

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**ERWINASE®
(Erwinia L-asparaginase)**

**Poudre lyophilisée
pour injection
Pour administration IM, SC, ou Bolus IV
Classement thérapeutique: Cytostatique (LOI XX02)**

**Jazz Pharmaceuticals France SAS
69006 Lyon
France**

Date de révision : 20 juillet 2016

Date d'approbation : 30 août 2016

Contrôle N° :

**Distributeur canadien :
CGF Pharmatec
3516 Griffith
Montréal, Québec H4T 1A7**

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

ERWINASE®
(Erwinia L-asparaginase)
Poudre lyophilisée pour Injection

Pour emploi IM, SC, ou Bolus IV

10 000 U /flacon thérapeutique

Classement thérapeutique :

Cytostatique

MISE EN GARDE

IL EST RECOMMANDÉ QUE ERWINASE (ERWINIA L-ASPARAGINASE) POUR INJECTION SOIT ADMINISTRÉ AUX PATIENTS UNIQUEMENT EN MILIEU HOSPITALIER SOUS LA SURVEILLANCE D'UN MÉDECIN COMPÉTENT PAR LA FORMATION ET L'EXPÉRIENCE À ADMINISTRER LES AGENTS CHIMIOTHÉRAPIQUES CONTRE LE CANCER ET CE À CAUSE DE LA POSSIBILITÉ DE RÉACTIONS SÉVÈRES, Y COMPRIS L'ANAPHYLAXIE ET LA MORT SUBITE. LE MÉDECIN DOIT ÊTRE PRÊT À TRAITER L'ANAPHYLAXIE LORS DE CHAQUE ADMINISTRATION DU MÉDICAMENT.

POUR LE TRAITEMENT DE CHAQUE PATIENT LE MÉDECIN DOIT SOIGNEUSEMENT METTRE EN BALANCE LE BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE POSSIBLE ET LE RISQUE DE TOXICITÉ. LES RENSEIGNEMENTS SUIVANTS DOIVENT FAIRE L'OBJET D'UNE REVUE APPROFONDIE AVANT L'ADMINISTRATION DU PRODUIT RECONSTITUÉ.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Action

Erwinia L-asparaginase est efficace pour l'induction d'une rémission chez le patient atteint de leucémie lymphocytaire aiguë (LLA).

Son mode d'action oncolytique est basée sur une anomalie métabolique de la synthèse de l'asparagine des cellules malignes. Les cellules leucémiques présentent une asparagine synthétase faiblement active (1, 2). Elles font appel à une source exogène de l'acide aminé, asparagine, pour leur métabolisme protéique et leur survie (3). L'asparaginase hydrolyse l'asparagine circulante, ce qui a pour effet de tuer les cellules malignes par inanition (4). Les cellules normales qui réalisent de novo la synthèse d'asparagine n'en sont pas affectées. Wade et al. (5) ont les premiers constaté dans certaines espèces d'Erwinia une source commerciale de l'enzyme oncolytique. Par ailleurs, MacLennan et al. (6) ont démontré la

distinction sérologique et antigénique entre Erwinia L-asparaginase et l'enzyme issue d' E. coli. Les résultats cliniques obtenus ensuite par Beard et al. (7) de même que par bon nombre d'autres investigateurs cliniques (8 à 10) démontrent qu'il n'y a quasiment aucune sensibilité croisée clinique ou immunologique entre les deux asparaginases.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour injection est indiquée comme thérapie pour les patients atteints de la Leucémie Lymphoblastique Aiguë (LLA) où elle est employée en association à d'autres agents antinéoplasiques pour l'induction d'une rémission chez les enfants et adultes atteints de cette maladie. Elle peut servir également au traitement des patients ayant acquis une hypersensibilité (mais non l'anaphylaxie) à la L-asparaginase issue de E. coli (8, 9, 11). Erwinase pour Injection ne doit pas être utilisée comme seul agent d'induction à moins qu'une thérapie combinatoire soit à déconseiller.

