

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Spectrila 10 000 U poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon de poudre contient 10 000 unités d'asparaginase*.

Après reconstitution, chaque ml de solution contient 2 500 unités d'asparaginase.

Une unité (U) est définie comme la quantité d'enzyme nécessaire pour libérer une μmol d'ammoniaque par minute à pH 7,3 et 37 °C.

* Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre blanche.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Spectrila est indiqué dans le cadre d'une polychimiothérapie de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez les enfants et adolescents de la naissance à 18 ans et chez les adultes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Spectrila doit être prescrit par des médecins et administré par un personnel soignant expérimentés dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Il ne doit être administré qu'en milieu hospitalier disposant du matériel de réanimation approprié.

Posologie

Spectrila est généralement utilisé en association avec d'autres agents antinéoplasiques dans le cadre de protocoles de polychimiothérapie (voir également rubrique 4.5).

Adultes et enfants âgés de plus de 1 an

La dose intraveineuse recommandée d'asparaginase est de 5 000 unités par mètre carré (U/m^2) de surface corporelle (SC), administrée tous les trois jours.

Le traitement peut être surveillé en se basant sur l'activité asparaginase sérique résiduelle mesurée trois jours après l'administration de Spectrila. Si les valeurs d'activité asparaginase n'atteignent pas les valeurs cibles, le relais par une formulation différente d'asparaginase peut être envisagé (voir rubrique 4.4).

Enfants âgés de 0 à 12 mois

Sur la base de données limitées, la dose recommandée chez les nourrissons est la suivante :

- âge inférieur à 6 mois : 6 700 U/m^2 de SC,

- de 6 à 12 mois : 7 500 U/m² de SC.

Les données concernant l'efficacité et la sécurité de Spectrila chez les adultes sont limitées.

Les données concernant l'efficacité et la sécurité de Spectrila dans les phases de traitement post-induction sont très limitées.

Populations particulières

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, Spectrila ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

Sujets âgés

Les données concernant le traitement des patients âgés de plus de 65 ans sont limitées.

Mode d'administration

Spectrila ne doit être administré qu'en perfusion intraveineuse.

La dose quotidienne de Spectrila nécessaire pour le patient peut être diluée dans un volume final de 50 à 250 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL). La solution diluée d'asparaginase peut être administrée en perfusion de 0,5 à 2 heures.

L'asparaginase ne doit pas être administrée en bolus.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active, à toute formulation d'asparaginase dérivée d'*E. Coli* naturelle (non pégylée) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Pancréatite.
- Insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 fois la limite supérieure de la normale [LSN] ; transaminases > 10 x LSN).
- Coagulopathie préexistante connue (par exemple hémophilie).
- Antécédents de pancréatite, d'hémorragie grave ou de thrombose grave lors d'un traitement antérieur par l'asparaginase.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

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

Informations générales et surveillance

Les situations suivantes engageant le pronostic vital peuvent survenir pendant le traitement par l'asparaginase chez les patients de toutes les tranches d'âge :

- pancréatite aiguë ;
- hépatotoxicité ;
- anaphylaxie ;
- troubles de la coagulation, incluant des thromboses symptomatiques liées à l'utilisation de cathéters veineux centraux ;
- états hyperglycémiques.

Avant l'instauration du traitement, les taux de bilirubine et de transaminases hépatiques et les paramètres de la coagulation (par exemple temps de céphaline activée [TCA], temps de Quick [TQ], antithrombine III et fibrinogène) doivent être déterminés.

Après l'administration de toute formulation d'asparaginase, une surveillance étroite des taux de bilirubine, de transaminases hépatiques, de la glycémie et de la glycosurie, des paramètres de la coagulation (par exemple TCA, TQ, antithrombine III, fibrinogène et D-dimères), de l'amylasémie, de la lipasémie, des taux de triglycérides et de cholestérol est recommandée.

Pancréatite aiguë

Le traitement par l'asparaginase doit être arrêté chez les patients qui développent une pancréatite aiguë. Une pancréatite aiguë a été observée chez moins de 10 % des patients. Dans de rares cas, une pancréatite hémorragique ou nécrosante survient. Des cas isolés d'issue fatale ont été rapportés. Les symptômes cliniques sont notamment des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements et une anorexie. L'amylasémie et la lipasémie sont généralement élevées, bien qu'elles puissent être normales chez certains patients en raison de la diminution de la synthèse des protéines. Le risque de développement d'une pancréatite aiguë est majoré chez les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère.

Ces patients ne doivent plus recevoir aucune formulation d'asparaginase (voir également rubriques 4.3 et 4.8).

Hépatotoxicité

De rares cas d'insuffisance hépatique sévère incluant cholestase, ictère, nécrose hépatique et défaillance hépatique d'issue fatale ont été décrits (voir rubriques 4.5 et 4.8). Les paramètres hépatiques doivent être surveillés étroitement avant et pendant le traitement par l'asparaginase. Le traitement par l'asparaginase doit être interrompu chez les patients qui développent une insuffisance hépatique sévère (bilirubine > 3 x LSN ; transaminases > 10 x LSN) ou une forme sévère d'hypertriglycéridémie, d'hyperglycémie ou de trouble de la coagulation (par exemple thrombose veineuse cérébrale, saignements importants).

Allergie et anaphylaxie

Du fait du risque de réactions anaphylactiques sévères, l'asparaginase ne doit pas être administrée en injection intraveineuse en bolus.

