement Berlin-Frankfurt-Münster augmenté. Le pourcentage de patients du bras Oncaspar dont le statut de la maladie résiduelle minime évaluable (MRM) était négatif (< 0,1 % de cellules leucémiques dans la moelle osseuse) au jour 29 de la phase d'induction était de 80 % (40/50). À 4 ans, les taux de SSE et de survie globale (SG) dans le bras Oncaspar étaient de 81,8 % [IC à 95 % : 62,9 % à 91,7 %] et de 90,4 % [IC à 95 % : 78,5 % à 95,9 %], respectivement. Globalement, dans le groupe Oncaspar, le taux d'hypersensibilité tous grades confondus était de 5,8 %, celui des réactions anaphylactiques de 19,2 % et celui des pancréatites de 7,7 %. Le taux de neutropénie fébrile de grade 3 ou plus était de 15,4 %.

L'étude DFCI 11-001, conduite par le Dana-Farber Cancer Institute (DFCI), est une étude en cours multicentrique, randomisée, contrôlée par un traitement actif, comparant une asparaginase pégylée intraveineuse expérimentale à Oncaspar, chez des enfants et des adolescents âgés de 1 à moins de 22 ans atteints d'une LLA nouvellement diagnostiquée et recevant un protocole thérapeutique du consortium LLA du DFCI. Au total, 239 patients ont été randomisés, parmi lesquels 237 ont été traités avec le médicament de l'étude (146 de sexe masculin et 91 de sexe féminin), dont 119 patients (115 avec un diagnostic de LLA) ont été traités par Oncaspar 2500 U/m<sup>2</sup>. Le traitement était administré pendant la phase d'induction (jour 7), puis toutes les 2 semaines pendant 30 semaines de traitement post-induction. La randomisation des patients a été stratifiée en fonction du groupe de risque (risque standard/haut/très haut), incluant la LLA à lymphocytes B et T. Le pourcentage de patients du bras Oncaspar présentant une MRM évaluable à faible risque en fin d'induction (< 0,001 de maladie détectable) au jour 32 était de 87,9 % (80/91). Le taux de SSE était de 98,0 [IC à 95 % : 92,3, 99,5] à un an ; la SG à 1 an étant de 100 [IC à 95 % : 100, 100] dans cette étude.

#### *Patients atteints de LLA hypersensibles à la L-asparaginase native dérivée d'E. coli*

Six études en ouvert ont évalué Oncaspar dans le traitement de maladies hématologiques en rechute/réfractaires. Lors de ces études, un total de 94 patients ayant une LLA et des antécédents de réaction allergique clinique à la L-asparaginase native dérivée d'*E. coli* ont été exposés à Oncaspar. Un patient a reçu des doses d'Oncaspar de 250 et 500 unités/m<sup>2</sup> de surface corporelle par voie intraveineuse. Les autres patients ont reçu 2 000 ou 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle par voie intramusculaire ou intraveineuse. Les patients ont reçu Oncaspar seul ou en association avec une chimiothérapie à agents multiples. De manière générale, dans les cinq études analysées, parmi les 65 patients atteints de LLA exposés à Oncaspar et en tenant compte de la réponse thérapeutique la plus élevée pendant toute l'étude, une rémission complète a été observée chez 30 patients (46 %), une rémission partielle chez 7 patients (11 %) et une amélioration hématologique chez 1 patient (2 %). Dans l'étude restante, la réponse au traitement pendant la phase d'induction a été évaluée chez 11 des 29 patients atteints de LLA et hypersensibles exposés à Oncaspar. Parmi eux, 3 (27 %) ont présenté une rémission complète, 1 (9 %) une rémission partielle, 1 (9 %) une amélioration hématologique et 2 (18 %) une efficacité thérapeutique. L'efficacité thérapeutique se définissait comme une amélioration clinique ne répondant pas aux critères des autres résultats positifs. Pendant la phase d'entretien, 19 patients ont été évalués : 17 patients (89 %) ont présenté une rémission complète et 1 patient (5 %) une efficacité thérapeutique.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Les propriétés pharmacocinétiques d'Oncaspar reposent sur l'activité de l'asparaginase mesurée par un test enzymatique après administration intramusculaire (CCG-1962) et intraveineuse (AALL07P4, DFCI 11-001).

Dans l'étude CCG-1962, l'activité moyenne de l'asparaginase a atteint un pic de 1 U/ml le jour 5 après l'injection. La demi-vie moyenne après absorption au niveau du site d'injection était de 1,7 jour et la demi-vie d'élimination de 5,5 jours. Le volume de distribution à l'état d'équilibre et la clairance étaient estimées à 1,86 l/m<sup>2</sup> et 0,169 l/m<sup>2</sup> par jour, respectivement.