CONTRE-INDICATIONS

Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour Injection est contre-indiquée pour les patients atteints de pancréatite ou ayant des antécédents de pancréatite, ou de pancréatite hémorragique aiguë et parmi lesquels on rapporte quelques décès suite à l'administration de la L-asparaginase (issue d'Erwinia ou de E.coli). Le médicament est également contre-indiqué pour les patients qui y ont fait des réactions anaphylactiques antérieures. Erwinase pour injection ne doit pas être administrée aux femmes enceintes ou susceptibles de le devenir.

MISES EN GARDE

Les réactions adverses à la L-asparaginase sont imprévisibles; il est donc recommandé d'utiliser ce produit uniquement sous la direction d'un médecin en milieu hospitalier.

Les réactions allergiques à Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour Injection peuvent survenir au stade primaire de la thérapie. En pareil cas, l'utilisation du produit doit être interrompue. La L-asparaginase, quelle qu'en soit la source bactérienne, est une protéine et l'anaphylaxie est donc toujours possible. Par conséquent, les équipements nécessaires pour en assurer la prise en charge pendant l'administration doivent être à disposition.

Une fois qu'un patient a reçu L-asparaginase dans le cadre d'un régime thérapeutique, la reprise ultérieure d'un traitement avec cet agent est associée au risque accru d'hypersensibilité et de réactions anaphylactiques. Tout patient ayant déjà reçu une thérapie à l'aide d'Erwinase pour injection ne doit être considéré pour une reprise du traitement (réinduction) que s'il n'y a aucune évidence d'hypersensibilité et que si, à l'avis du médecin, le bénéfice possible est supérieur au risque accru de l'utilisation du médicament.

La L-asparaginase produit un effet adverse sur la fonction hépatique chez la plupart des patients. Au cours de la thérapie il est recommandé d'effectuer périodiquement des tests de fonction hépatique (protéine totale, albumine, globuline, bilirubine, phosphatase alcaline, AST [SGOT]) et ALT [SGPT]). La thérapie à l'aide de la L-asparaginase peut aggraver une insuffisance hépatique préexistante causée par une thérapie préalable ou une maladie hépatique sous-jacente. Par conséquent, il est possible que la L-asparaginase augmente la toxicité d'autres médicaments (12).

L'administration IV de la L-asparaginase en même temps que ou immédiatement avant un cours de traitement de vincristine et prednisone peut s'associer à une toxicité accrue (13, 14) (Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

PRECAUTIONS

Ce médicament peut s'avérer irritant au contact et tant la poudre que la solution doivent être manipulées avec précaution. Il faut éviter l'inhalation de poussières ou de vapeurs de même que le contact avec la peau ou les muqueuses, celles des yeux surtout. En cas de contact, laver à l'eau abondante pendant au moins 15 minutes.

La L-asparaginase aurait une activité immunosuppressive selon des expériences faites sur l'animal. Par conséquent, il faut envisager la possibilité que l'utilisation du médicament chez l'humain prédispose à l'infection.

La toxicité de la L-asparaginase serait plus importante chez l'adulte que chez l'enfant (12).

Tests de laboratoire

Des études In vitro démontrent que la L-asparaginase est un inhibiteur de la blastogénèse (15). La baisse des lymphoblastes circulants est souvent assez marquée. On remarque fréquemment, dans les premiers jours suivant le début de la thérapie, des formules leucocytaires normales ou sous la normale. Il se peut qu'on voie en même temps une élévation marquée de l'acide urique sérique. Il faut donc tenir compte de l'apparition possible d'une néphropathie hyperuricémique. Les mesures préventives appropriées doivent être prises, par exemple : allopurinol, apport de liquides accru, alcalisation des urines. Pour servir de guide à l'observation des effets de la thérapie, il faut un monitoring suivi de la formule sanguine périphérique et de la moelle osseuse du patient.

Des valeurs d'amylase fréquentes sont à obtenir afin de détecter les premiers signes de pancréatite. Si la pancréatite survient, la thérapie doit être interrompue et elle ne doit pas être reprise. La glycémie est à surveiller en cours de thérapie à cause de l'hyperglycémie possible (16).