Un test intradermique ou l'administration intraveineuse d'une petite dose test peuvent être effectués avant la perfusion. Les deux méthodes ne permettent toutefois pas de prédire avec exactitude quels patients présenteront une réaction allergique.

En cas de survenue de symptômes allergiques, l'administration d'asparaginase doit être arrêtée immédiatement et un traitement approprié, pouvant comporter des antihistaminiques et des corticoïdes, doit être administré.

Troubles de la coagulation

Du fait de l'inhibition de la synthèse protéique (diminution de la synthèse des facteurs II, V, VII, VIII et IX, des protéines C et S, de l'antithrombine III [AT III] causée par l'asparaginase, des troubles de la coagulation se manifestant sous forme de thrombose, de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou de saignements peuvent survenir. Le risque de thrombose semble être plus élevé que le

risque de saignement. Des thromboses symptomatiques liées à l'utilisation de cathéters veineux centraux ont également été décrites.

Environ la moitié des événements thrombotiques sont localisés dans les vaisseaux cérébraux. Une thrombose veineuse cérébrale peut survenir. Les accidents vasculaires cérébraux ischémiques sont rares.

Des déficits acquis ou héréditaires en inhibiteurs physiologiques de la coagulation (protéine C, protéine S, antithrombine) sont également décrits dans le cadre des complications vasculaires. Il est important de contrôler fréquemment les paramètres de la coagulation avant et pendant le traitement par l'asparaginase. L'avis d'un spécialiste doit être demandé en cas de diminution du taux d'AT III.

États hyperglycémiques

L'asparaginase peut induire une hyperglycémie en raison de la diminution de la synthèse d'insuline. De plus, elle peut diminuer la sécrétion d'insuline par les cellules β pancréatiques et altérer la fonction des récepteurs de l'insuline. Le syndrome est généralement spontanément résolutif. Cependant, il peut dans de rares cas entraîner une acidocétose diabétique. Une corticothérapie concomitante contribue à cet effet. La glycémie et la glycosurie doivent être contrôlées régulièrement et les anomalies corrigées si cela est cliniquement indiqué.

Agents antinéoplasiques

La destruction des cellules tumorales induite par l'asparaginase peut provoquer la libération de quantités importantes d'acide urique, entraînant une hyperuricémie. L'administration concomitante d'autres médicaments antinéoplasiques contribue à cet effet. Une alcalinisation intensive des urines et l'administration d'allopurinol peuvent prévenir la néphropathie uratique.

Glucocorticoïdes

Un risque accru de thrombose pendant un traitement d'induction par asparaginase et prednisone a été observé chez les enfants présentant un facteur de risque prothrombotique génétique (mutation *G1691A* du gène du facteur V, variation *G20210A* du gène de la prothrombine, génotype T677T de la méthylène-tétrahydrofolate réductase [MTHFR], augmentation du taux de lipoprotéine A, hyperhomocystéinémie).

Contraceptifs

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement par l'asparaginase et pendant 7 mois après la fin du traitement. Une interaction indirecte entre les composants de la contraception orale et l'asparaginase ne pouvant être exclue, les contraceptifs oraux ne sont pas considérés comme suffisamment efficaces dans cette situation clinique (voir rubrique 4.6).

Patients présentant une LAL chromosome Philadelphie positive

L'efficacité et la sécurité de Spectrila n'ont pas été établies chez les patients présentant une LAL chromosome Philadelphie positive.

Examens de contrôle recommandés chez les patients de toutes les tranches d'âge

Activité asparaginase

La valeur de l'activité asparaginase sérique ou plasmatique peut être mesurée afin d'exclure la possibilité d'une diminution accélérée de l'activité de l'enzyme. De préférence, la valeur doit être mesurée trois jours après la dernière administration d'asparaginase, c'est-à-dire en général immédiatement avant l'administration de la dose d'asparaginase suivante. Les valeurs faibles

d'activité asparaginase sont souvent accompagnées de l'apparition d'anticorps anti-asparaginase. Dans ce cas, le relais par une formulation différente d'asparaginase doit être envisagé. L'avis d'un spécialiste doit d'abord être demandé.

Hypoalbuminémie

Du fait de la diminution de la synthèse protéique, le taux de protéines sériques (en particulier d'albumine) diminue très fréquemment chez les patients traités par l'asparaginase. Les protéines sériques étant importantes pour les fonctions de liaison et de transport de certaines substances actives, leur taux doit être contrôlé régulièrement.

Hyperammoniémie

L'ammoniémie plasmatique doit être déterminée chez tous les patients présentant des symptômes neurologiques inexplicables ou des vomissements sévères et prolongés. En cas d'hyperammoniémie accompagnée de symptômes cliniques sévères, des mesures thérapeutiques et pharmacologiques permettant de diminuer rapidement le taux plasmatique d'ammoniaque (par exemple restriction protéique et hémodialyse), d'inverser les états cataboliques et d'augmenter l'élimination des déchets azotés doivent être instaurées et l'avis d'un spécialiste doit être demandé.

Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible

Un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peut survenir rarement pendant le traitement par toute asparaginase (voir rubrique 4.8). Ce syndrome est caractérisé à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par des lésions ou un œdème réversibles (en quelques jours à quelques mois), principalement dans la région postérieure du cerveau. Les symptômes du SLPR sont essentiellement une hypertension, des crises convulsives, des céphalées, des modifications de l'état mental et une perte de vision aiguë (principalement cécité corticale ou hémianopsie latérale homonyme). On ne sait pas de façon claire si le SLPR est causé par l'asparaginase, par le traitement concomitant ou par les maladies sous-jacentes.