Dans l'étude AALL07P4, les paramètres pharmacocinétiques ont été calculés par analyse pharmacocinétique non compartimentale sur des échantillons plasmatiques séquentiels, après administration d'une dose unique intraveineuse de 2 500 U/m<sup>2</sup> pendant la phase d'induction (voir rubrique 5.1). Les résultats sont présentés dans le tableau 3. La Cmax et l'ASC d'Oncaspar avaient tendance à être plus faibles chez les patients de sexe masculin, chez ceux dont l'IMC était plus élevé et chez ceux qui étaient âgés de plus de 10 ans. Pendant la phase d'induction, après une dose unique intraveineuse d'Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup>, une activité de l'asparaginase ≥ 0,1 U/ml a persisté jusqu'à 18 jours après l'administration de la dose chez 95,3 % des sujets.

**Tableau 3 : Paramètres pharmacocinétiques après une dose unique intraveineuse d'Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant la phase d'induction (N = 47 ; étude AALL07P4)**

Paramètres PK	Moyenne arithmétique (ET)
C <sub>max</sub> (mU/ml)*	1 638 (459,1)
T <sub>max</sub> (h)*	1,25 (1,08, 5,33) <sup>†</sup>
ASC <sub>0-t</sub> (mU·jour/ml)*	14 810 (3 555)
ASC <sub>0-∞</sub> (mU·jour/ml) <sup>‡</sup>	16 570 (4 810)
t <sub>1/2</sub> (jour) <sup>‡</sup>	5,33 (2,33)
Cl (l/jour) <sup>‡</sup>	0,2152 (0,1214)
V <sub>ss</sub> (l) <sup>‡</sup>	1,95 (1,13)

\* N = 47 sujets évaluables.

† Médiane (10e, 90e percentiles).

‡ N = 46 sujets évaluables.

Dans l'étude DFCI 11-001, l'activité de l'asparaginase a été évaluée après une dose unique intraveineuse d'Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle pendant la phase d'induction, puis toutes les deux semaines pendant la phase post-induction (voir rubrique 5.1). Pendant la phase d'induction, une activité plasmatique de l'asparaginase ≥ 0,1 U/ml persistait chez 93,5 % des sujets, 18 jours après l'administration. Pendant la phase post-induction, une activité minimale (nadir) d'asparaginase supérieure à 0,4 U/ml persistait chez 100 % des sujets de la semaine 7 à la semaine 25. Ces résultats indiquent que lorsqu'Oncaspar 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle est administré sous forme de dose unique et de doses répétées toutes les deux semaines, une activité de l'asparaginase cliniquement significative persiste pendant la totalité de l'intervalle entre les administrations (soit deux semaines).

Les patients présentant une LLA nouvellement diagnostiquée ont reçu une seule injection intramusculaire d'Oncaspar (2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou de l'asparaginase native dérivée d'*E. coli* (25 000 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle) ou d'*Erwinia* (25 000 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle). La demi-vie d'élimination plasmatique d'Oncaspar était significativement plus longue d'un point de vue statistique (5,7 jours) que celle des asparaginases natives dérivées d'*E. coli* (1,3 jour) et d'*Erwinia* (0,65 jour). L'apoptose immédiate des cellules leucémiques *in vivo*, mesurée par fluorescence avec rhodamine, était identique pour les trois préparations à base de L-asparaginase.

Les patients dont la LLA avait rechuté plusieurs fois ont reçu soit Oncaspar, soit de l'asparaginase native dérivée d'*E. coli* lors de la phase d'induction. Oncaspar était administré par voie intramusculaire à la dose de 2 500 U/m<sup>2</sup> de surface corporelle les jours 1 et 15 de la phase d'induction. La demi-vie plasmatique moyenne d'Oncaspar était de 8 jours chez les patients non hypersensibles (ASC de 10,35 U/ml/jour), et de 2,7 jours chez les patients hypersensibles (ASC de 3,52 U/ml/jour).

#### Populations particulières

Les études contrôlées n'étaient pas conçues pour évaluer formellement la pharmacocinétique d'Oncaspar dans une population particulière. Une évaluation de la pharmacocinétique de population

d’Oncaspar reposant sur les données obtenues dans les études AALL07P4 (IV), DFCI 11-001 (IV) et CCG-1962 (IM) a permis de déterminer que la clairance (linéaire et saturable) augmentait à peu près proportionnellement à la surface corporelle et que le volume de distribution augmentait un peu plus que proportionnellement à la surface corporelle. Aucune différence statistiquement significative des caractéristiques PK n’a été observée dans cette analyse entre les sujets de sexe féminin et masculin.

L’impact de l’insuffisance rénale et hépatique sur la PK d’Oncaspar n’a pas été évalué. Étant donné que la pégaspargase est une protéine de haut poids moléculaire, elle n’est pas excrétée par les reins ; aucune modification de la pharmacocinétique d’Oncaspar n’est attendue chez les patients atteints d’insuffisance rénale.