Le traitement du SLPR est symptomatique, avec des mesures pour traiter les éventuelles crises convulsives. L'arrêt des médicaments immunosuppresseurs administrés de façon concomitante ou une diminution de leur dose peut être nécessaire. L'avis d'un spécialiste doit être demandé.

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

Générales

L'asparaginase peut majorer la toxicité d'autres médicaments par son effet sur la fonction hépatique, par exemple, augmentation de l'hépatotoxicité en cas d'association avec des médicaments potentiellement hépatotoxiques, augmentation de la toxicité des médicaments métabolisés par voie hépatique ou liés aux protéines plasmatiques et modifications de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamique des médicaments liés aux protéines plasmatiques. Par conséquent, la prudence s'impose chez les patients recevant d'autres médicaments métabolisés par voie hépatique. Les paramètres hépatiques doivent être surveillés en cas d'administration concomitante de médicaments potentiellement hépatotoxiques et d'asparaginase (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Agents myélosuppresseurs

Pendant le traitement par des protocoles comportant l'asparaginase, une aplasie médullaire pouvant affecter les trois lignées cellulaires myéloïdes (érythrocytes, leucocytes et thrombocytes) et des infections peuvent survenir. Un traitement concomitant par des médicaments myélosuppresseurs et par des médicaments connus pour entraîner des infections est un facteur contributif majeur et les patients doivent être surveillés attentivement pour détecter des signes et symptômes d'aplasie médullaire et d'infection (voir rubrique 4.8).

Vincristine

La toxicité de la vincristine peut être additive à celle de l'asparaginase en cas d'administration simultanée des deux médicaments. Par conséquent, la vincristine doit être administrée 3 à 24 heures avant l'asparaginase afin de minimiser la toxicité.

Glucocorticoïdes et/ou anticoagulants

Le risque de modification des paramètres de la coagulation peut être majoré en cas d'association de glucocorticoïdes et/ou d'anticoagulants avec l'asparaginase (voir rubrique 4.4).

Cela peut favoriser une tendance aux saignements (anticoagulants) ou aux thromboses (glucocorticoïdes). La prudence s'impose donc en cas d'administration concomitante d'anticoagulants (par exemple coumarine, héparine, dipyridamole, acide acétylsalicylique ou anti-inflammatoires non stéroïdiens) ou de glucocorticoïdes.

Méthotrexate (MTX)

L'inhibition de la synthèse protéique secondaire à la déplétion en asparagine induite par l'asparaginase atténue l'effet cytotoxique du MTX, dont l'activité antinéoplasique nécessite la réplication cellulaire. Cet antagonisme est observé si l'asparaginase est administrée avant ou en même temps que le méthotrexate. À l'inverse, les effets antitumoraux du méthotrexate sont amplifiés lorsque l'asparaginase est administrée 24 heures après celui-ci. Ce schéma posologique diminue les effets gastro-intestinaux et hématologiques du méthotrexate.

Cytarabine

Les données expérimentales *in vitro* et *in vivo* indiquent que l'efficacité de la cytarabine à dose élevée est diminuée par l'administration préalable d'asparaginase. Cependant, un effet synergique a été observé lorsque l'asparaginase était administrée après la cytarabine. Cet effet était le plus important en cas d'intervalle d'environ 120 heures entre les administrations.

Vaccination

Une vaccination concomitante avec des vaccins vivants augmente le risque d'infection grave. Les vaccinations avec des vaccins vivants doivent donc être effectuées au plus tôt 3 mois après la fin de la cure de traitement antileucémique.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace et éviter une grossesse pendant le traitement par une chimiothérapie comportant l'asparaginase et pendant 7 mois après la fin du traitement. Une interaction indirecte entre les composants des contraceptifs oraux et l'asparaginase 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 une autre méthode que les contraceptifs oraux (voir rubrique 4.4).

Les hommes doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces et être avertis qu'ils ne doivent pas procréer pendant le traitement par l'asparaginase et pendant 4 mois après la fin du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de l'asparaginase chez la femme enceinte. Aucune étude sur l'asparaginase et la reproduction n'a été effectuée chez l'animal, mais des études menées avec des formulations d'asparaginase chez la souris, le rat, le poulet et le lapin ont mis en évidence des effets embryotoxiques et tératogènes (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats des études effectuées chez

l'animal et du mécanisme d'action de Spectrila, celui-ci ne doit pas être utilisé pendant la grossesse à moins que la situation clinique de la femme ne justifie le traitement avec l'asparaginase.

Allaitement

On ne sait pas si l'asparaginase est excrétée dans le lait maternel. Compte tenu des effets indésirables graves éventuels qui peuvent survenir chez les nourrissons allaités, le traitement par Spectrila doit être interrompu pendant l'allaitement.

Fertilité

Il n'existe pas de données chez l'homme concernant l'effet de l'asparaginase sur la fertilité.

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

Spectrila a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, notamment par ses effets possibles sur le système nerveux et l'appareil digestif (voir rubrique 4.8).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La principale toxicité de l'asparaginase est due aux réactions immunitaires causées par l'exposition à la protéine bactérienne. Les réactions d'hypersensibilité peuvent aller de bouffées congestives ou éruption et urticaire transitoires à un bronchospasme, un angioedème et une anaphylaxie.