Compte tenu de la distribution tissulaire ubiquitaire des enzymes protéolytiques responsables du métabolisme d’Oncaspar, le rôle exact du foie n’est pas connu. Cependant, une atteinte de la fonction hépatique ne devrait pas poser de problèmes cliniques majeurs en cas d’utilisation d’Oncaspar.

Il n’existe pas de données disponibles pour les patients âgés.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La comparabilité non clinique des paramètres pharmacocinétiques/pharmacodynamiques entre les deux formes pharmaceutiques d’Oncaspar, solution injectable/pour perfusion, et poudre pour solution, a été démontrée chez les chiens après une dose unique et des doses répétées (500 U/kg), par voie intraveineuse. Les études mentionnées ci-dessous ont été réalisées avec la formulation « solution injectable/pour perfusion ».

#### Toxicité aiguë

Seules des doses très élevées (25 000 à 100 000 U/kg de poids corporel) de pégaspargase administrées en une injection intrapéritonéale unique ont provoqué le décès de 14 % de toutes les souris traitées. Une légère hépatotoxicité a été observée avec les mêmes doses. Les effets indésirables étaient les suivants : perte de poids, horripilation et activité réduite. Une diminution du poids de la rate pourrait être le signe d’un potentiel effet immunosuppresseur du traitement.

La pégaspargase a été bien tolérée aussi bien par les rats que par les chiens qui ont reçu une dose unique allant jusqu’à 500 U/kg de poids corporel, par voie intraveineuse.

#### Toxicité à doses répétées

Une étude de 4 semaines menée sur des rats traités par une dose de 400 U/kg/jour de pégaspargase par voie intrapéritonéale a montré une diminution de la prise alimentaire et du poids corporel par rapport au groupe témoin.

Une étude de 3 mois portant sur l’administration de pégaspargase par voie intrapéritonéale ou intramusculaire à des souris à des doses allant jusqu’à 500 U/kg a montré de légers changements hépatocellulaires, uniquement à la dose la plus élevée administrée par voie intrapéritonéale.

Un arrêt temporaire de la prise de poids corporel et une diminution temporaire de la numération totale des leucocytes ont été observées chez les chiens qui avaient reçu 1 200 U/kg de pégaspargase par semaine pendant 2 semaines. Une augmentation de l’activité de la transaminase glutamique pyruvique sérique a également été constatée chez un chien sur quatre.

#### Immunogénicité

Aucune réponse immunitaire n’a été détectée au cours d’une étude de 12 semaines sur des souris auxquelles de la pégaspargase était administrée chaque semaine à la dose de 10,5 U/souris, par voie intramusculaire ou intrapéritonéale.

#### Toxicité sur la reproduction

Aucune étude de toxicité sur la reproduction n’a été menée avec la pégaspargase.

Des études sur l'embryotoxicité de la L-asparaginase ont montré un potentiel tératogène chez les rates traitées du 6<sup>e</sup> au 15<sup>e</sup> jour de gestation, la dose sans effet observable (DSEO) pour les effets tératogènes s'élevant à 300 U/kg en administration intraveineuse. Chez les lapines, des doses de 50 ou 100 U/kg administrées par voie intraveineuse aux jours 8 et 9 de gestation ont engendré des fœtus viables, mais présentant des malformations congénitales : aucune DSEO n'a été déterminée. Plusieurs malformations et effets embryolétaux ont été observés avec des doses comprises dans la plage thérapeutique. Aucune investigation concernant l'effet sur la fertilité et le développement péri et post-natal n'a été menée.

#### Carcinogénicité, mutagénicité, fertilité

Aucune investigation de carcinogénicité ou étude à long terme de l'effet sur la fertilité chez les animaux n'a été menée avec la pégaspargase.

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

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Phosphate disodique heptahydraté

Phosphate monosodique monohydraté

Chlorure de sodium

Saccharose

Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)

### **6.2 Incompatibilités**

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

### **6.3 Durée de conservation**

#### Flacon non entamé :

3 ans.

#### Solution reconstituée

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant 24 heures à une température ne dépassant pas 25 °C. D'un point de vue microbiologique, à moins que la méthode de reconstitution n'exclue tout risque de contamination microbienne, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, sa durée et ses conditions de conservation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

#### Solution diluée

La stabilité physico-chimique de la solution après reconstitution a été démontrée pendant 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2 °C et 8 °C, sauf si la reconstitution/dilution a été réalisée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament reconstitué et dilué, voir la rubrique 6.3.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre flint de type I muni d'un bouchon en élastomère chlorobutyle recouvert d'une capsule amovible (en aluminium de 20 mm) contenant 3 750 U de pégaspargase.