De plus, le traitement par l'asparaginase peut provoquer des perturbations des systèmes organiques qui présentent un niveau élevé de synthèse des protéines. La diminution de la synthèse protéique peut causer principalement une insuffisance hépatique, une pancréatite aiguë, une diminution de la synthèse d'insuline avec hyperglycémie, une diminution de la synthèse des facteurs de coagulation (en particulier fibrinogène et antithrombine III) entraînant des troubles de la coagulation (thrombose, saignements) et une diminution de la synthèse de lipoprotéines entraînant une hypertriglycéridémie.

Les effets indésirables les plus graves de Spectrila sont des réactions d'hypersensibilité sévères telles qu'un choc anaphylactique (effet indésirable rare), des événements thromboemboliques (effet indésirable fréquent), une pancréatite aiguë (effet indésirable fréquent) et une hépatotoxicité sévère, par exemple ictère, nécrose hépatique, insuffisance hépatique (effets indésirables rares).

Les effets indésirables de Spectrila observés les plus fréquemment (très fréquents) sont : réactions d'hypersensibilité, hyperglycémie, hypoalbuminémie, nausées, vomissements, diarrhée, douleur abdominale, œdème, fatigue et modifications des paramètres biologiques (par exemple transaminases, bilirubine, lipidémie, paramètres de la coagulation).

Spectrila étant généralement utilisé en association avec d'autres agents antinéoplasiques, il est souvent difficile de différencier ses effets indésirables de ceux des autres médicaments.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables suivants, présentés dans le tableau 1, ont été rapportés dans les études cliniques de Spectrila menées chez 125 enfants présentant une leucémie aiguë lymphoblastique *de novo* et dans le cadre de la pharmacovigilance pour d'autres formulations d'asparaginase dérivée d'*E. coli* administrées chez des enfants et des adultes.

Les effets indésirables sont classés par ordre décroissant de fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Dans ce tableau, les fréquences sont définies selon 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 ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence et effet indésirable |
|---|--|
| Infections et infestations | Fréquence indéterminée Infections |
| Affections hématologiques et du système lymphatique | Fréquent Coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), anémie, leucopénie, thrombopénie |
| Affections du système immunitaire | Très fréquent Hypersensibilité incluant bouffées congestives, rash, hypotension, œdème/angioœdème, urticaire, dyspnée Fréquent Hypersensibilité incluant bronchospasme Rare Choc anaphylactique |
| Affections endocriniennes | Très rare Hypothyroïdie secondaire, hypoparathyroïdie |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Très fréquent Hyperglycémie, hypoalbuminémie Fréquent Hypoglycémie, appétit diminué, perte de poids Peu fréquent Hyperuricémie, hyperammoniémie Rare Acidocétose diabétique |
| Affections psychiatriques | Fréquent Dépression, hallucinations, confusion |
| Affections du système nerveux | Fréquent Signes et symptômes neurologiques incluant agitation, sensations vertigineuses et somnolence Peu fréquent Céphalées Rare Accident vasculaire cérébral ischémique, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), convulsions, troubles de la conscience, y compris coma Très rare Tremblement |

| Classe de systèmes d'organes | Fréquence et effet indésirable |
|---|--|
| Affections vasculaires | Fréquent Thrombose, en particulier thrombose du sinus caverneux ou thrombose veineuse profonde, hémorragie |
| Affections gastro-intestinales | Très fréquent Diarrhée, nausées, vomissements, douleur abdominale Fréquent Pancréatite aiguë Rare Pancréatite hémorragique, pancréatite nécrosante, parotidite Très rare Pancréatite d'issue fatale, pseudokyste pancréatique |
| Affections hépatobiliaires | Rare Insuffisance hépatique pouvant être d'issue fatale, nécrose hépatique, cholestase, ictère Fréquence indéterminée Stéatose hépatique |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration | Très fréquent Œdème, fatigue Fréquent Douleurs (dorsalgies, arthralgies) |
| Investigations | Très fréquent Augmentation des transaminases, de la bilirubinémie, de la phosphatase alcaline sanguine, de la cholestérolémie, de la triglycémie, des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), de l'activité lipoprotéine lipase, de l'uricémie, de l'ammoniémie, de la lactico-déshydrogénase (LDH) sanguine Diminution de l'antithrombine III, de la fibrinogénémie, de la cholestérolémie, des lipoprotéines de faible densité (LDL), des protéines totales Fréquent Augmentation de l'amylasémie, de la lipasémie, électroencéphalogramme (EEG) anormal (activité des ondes alpha diminuée, activité des ondes thêta et delta augmentée) |

Description de certains effets indésirables

Affections du système immunitaire

Spectrila peut induire la formation d'anticorps de différentes classes d'immunoglobulines (IgG, IgM, IgE). Ces anticorps peuvent provoquer des réactions allergiques cliniques, inactiver l'enzyme ou accélérer l'élimination de l'asparaginase.

Les réactions allergiques peuvent se manifester sous forme de bouffées congestives, de rash, de douleurs (arthralgies, dorsalgies et douleur abdominale), d'hypotension, d'œdème/angioœdème, d'urticaire, de dyspnée, de bronchospasme et peuvent aller jusqu'au choc anaphylactique.