Présentation de 1.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Le contact avec ce médicament peut provoquer des irritations. La poudre doit donc être manipulée et administrée avec beaucoup de précautions. L'inhalation de la vapeur et le contact avec la peau et les muqueuses, particulièrement les yeux, doivent être évités. Si le médicament entre en contact avec les yeux, la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes.

Oncaspar doit être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire après reconstitution du produit. La poudre doit être reconstituée avec 5,2 ml d'eau pour préparations injectables avant l'administration (voir rubrique 4.2).

### Instructions de manipulation

1. Le personnel doit être formé sur la manière de manipuler et de transférer le médicament (les femmes enceintes ne peuvent pas travailler avec ce médicament).
2. Procéder de manière aseptique.
3. Respecter les procédures de manipulation des agents antinéoplasiques.
4. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection jetables lors de la manipulation d'Oncaspar.
5. Tous les objets ayant servi à l'administration ou au nettoyage, y compris les gants, doivent être jetés dans des sacs pour déchets à haut risque qui seront incinérés à haute température.

### Reconstitution

1. Injecter 5,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de calibre 21.
2. Agiter doucement le flacon jusqu'à reconstitution de la poudre.
3. Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser si la solution reconstituée est trouble ou si un précipité s'est formé. Ne pas secouer.
4. Utiliser immédiatement la solution dans les 24 heures suivant la reconstitution, si le produit est conservé à moins de 25 °C.

### Administration

1. Inspecter les produits parentéraux pour vérifier l'absence de particules avant l'administration ; seule une solution limpide, incolore et exempte de particules visibles peut être utilisée.
2. Administrer le médicament par voie intraveineuse ou intramusculaire. La solution doit être administrée lentement.  
En cas d'injection intramusculaire, le volume injecté ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent et 3 ml chez l'adulte.  
En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être diluée dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose à 5 %.  
La solution diluée peut être administrée pendant 1 à 2 heures avec une perfusion déjà en cours de chlorure de sodium à 9 mg/ml ou de glucose à 5 %. Ne pas perfuser d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse en même temps qu'Oncaspar (voir rubrique 4.2).  
Après dilution, la solution doit être utilisée immédiatement. S'il n'est pas possible d'utiliser la solution diluée immédiatement, elle doit être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant maximum 48 heures (voir rubrique 6.3).

Élimination

Oncaspar est réservé à un usage unique. 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**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France

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

EU/1/15/1070/002

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

Date de première autorisation: 14 janvier 2016

Date du dernier renouvellement: 20 novembre 2020

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET  
FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Exelead, Inc.  
6925 Guion Road  
Indianapolis  
Indiana 46268  
États-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Les Laboratoires Servier Industrie  
905 Route de Saran  
45520 Gidy  
France

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR  
LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET  
EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

- Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché met en œuvre, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

Description	Date
Étude d'efficacité post-autorisation (PAES) : Afin de mieux définir l'efficacité et la sécurité d'Oncaspar chez les patients présentant une leucémie lymphoblastique aiguë nouvellement diagnostiquée, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit soumettre les résultats de l'étude CAALL-F01, une étude de cohorte prospective multicentrique évaluant Oncaspar en traitement de première intention chez des enfants et adolescents atteints de LLA en association avec une chimiothérapie à agents multiples.	
Le rapport de l'étude clinique doit être soumis pour :	22 Septembre 2027

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****EMBALLAGE EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Oncaspar 750 U/ml, poudre pour solution injectable/pour perfusion  
pégaspongase

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque flacon contient 3 750 U de pégaspongase.  
Après reconstitution, 1 ml de solution contient 750 U de pégaspongase (750 U/ml).

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, saccharose et hydroxyde de sodium et acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH).

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Poudre pour solution injectable/pour perfusion  
1 flacon de 3 750 U de pégaspongase.

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie intraveineuse ou intramusculaire.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE****8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP.  
Après reconstitution, la solution doit être utilisée immédiatement.

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

À conserver au réfrigérateur.  
Ne pas congeler.

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

Avertissement : instructions particulières de manipulation (voir la notice)

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Les Laboratoires Servier  
50, rue Carnot  
92284 Suresnes Cedex  
France

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

EU/1/15/1070/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Oncaspar 750 U/ml, poudre pour solution injectable/pour perfusion.

pégaspargase

Voie intraveineuse ou intramusculaire.

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP.

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot.

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

3 750 U

**6. AUTRES**

**B. NOTICE**

## **Notice : Information de l'utilisateur**

### **Oncaspar 750 U/ml, poudre pour solution injectable/pour perfusion pégasparegase**

**Veuillez lire attentivement cette notice avant de recevoir ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce qu'Oncaspar et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Oncaspar
3. Comment Oncaspar est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Oncaspar
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce qu'Oncaspar et dans quel cas est-il utilisé ?**

Oncaspar contient de la pégasparegase, une enzyme (asparaginase) qui dégrade l'asparagine, un important élément de construction des protéines sans lequel les cellules ne peuvent pas survivre. Les cellules normales peuvent fabriquer de l'asparagine pour elles-mêmes, mais certaines cellules cancéreuses ne peuvent pas. Oncaspar baisse le taux d'asparagine dans les cellules cancéreuses du sang et arrête la croissance des cellules cancéreuses.

Oncaspar est utilisé pour traiter la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez les enfants de la naissance jusqu'à 18 ans et chez les adultes. La LLA est un type de cancer des globules blancs dans lequel certains globules blancs immatures (appelés lymphoblastes) commencent à se développer de manière incontrôlée et empêchent ainsi la production de cellules sanguines fonctionnelles. Oncaspar est utilisé avec d'autres médicaments.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Oncaspar ?**

##### **N'utilisez jamais Oncaspar :**

- si vous êtes allergique à la pégasparegase ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez une maladie hépatique sévère.
- si vous avez déjà souffert d'une pancréatite.
- si vous avez déjà souffert de saignements sévères après un traitement par asparaginase.
- si vous avez déjà développé des caillots sanguins après un traitement par asparaginase.

Informez votre médecin si l'un des cas mentionnés ci-dessus vous concerne. Si vous êtes parent d'un enfant traité par Oncaspar, informez le médecin si l'un des cas mentionnés ci-dessus s'applique à votre enfant.

## Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de recevoir Oncaspar. Ce médicament peut ne pas vous convenir :

- si vous avez déjà développé des réactions allergiques graves à d'autres formes d'asparaginase, par exemple des démangeaisons, des bouffées congestives ou un gonflement des voies respiratoires, car des réactions allergiques majeures peuvent survenir avec Oncaspar.
- si vous souffrez d'un trouble de la coagulation ou avez déjà développé des caillots sanguins graves.
- si vous avez de la fièvre. Ce médicament peut vous rendre plus sensible aux infections.
- si votre foie fonctionne mal ou si vous utilisez d'autres médicaments qui peuvent abîmer le foie.
- si Oncaspar est utilisé en association avec d'autres traitements contre le cancer, des atteintes hépatiques (cas de maladie veino-occlusive (MVO) sévère, mettant la vie en danger, et potentiellement fatal) peuvent survenir avec Oncaspar.
- si Oncaspar est utilisé en association, cela peut conduire à une atteinte du système nerveux central.
- si vous souffrez de douleurs abdominales. Le traitement par Oncaspar peut provoquer une inflammation du pancréas qui, dans certains cas, peut être mortelle.

Ce médicament peut provoquer des fluctuations des facteurs de coagulation et peut augmenter le risque de saignement et/ou de coagulation.

Un effet indésirable appelé ostéonécrose (lésion osseuse) a été rapporté depuis la commercialisation chez les enfants et les adolescents recevant Oncaspar (incidence plus élevée observée chez les filles), lorsqu'il est pris en même temps que des glucocorticoïdes (par exemple la dexaméthasone).

Si vous êtes parent d'un enfant traité par Oncaspar, informez le médecin si l'un des cas mentionnés ci-dessus s'applique à votre enfant.

## Pendant le traitement par Oncaspar

Pendant l'administration d'Oncaspar, vous serez étroitement surveillé(e) pendant une heure après le début de l'administration afin de détecter tout signe de réaction allergique grave. Le matériel médical nécessaire au traitement des réactions allergiques se trouvera à proximité.

## Tests de surveillance supplémentaires

Des mesures du taux de sucre dans le sang et les urines, des tests de la fonction du foie et du pancréas ainsi que d'autres analyses seront régulièrement réalisés afin de surveiller votre état de santé pendant et après l'administration, car ce médicament peut affecter votre sang et d'autres organes.

## Autres médicaments et Oncaspar

Informez votre médecin si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament. Cela est important, car Oncaspar peut augmenter les effets indésirables d'autres médicaments en raison de son effet sur le foie, qui joue un rôle important dans l'élimination du médicament de l'organisme. En outre, il est particulièrement important d'avertir votre médecin si vous recevez l'un des médicaments suivants :

- immunisation par des vaccins vivants dans les trois mois suivant la fin de votre traitement contre la leucémie. Cela pourrait augmenter le risque d'infections sévères.
- vincristine, un autre médicament contre le cancer. Si la vincristine est utilisée en même temps qu'Oncaspar, il existe un risque accru d'effets indésirables ou de réactions allergiques.
- médicaments qui réduisent la capacité de coagulation du sang, tels que les anticoagulants (par ex., la coumarine/warfarine et l'héparine), le dipyridamole, l'acide acétylsalicylique ou les anti-inflammatoires non stéroïdiens (tels que l'ibuprofène ou le naproxène). S'ils sont utilisés en même temps qu'Oncaspar, il existe un risque accru de saignement.
- médicaments qui nécessitent une division cellulaire pour agir, par exemple le méthotrexate (un médicament pour traiter le cancer ainsi que l'arthrite) peut faire diminuer son effet.
- prednisone, un corticoïde. Si la prednisone est utilisée en même temps qu'Oncaspar, les effets sur la coagulation seront augmentés.