La probabilité de survenue de réactions allergiques augmente avec le nombre de doses administrées ; dans de très rares cas toutefois, les réactions allergiques peuvent survenir lors de l'administration de la première dose d'asparaginase. Dans la majorité des cas, les réactions d'hypersensibilité à

l'asparaginase sont observées lors des phases de traitement ultérieures (traitement de réinduction, phase d'intensification retardée).

Dans une étude clinique menée chez des enfants présentant une LAL *de novo* (étude MC-ASP.5/ALL), les fréquences des événements allergiques ont été les suivantes (Tableau 2).

Tableau 2 : Fréquence des réactions allergiques (étude MC-ASP.5/ALL ; population d'analyse de la sécurité)

| Groupe de traitement | Spectrila | Asparaginase de référence |
|--|-----------|---------------------------|
| Nombre de patients | 97 | 101 |
| Réactions allergiques survenues dans les 12 heures suivant la perfusion d'asparaginase pendant le traitement d'induction | 2 (2,1 %) | 5 (5,0 %) |
| Tous événements allergiques* survenus dans les 24 heures suivant la perfusion d'asparaginase pendant le traitement d'induction | 16 (16 %) | 24 (24 %) |
| <i>* Cela inclut toutes les réactions allergiques survenues dans les 12 heures suivant la perfusion d'asparaginase et tous les effets indésirables rapportés avec les termes CTCAE de syncope (évanouissement), hypotension, rash, bouffées congestives, prurit, dyspnée, réaction au site d'injection ou obstruction des voies aériennes survenus dans les 24 heures suivant la perfusion d'asparaginase.</i> | | |

Il n'a été observé de réactions allergiques chez aucun des 12 nourrissons âgés de moins d'un an pendant le traitement par Spectrila (étude MC-ASP.6/INF).

En cas de survenue de symptômes allergiques, l'administration de Spectrila doit être arrêtée immédiatement (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Dans l'étude menée chez des enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans présentant une LAL *de novo* (étude MC-ASP.5/ALL), au jour 33 du traitement d'induction, 10 patients du groupe Spectrila (10,3 %) et 9 patients du groupe de traitement de référence (8,9 %) avaient été positifs pour les anticorps anti-asparaginase lors d'une mesure au moins.

Le pourcentage de patients ayant développé des anticorps anti-asparaginase avant le début de la phase de traitement post-induction était comparable dans les deux groupes (Spectrila 54,6 % *versus* asparaginase dérivée d'*E. coli* de référence 52,5 %). Dans la majorité des cas, les anticorps anti-asparaginase sont apparus pendant la période entre la dernière perfusion d'asparaginase le jour 33 et le début du traitement post-induction le jour 79.

Il n'a été détecté d'anticorps anti-asparaginase chez aucun des 12 nourrissons âgés de moins d'un an pendant le traitement par Spectrila (étude MC-ASP.6/INF).

Hypothyroïdie

Des cas d'hypothyroïdie secondaire transitoire probablement causée par une diminution du taux sérique de TBG (*thyroxin-binding globulin* – globuline transportant la thyroxine) due à l'inhibition de la synthèse protéique induite par l'asparaginase ont été rapportés.

Hypoalbuminémie

Du fait de la diminution de la synthèse protéique, le taux de protéines sériques (en particulier d'albumine) diminue très fréquemment chez les patients traités par l'asparaginase (voir rubrique 4.4). Un œdème peut survenir en raison de l'hypoalbuminémie.

Dyslipidémies

Des modifications légères à modérées des valeurs de lipidémie (par exemple augmentation ou diminution du cholestérol, augmentation des triglycérides, augmentation de la fraction VLDL et diminution des LDL, augmentation de l'activité lipoprotéine lipase) sont observées très fréquemment chez les patients traités par l'asparaginase ; dans la majorité des cas, elles ne sont pas accompagnées de symptômes cliniques. L'administration concomitante de glucocorticoïdes peut être un facteur contributif. Dans de rares cas toutefois, une hypertriglycémie sévère (triglycérides > 1 000 mg/dL) augmentant le risque de développement d'une pancréatite aiguë a été rapportée. L'hyperlipidémie associée à l'asparaginase doit être traitée en fonction de sa sévérité et des symptômes cliniques.

Hyperammoniémie

Une hyperammoniémie a été rapportée peu fréquemment chez des patients recevant des protocoles de traitement comportant l'asparaginase, en particulier chez les patients présentant une insuffisance hépatique concomitante. De très rares cas d'hyperammoniémie sévère pouvant induire des troubles neurologiques tels que crises convulsives et coma ont été rapportés.

Hyperglycémie et hypoglycémie

Des modifications de la fonction pancréatique endocrine sont observées très fréquemment pendant le traitement par l'asparaginase et elles se manifestent principalement sous forme d'hyperglycémie. Ces événements sont généralement transitoires.

De rares cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés.

Une hypoglycémie, généralement sans symptômes cliniques, a été observée fréquemment chez les patients traités par l'asparaginase. Le mécanisme responsable de cette réaction n'est pas connu.

Affections du système nerveux

Les effets indésirables neurologiques centraux observés chez les patients recevant des protocoles de traitement comportant l'asparaginase sont notamment : modifications de l'EEG, crises convulsives, sensations vertigineuses, somnolence, coma et céphalées.

Les causes de ces troubles du système nerveux ne sont pas claires. Il peut être nécessaire d'exclure la présence d'une hyperammoniémie et d'une thrombose veineuse cérébrale.