- glucocorticoïdes lorsqu'ils sont pris concomitamment dans le cadre du traitement recommandé contre la leucémie, Oncaspar peut augmenter le risque d'ostéonécrose induite par les stéroïdes (lésion osseuse) chez les enfants et les adolescents, avec une incidence plus élevée chez les filles. Par conséquent, si vous ressentez une nouvelle douleur osseuse (c'est-à-dire une douleur à la hanche, au genou ou dans le dos), veuillez en informer votre médecin dès que possible.
- cytarabine, un médicament qui peut être utilisé dans le traitement du cancer et qui pourrait interférer avec les effets d'Oncaspar.

Oncaspar peut également provoquer des modifications de la fonction du foie qui peuvent affecter la manière dont les autres médicaments agissent.

#### **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant d'utiliser ce médicament.

N'utilisez pas Oncaspar si vous êtes enceinte, car ses effets pendant la grossesse n'ont pas été étudiés. Votre médecin décidera si votre maladie doit être traitée. Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception fiable pendant le traitement par Oncaspar et pendant au moins 6 mois après son arrêt. Les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme une méthode de contraception efficace en cas de traitement par Oncaspar. Demandez conseil à votre médecin pour connaître la meilleure méthode contraceptive que vous pouvez utiliser. Les hommes doivent également avoir recours à une contraception efficace s'ils sont traités, ou leur partenaire, par Oncaspar.

On ne sait pas si la pégaspargase est excrétée dans le lait maternel. Par mesure de précaution, l'allaitement doit être interrompu au cours du traitement par Oncaspar et ne doit pas être repris tant que le traitement par Oncaspar n'a pas été interrompu.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machine lorsque vous utilisez ce médicament, car une somnolence, une fatigue et une confusion mentale sont possibles.

#### **Oncaspar contient du sodium**

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

### **3. Comment Oncaspar est-il administré ?**

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

Votre traitement par Oncaspar vous a été prescrit par un médecin spécialiste des médicaments utilisés pour traiter le cancer. Votre médecin décidera de la dose nécessaire et de la fréquence des administrations, en fonction de votre âge et de votre surface corporelle calculée à partir de votre taille et de votre poids.

Ce médicament est une solution administrée par injection dans un muscle ou, si cela convient mieux, dans une veine.

#### **Si vous avez reçu plus d'Oncaspar que vous n'auriez dû**

Étant donné que le médicament vous sera administré par votre médecin, il est fort peu probable que vous en receviez trop.

Dans le cas peu probable d'une surdose accidentelle, vous serez surveillé(e) de près par le personnel médical et recevrez les soins appropriés.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin.

#### 4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

##### **Effets indésirables graves**

Prévenez **immédiatement** votre médecin si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants :

##### **Très fréquents (pouvant toucher plus d'une personne sur 10)**

- inflammation ou autres troubles du pancréas (pancréatite) provoquant une douleur abdominale sévère qui pourrait s'étendre au dos, vomissement, augmentation du taux de sucre dans le sang ;
- réactions allergiques graves avec des symptômes tels qu'un rash, des démangeaisons, des gonflements, de l'urticaire, des difficultés respiratoires, des battements cardiaques rapides et chute de la tension artérielle ;
- caillots de sang ;
- fièvre avec un faible nombre de globules blancs.

##### **Fréquents (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 10)**

- saignement abondant ou hématomes ;
- tremblements violents (convulsions) et perte de connaissance ;
- infection sévère avec très forte fièvre ;
- problèmes de foie (par ex., modification de la couleur de votre peau, de vos urines ou de vos selles et résultats de laboratoire montrant des enzymes hépatiques et une bilirubine élevées).

##### **Rares (pouvant toucher jusqu'à une personne sur 1 000)**

- insuffisance hépatique ;
- jaunisse (ictère) ;
- obstruction de l'écoulement de la bile à partir du foie (cholestase) ;
- destruction des cellules du foie (nécrose des cellules hépatiques).

##### **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- réaction cutanée sévère appelée nécrolyse épidermique toxique ;
- troubles de la fonction des reins (par ex., modification du volume d'urine, gonflement des pieds et des chevilles) ;
- accident vasculaire cérébral ;
- une réaction allergique sévère qui peut provoquer une perte de conscience et menacer le pronostic vital (choc anaphylactique) ;
- lésion osseuse (ostéonécrose) ;
- une forme grave d'atteinte du foie, la maladie veino-occlusive (MVO) hépatique : les symptômes peuvent comprendre une prise de poids rapide, une rétention de fluide dans l'abdomen (ascite) provoquant un gonflement abdominal et une hypertrophie du foie (hépatomégalie).

##### **Autres effets indésirables**

Si vous ressentez l'un des effets indésirables suivants, parlez-en à votre médecin :

##### **Très fréquents (pouvant toucher plus de 1 personne sur 10)**

- modifications de la fonction du pancréas;
- perte de poids ;
- douleurs dans les jambes (qui pourrait être un symptôme de thrombose), douleur à la poitrine ou sensation de souffle court (qui peut être un symptôme de caillots de sang dans les poumons, appelé embolie pulmonaire) ;

- perte d'appétit, faiblesse générale, vomissements, diarrhée, nausées
- niveau de sucre dans le sang élevé
- nombre de globules blancs diminué.

**Fréquents (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 10)**

- nombre de globules rouges diminué ;
- accumulation de liquide dans l'estomac (ascite) ;
- fièvre et symptômes de type grippe ;
- plaies dans la bouche ;
- douleurs dorsales, articulaires ou abdominales ;
- taux élevés de graisses et de cholestérol dans votre sang, faible taux de potassium dans votre sang.

**Rares (pouvant toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000)**

- Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), un syndrome caractérisé par des maux de tête, une confusion mentale, des convulsions et une perte de la vue qui disparaît après quelque temps.

**Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- nombre de plaquettes diminué ;
- fièvre ;
- kystes du pancréas, gonflement des glandes salivaires ;
- taux élevés d'urée dans votre sang ; anticorps dirigés contre Oncaspar ; taux d'ammoniaque élevé dans votre sang ; taux de sucre dans le sang diminué ;
- envie de dormir, confusion, légère contraction des doigts.

**Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable qui, selon vous, pourrait être lié à votre chimiothérapie, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## 5. Comment conserver Oncaspar

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette et l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Ne pas congeler.

Après reconstitution et dilution du médicament, la solution doit être utilisée immédiatement. S'il n'est pas possible d'utiliser la solution diluée immédiatement, elle doit être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant maximum 48 heures.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution reconstituée est trouble ou qu'elle contient des particules visibles.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout. Demandez à votre pharmacien comment éliminer les médicaments non utilisés. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Oncaspar**

La substance active est la pégaspargase. Chaque flacon contient 3 750 U de pégaspargase.

Après reconstitution, 1 ml de solution contient 750 U de pégaspargase (750 U/ml).

Les autres composants sont : phosphate disodique heptahydraté, phosphate monosodique monohydraté, chlorure de sodium, saccharose, hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH), acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH) (voir rubrique 2, « Oncaspar contient du sodium »).

### **Qu'est-ce qu'Oncaspar et contenu de l'emballage extérieur**

Oncaspar est une poudre blanche à blanc cassé. Après la reconstitution, la solution est limpide, incolore et exempte de particules visibles.

Chaque boîte contient 1 flacon en verre avec 3 750 U de pégaspargase.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes Cedex

France

### **Fabricant**

Les Laboratoires Servier Industrie

905 Route de Saran

45520 Gidy

France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

#### **België/Belgique/Belgien**

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **България**

Сервие Медикал ЕООД

Тел.: +359 2 921 57 00

#### **Česká republika**

Servier s.r.o.

Tel: +420 222 118 111

#### **Danmark**

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

#### **Deutschland**

Servier Deutschland GmbH

Tel: +49 (0)89 57095 01

#### **Eesti**

Servier Laboratories OÜ

Tel:+ 372 664 5040

#### **Lietuva**

UAB "SERVIER PHARMA"

Tel: +370 (5) 2 63 86 28

#### **Luxembourg/Luxemburg**

S.A. Servier Benelux N.V.

Tel: +32 (0)2 529 43 11

#### **Magyarország**

Servier Hungaria Kft.

Tel: +36 1 238 7799

#### **Malta**

V.J. Salomone Pharma Ltd

Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Nederland**

Servier Nederland Farma B.V.

Tel: +31 (0)71 5246700

#### **Norge**

Servier Danmark A/S

Tlf: +45 36 44 22 60

**Ελλάδα**  
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**España**  
Laboratorios Servier S.L.  
Tel: +34 91 748 96 30

**France**  
Les Laboratoires Servier  
Tel: +33 (0)1 55 72 60 00

**Hrvatska**  
Servier Pharma, d. o. o.  
Tel.: +385 (0)1 3016 222

**Ireland**  
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.  
Tel: +353 (0)1 663 8110

**Ísland**  
Servier Laboratories  
c/o Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Italia**  
Servier Italia S.p.A.  
Tel: +39 06 669081

**Κύπρος**  
C.A. Papaellinas Ltd.  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**  
SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Österreich**  
Servier Austria GmbH  
Tel: +43 (1) 524 39 99