Dans de rares cas, un SLPR a été observé lors du traitement par des protocoles comportant l'asparaginase.

Affections gastro-intestinales

Des nausées et vomissements sont observés très fréquemment chez les patients recevant des protocoles de traitement comportant l'asparaginase, mais ils sont généralement d'intensité légère. Une anorexie, une perte d'appétit, des crampes abdominales, une diarrhée et une perte de poids ont également été rapportées.

Moins de 10 % des patients ont développé une pancréatite aiguë. Dans de rares cas, une pancréatite hémorragique ou nécrosante survient. Des cas isolés d'issue fatale ont été rapportés. Quelques cas de parotidite induite par l'asparaginase ont été rapportés dans la littérature.

Population pédiatrique

Les données concernant la sécurité de Spectrila chez les nourrissons âgés de moins d'un an sont limitées.

Adultes et autres populations particulières

Qualitativement, les effets indésirables induits par l'asparaginase observés chez les adultes et les enfants sont les mêmes ; cependant, certains de ces effets indésirables (par exemple des événements thrombotiques) sont connus pour survenir plus fréquemment chez les patients adultes que dans la population pédiatrique.

En raison de la fréquence plus élevée de comorbidités telles qu'insuffisance hépatique et/ou rénale, les patients âgés de plus de 55 ans tolèrent généralement moins bien le traitement par l'asparaginase que les patients pédiatriques.

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 (voir détails ci-dessous).

Belgique

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

| | |
|---------------------------------------|---|
| Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES | Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou |
|---------------------------------------|---|

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@afmps.be

France

Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM)

et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance

Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage d'asparaginase accompagné de symptômes cliniques n'a été rapporté. Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement est symptomatique et de soutien.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques, autres antinéoplasiques, code ATC : L01XX02

Mécanisme d'action

L'asparaginase hydrolyse l'asparagine en acide aspartique et ammoniac. Contrairement aux cellules saines, les cellules de tumeurs lymphoblastiques ont une capacité très limitée à synthétiser l'asparagine en raison de l'expression significativement réduite de l'asparagine synthétase. Par conséquent, elles ont besoin de l'asparagine qui diffuse à partir du milieu extracellulaire. Du fait de la déplétion en asparagine dans le sérum induite par l'asparaginase, la synthèse protéique dans les cellules de tumeurs lymphoblastiques est perturbée, tout en étant préservée dans la majorité des cellules saines. L'asparaginase peut également être toxique pour les cellules saines qui se divisent rapidement et dépendent dans une certaine mesure de l'apport en asparagine exogène.

Du fait du gradient de concentration d'asparagine entre l'espace extravasculaire et intravasculaire, les taux d'asparagine sont donc également diminués dans les espaces extravasculaires, par exemple dans le liquide céphalo-rachidien.

Effets pharmacodynamiques

Dans une étude clinique menée chez des enfants présentant une LAL *de novo* (étude MC-ASP.4/ALL), il a été observé qu'immédiatement après la fin de la perfusion d'asparaginase, les concentrations sériques moyennes d'asparagine diminuaient de valeurs pré-dose d'environ 40 µM à des valeurs inférieures à la limite inférieure de quantification de la méthode bioanalytique (< 0,5 µM). Les concentrations sériques moyennes d'asparagine sont restées inférieures à 0,5 µM dès la fin de la première perfusion d'asparaginase et jusqu'au 3^e jour au moins suivant la dernière perfusion. Par la suite, les concentrations sériques d'asparagine ont augmenté à nouveau et sont revenues aux valeurs normales en une à trois semaines.

En plus de l'asparagine, l'asparaginase peut également cliver l'acide aminé glutamine en acide glutamique et ammoniacque, mais de façon beaucoup moins efficace. Les études cliniques de l'asparaginase ont montré que les taux de glutamine ne sont que modérément modifiés, avec une variabilité interindividuelle très élevée. Immédiatement après la fin de la perfusion d'asparaginase, les concentrations sériques de glutamine ont diminué de 50 % au maximum par rapport aux valeurs pré-dose d'environ 400 µM, mais sont revenues rapidement aux valeurs normales en quelques heures.

Efficacité et sécurité cliniques

Étude menée chez des enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans présentant une LAL de novo

L'efficacité et la sécurité de Spectrila ont été comparées à celles de l'asparaginase dérivée d'*E. coli* naturelle (médicament de référence) dans une étude randomisée en double aveugle (étude MC-ASP.5/ALL, basée sur le protocole de traitement de la LAL DCOG ALL10) menée chez 199 enfants et adolescents âgés de 1 à 18 ans présentant une LAL *de novo*. Les patients ont reçu 5 000 U/m² d'asparaginase (Spectrila ou asparaginase d'*E. coli* de référence) les jours 12, 15, 18, 21, 24, 27, 30 et 33 du traitement d'induction. Après le traitement d'induction, les patients ont poursuivi le traitement par des protocoles de chimiothérapie qui comportaient un traitement supplémentaire par des formulations d'asparaginase.

Le critère d'évaluation principal était le taux de patients présentant une déplétion complète en asparagine dans le sérum (définie comme un taux sérique d'asparagine inférieur à la limite inférieure de quantification [$< 0,5 \mu\text{M}$] à tous les temps de mesure du jour 12 au jour 33) pendant le traitement d'induction. L'objectif de l'étude était de démontrer la non-infériorité de Spectrila par rapport à l'asparaginase dérivée d'*E. coli* de référence pour le critère principal.