**Polška**  
Servier Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 (0) 22 594 90 00

**Portugal**  
Servier Portugal, Lda  
Tel.: +351 21 312 20 00

**România**  
Servier Pharma SRL  
Tel: +4 021 528 52 80

**Slovenija**  
Servier Pharma d. o. o.  
Tel.: +386 (0)1 563 48 11

**Slovenská republika**  
Servier Slovensko spol. s r.o.  
Tel.: +421 (0) 2 5920 41 11

**Suomi/Finland**  
Servier Finland Oy  
P. /Tel: +358 (0)9 279 80 80

**Sverige**  
Servier Sverige AB  
Tel : +46 (0)8 522 508 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**  
Servier Laboratories (Ireland) Ltd. Tel: +44 (0)1753 666409

#### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

---

#### **Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :**

Lors de chaque administration d'Oncaspar à un patient, il est fortement recommandé de noter le nom et le numéro de lot du produit afin de pouvoir faire le lien entre le patient et le lot du produit.

En raison du caractère imprévisible des effets indésirables, Oncaspar doit être administré exclusivement par des professionnels de la santé expérimentés dans l'utilisation des produits de chimiothérapie pour le traitement du cancer.

Des réactions d'hypersensibilité à Oncaspar, comme une anaphylaxie, peuvent survenir pendant le traitement, particulièrement chez les patients présentant une hypersensibilité connue aux autres formes de L-asparaginase. Par mesure de précaution, le patient doit être surveillé pendant une heure, et du matériel de réanimation et autres traitements de l'anaphylaxie (épinéphrine, oxygène, corticoïdes par voie intraveineuse, etc.) doivent être disponibles.

Les patients doivent être avertis des risques de réactions d'hypersensibilité à Oncaspar, notamment d'anaphylaxie immédiate. Les patients traités par Oncaspar présentent un risque accru d'hémorragie et de troubles thrombotiques. Ils doivent être informés qu'Oncaspar ne doit pas être utilisé en même temps que d'autres médicaments associés à un risque accru d'hémorragie (voir rubrique 2 « Autres médicaments et Oncaspar »).

Le contact avec ce médicament peut provoquer des irritations. La poudre doit donc être manipulée et administrée avec beaucoup de précautions. L'inhalation de la vapeur et le contact avec la peau et les muqueuses, particulièrement celles des yeux, doivent être évités. Si le produit entre en contact avec les yeux, la peau ou les muqueuses, rincer immédiatement avec beaucoup d'eau pendant au moins 15 minutes.

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

### **Instructions de préparation, de conservation et de mise au rebut d'Oncaspar**

#### Instructions de manipulation

1. Le personnel doit être formé sur la manière de manipuler et de transférer le médicament (les femmes enceintes ne peuvent pas travailler avec ce médicament).
2. Procéder de manière aseptique.
3. Respecter les procédures de manipulation des agents antinéoplasiques.
4. Il est recommandé de porter des gants et des vêtements de protection jetables lors de la manipulation d'Oncaspar.
5. Tous les objets ayant servi à l'administration ou au nettoyage, y compris les gants, doivent être jetés dans des sacs pour déchets à haut risque qui seront incinérés à haute température.

#### Reconstitution

1. Injecter 5,2 ml d'eau pour préparations injectables dans le flacon à l'aide d'une seringue et d'une aiguille de calibre 21.
2. Agiter doucement le flacon jusqu'à reconstitution de la poudre.
3. Après la reconstitution, la solution doit être limpide, incolore et exempte de particules visibles. Ne pas utiliser si la solution reconstituée est trouble ou si un précipité s'est formé. Ne pas secouer.
4. Utiliser immédiatement la solution dans les 24 heures suivant la reconstitution, si le produit est conservé à moins de 25 °C.

#### Administration

1. Inspecter les produits parentéraux pour vérifier l'absence de particules avant l'administration ; seule une solution limpide, incolore et exempte de particules visibles peut être utilisée.
2. Administrez le médicament par voie intraveineuse ou intramusculaire. La solution doit être administrée lentement.  
En cas d'injection intramusculaire, le volume injecté ne doit pas dépasser 2 ml chez l'enfant et l'adolescent et 3 ml chez l'adulte.  
En cas d'administration intraveineuse, la solution doit être diluée dans 100 ml de solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de solution de glucose à 5 %.  
La solution diluée peut être administrée pendant 1 à 2 heures avec une perfusion déjà en cours d'une solution de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) ou de glucose à 5 %. Ne pas perfuser d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse en même temps qu'Oncaspar.  
Après dilution, la solution doit être utilisée immédiatement. S'il n'est pas possible d'utiliser la solution diluée immédiatement, elle doit être conservée à une température comprise entre 2 °C et 8 °C pendant maximum 48 heures.

### Élimination

Oncaspar est réservé à un usage unique. Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

De plus amples informations sont fournies dans le résumé des caractéristiques du produit.