Une synthèse des résultats de cette étude est présentée dans le tableau 3 :

Tableau 3 : Résultats d'efficacité (étude MC-ASP.5/ALL ; population *Full analysis set*)

| Groupe de traitement | Spectrila | Asparaginase de référence |
|--|---------------------------------------|---------------------------|
| Nombre de patients | 98 | 101 |
| Déplétion complète en asparagine dans le sérum | | |
| <i>Oui</i> | 93 (94,9 %) | 95 (94,1 %) |
| <i>Non</i> | 2 (2,0 %) | 2 (2,0 %) |
| <i>Non évaluable</i> | 3 (3,1 %) | 4 (4,0 %) |
| <i>Différence (IC à 95 %^a) ; valeur P^b</i> | 0,8 % (-6,25 % ; 8,04 %) ; P = 0,0028 | |
| Déplétion complète en asparagine dans le LCR | | |
| <i>Oui^c</i> | 82 (83,7 %) | 88 (87,1 %) |
| <i>Non</i> | 1 (1,0 %) | 6 (5,9 %) |
| <i>Non évaluable</i> | 15 (15,3 %) | 7 (6,9 %) |
| <i>Différence (IC à 95 %^a)</i> | -3,5 % (-13,67 % ; 6,58 %) | |

| Groupe de traitement | Spectrila | Asparaginase de référence |
|--|-----------------------------|---------------------------|
| Nombre de patients | 98 | 101 |
| Taux de rémission complète à la fin du traitement d'induction | | |
| <i>Oui</i> | 90 (91,8 %) | 97 (96,0 %) |
| <i>Non</i> | 2 (2,0 %) | 2 (2,0 %) |
| <i>Non évaluables/Statut inconnu</i> | 6 (6,1 %) | 2 (2,0 %) |
| <i>Différence (IC à 95 %^a)</i> | -4,2 % (-11,90 % ; 2,81 %) | |
| Statut de la MRD à la fin du traitement d'induction | | |
| <i>MRD négative</i> | 29 (29,6 %) | 32 (31,7 %) |
| <i>MRD positive</i> | 63 (64,3 %) | 60 (59,4 %) |
| <i>Non évaluables/Statut inconnu</i> | 6 (6,1 %) | 9 (8,9 %) |
| <i>Différence (IC à 95 %^a)</i> | -2,1 % (-14,97 % ; 10,84 %) | |
| <i>IC = intervalle de confiance ; LCR = liquide céphalo-rachidien ; MRD = maladie résiduelle minimale.</i> | | |
| <i>^aIntervalle de confiance exact inconditionnel selon la méthode de Chan et Zhang.</i> | | |
| <i>^bTest exact inconditionnel de non-infériorité des différences binomiales basé sur des estimations de probabilité maximale restreintes.</i> | | |
| <i>^cLes patients étaient considérés comme répondeurs si les concentrations d'asparagine dans le LCR le jour 33 de l'étude étaient inférieures à la limite inférieure de quantification.</i> | | |

Pendant le traitement d'induction, les effets indésirables caractéristiques de l'asparaginase tels qu'augmentations des enzymes hépatiques et de la bilirubine (grade ≥ 3 des CTCAE : 44,3 % *versus* 39,6 %), hémorragie ou thromboembolie (grade ≥ 2 des CTCAE : 2,1 % *versus* 4,0 %) et neurotoxicité (grade ≥ 3 des CTCAE : 4,1 % *versus* 5,9 %) ont été observés avec des fréquences comparables dans les deux groupes (Spectrila *versus* médicament de référence).

Étude menée chez des nourrissons présentant une LAL de novo

Dans une étude clinique non contrôlée (étude MC-ASP.6/INF), 12 nourrissons (âge médian [intervalle] au moment de la première perfusion : 6 mois [0,5 – 12,2 mois]) présentant une LAL *de novo* ont été traités par Spectrila dans le cadre du protocole INTERFANT-06. Les patients ont reçu l'asparaginase à la dose de 10 000 U/m², adaptée à l'âge du patient au moment de l'administration (< 6 mois : 6 700 U/m² ; 6 à 12 mois : 7 500 U/m² ; > 12 mois : 10 000 U/m²) les jours 15, 18, 22, 25, 29 et 33 du traitement d'induction. La déplétion en asparagine dans le sérum a été complète chez 11 des 12 patients (92%). Les 12 patients (100 %) étaient en rémission complète (RC) après le traitement d'induction.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Les paramètres pharmacocinétiques de Spectrila ont été déterminés chez 7 patients adultes après administration de 5 000 U/m² en perfusion intraveineuse.

Absorption

L'asparaginase n'est pas absorbée par les voies digestives et Spectrila doit donc être administré par voie intraveineuse.

Distribution

L'asparaginase est distribuée principalement dans l'espace intravasculaire. Le volume de distribution moyen (écart-type, ET) à l'état d'équilibre (V_{dss}) était de 2,47 L (0,45 L).

L'asparaginase ne semble pas franchir la barrière hémato-encéphalique en quantités mesurables.

Les concentrations sériques maximales médianes (intervalle) d'activité asparaginase étaient de 2 324 U/L (1 625 – 4 819 U/L). Le pic (C_{max}) d'activité asparaginase dans le sérum a été atteint après un délai d'environ 2 heures après la fin de la perfusion.

Après des administrations répétées d'asparaginase à la dose de 5 000 U/m² tous les trois jours, les concentrations résiduelles d'activité asparaginase sérique étaient de 108 à 510 U/L.

Biotransformation

Le métabolisme de l'asparaginase n'est pas connu, mais semble s'effectuer par dégradation dans le système réticulo-endothélial et par l'action de protéases sériques.

Élimination

La demi-vie terminale (demi-vie d'élimination) moyenne \pm ET de l'activité asparaginase sérique était de 25,8 \pm 9,9 heures, avec un intervalle de 14,2 à 44,2 heures.

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

Dans les études cliniques de l'asparaginase, des concentrations résiduelles d'activité asparaginase sérique supérieures à 100 U/L, qui étaient presque toujours corrélées à une déplétion complète en asparagine dans le sérum et le liquide céphalo-rachidien (LCR), ont été obtenues chez la majorité des patients. Même les quelques patients ayant des valeurs résiduelles d'activité asparaginase sérique de 10 à 100 U/L ont généralement présenté une déplétion complète en asparagine dans le sérum et le LCR.

Population pédiatrique

Les paramètres pharmacocinétiques après administration de 5 000 U/m² de Spectrila ont été déterminés chez 14 enfants et adolescents (âgés de 2 à 14 ans) présentant une LAL *de novo* (étude MC-ASP.4/ALL). Les résultats sont présentés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques de Spectrila chez 14 enfants et adolescents

| Paramètre | Médiane (intervalle) |
|--|--------------------------------|
| Aire sous la courbe (ASC_{0-72h}) | 60 165 (38 627 – 80 764) U*h/L |
| Concentration sérique maximale (C_{max}) | 3 527 (2 231 – 4 526) U/L |
| Temps jusqu'à la C_{max} | 0 (0 – 2) h |
| Demi-vie | 17,33 (12,54 – 22,91) h |
| Clairance totale | 0,053 (0,043 – 0,178) L/h |
| Volume de distribution | 0,948 (0,691 – 2,770) L |

Les valeurs médianes de l'activité asparaginase sérique résiduelle ont été mesurées chez 81 enfants et adolescents présentant une LAL *de novo* trois jours après la perfusion d'asparaginase (immédiatement avant l'administration de la dose suivante) pendant le traitement d'induction et elles étaient comprises entre 168 et 184 U/L (étude MC-ASP.5/ALL).

Les concentrations résiduelles d'activité sérique ont été mesurées chez 12 nourrissons (âge : nouveau-nés à un an) atteints de LAL *de novo* (étude MC-ASP.6/INF). Les valeurs médianes (intervalle) de l'activité asparaginase sérique résiduelle les jours 18, 25 et 33 étaient respectivement de 209 (42 – 330) U/L, 130 (6 – 424) U/L et 32 (1 – 129) U/L. La valeur d'activité médiane plus faible le jour 33 par rapport aux deux mesures précédentes était due en partie au fait que ce dernier échantillon sérique avait été prélevé le 4^e jour suivant la dernière perfusion d'asparaginase au lieu du 3^e jour les autres fois.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études non cliniques de pharmacologie de sécurité et de toxicologie en administration répétée réalisées chez le rat n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme, à l'exception d'un effet salidiurétique léger mais significatif à des doses inférieures à celles recommandées chez les patients présentant une LAL. Par ailleurs, une augmentation du pH urinaire et du poids relatif des reins a été observée à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, et ont peu de signification clinique.

Selon les observations issues des données publiées concernant l'asparaginase, le potentiel mutagène, clastogène et cancérogène de l'asparaginase est négligeable.

L'asparaginase a provoqué une augmentation de l'incidence des malformations (incluant des malformations du système nerveux central, du cœur et du système squelettique) et de la mortalité fœtale à des doses comparables ou supérieures aux doses proposées en clinique (sur une base U/m²) chez différentes espèces, dont la souris, le rat et/ou le lapin.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose

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 ouvert

4 ans

Solution reconstituée et diluée

La stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant 2 jours à une température comprise entre 2 °C et 8 °C.

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2° C et 8° C, sauf si la reconstitution/dilution a été effectuée dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

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

Flacon en verre transparent de 20 mL (verre de type I) fermé par un bouchon en caoutchouc butyle, une bague en aluminium et un opercule de type flip-off contenant 10 000 unités d'asparaginase.

Chaque boîte contient 1 ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pour dissoudre la poudre, injecter avec précaution à l'aide d'une seringue 3,7 mL d'eau pour préparations injectables contre la paroi interne du flacon (ne pas injecter directement sur ou dans la poudre). Faire tourner lentement pour dissoudre le contenu (ne pas agiter pour éviter la formation de mousse). La solution reconstituée peut présenter une légère opalescence.

La quantité calculée d'asparaginase est ensuite dissoute dans 50 à 250 mL de solution pour perfusion de chlorure de sodium à 0,9 % (9 mg/mL).

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

medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH
Theaterstr. 6
22880 Wedel
Allemagne
Tél. : +49 4103 8006-0
Fax : +49 4103 8006-100
E-mail : contact@medac.de

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

EU/1/15/1072/001
EU/1/15/1072/002

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

Date de première autorisation : 14 janvier 2016
Date du dernier renouvellement : 24 septembre 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

03/2023

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