Interactions médicamenteuses

La culture de tissus ainsi que des études animales indiquent que la L-asparaginase diminue ou annule les effets du méthotrexate sur les cellules malignes (17, 22). Cet effet sur l'activité du méthotrexate persiste aussi longtemps que la suppression des taux plasmatiques d'asparagine. De tels résultats semblent militer contre l'utilisation clinique du méthotrexate en même temps que le produit ou pendant la période suivant une thérapie avec Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour injection, période pendant laquelle les taux plasmatiques d'asparagine sont sous la normale.

Interactions de tests en laboratoire

On signale que la L-asparaginase fausse l'interprétation des tests de la fonction thyroïdienne en provoquant une diminution rapide et marquée des concentrations sériques de la globuline fixant la thyroxine (TBG) et ce dans les deux jours après la première dose. Les concentrations sériques de la TBG revenaient aux valeurs d'avant le traitement dans les quatre semaines après la dernière dose de L-asparaginase.

Grossesse

Catégorie C. Chez le lapin blanc néo-zélandais, tant la préparation issue de E. coli que celle issue de Erwinia L-asparaginase ont augmenté les sites de résorption et l'apparition de foetus viables avec des malformations congénitales (18).

Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées de la femme enceinte. Le médicament ne doit donc être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel justifie le risque posé au foetus.

Mère allaitante

On ne sait pas si le médicament est sécrété dans le lait humain. Parce que beaucoup de médicaments sont sécrétés dans le lait humain et que Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour injection a le potentiel de provoquer de graves réactions adverses chez le nourrisson, une décision doit être prise quant à l'interruption du traitement ou à celle de l'allaitement, tout en tenant compte de l'importance du médicament pour la mère.

RÉACTIONS ADVERSESES

Allergie/Anaphylaxie

On signale (8, 14, 19, 20) (Voir MISES EN GARDE) des réactions allergiques, y compris éruptions cutanées, urticaire, arthralgie, détresse respiratoire et anaphylaxie aiguë. Des réactions aiguës à la L-asparaginase sont survenues en l'absence d'un test cutané à valeur prédictive positive et pendant le maintien continu de taux sériques thérapeutiques de l'enzyme (14).

Chez les enfants atteints de leucémie avancée, on signale une incidence plus faible d'anaphylaxie avec l'administration IM; par contre, il y avait une incidence plus élevée de réactions d'hypersensibilité faible qu'avec l'administration IV (21).

Certains auteurs remarquent que l'enzyme issue de E. coli a produit plus fréquemment des réactions d'hypersensibilité que l'enzyme Erwinia (11), bien que Dellinger (19) ne soit pas parvenu à démontrer une différence appréciable entre les réactions anaphylactiques aux deux médicaments. Des données en provenance du Medical Research Council UKALL Trial VIII ne font état que de deux réactions anaphylactoïdes mineures : l'une avec l'enzyme issue de E. coli et l'autre avec l'enzyme issue de Erwinia L-asparaginase, et ce sur un total de 758 patients pour qui des données de réaction adverse sont disponibles.

Il se peut que le risque de réaction anaphylactique à Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour injection soit sensiblement plus grand chez les patients ayant réagi de manière allergique à l'asparaginase produite par E. coli (ou à la pegaspargase). Le risque de réaction est lié au nombre total de doses administrées (14). On soupçonne que ce risque accru s'explique probablement par la sensibilité accrue des patients à tout allergène étranger car il n'y a quasiment aucune réactivité croisée entre les enzymes (14).

L'hyperthermie mortelle, de même que la pancréatite fulminante et mortelle, sont signalées avec le traitement à l'aide de la L-asparaginase issue de E. coli, mais la première de ces réactions n'a pas été associée à celle issue d'Erwinia. Toutefois, un cas de pancréatite aiguë sévère accompagnée de vomissements, fatigue et douleur épigastrique a été signalé avec ce produit.

L'hyperglycémie est signalée aussi pour les L-asparaginases (16, 22) bien qu'elle semble être potentialisée par la prednisone. Elle peut s'accompagner de glycosurie et de polyurie. L'acétone sanguin et urinaire était en général absent ou négligeable chez ces patients; ce syndrome ressemble donc à l'hyperglycémie hyperosmolaire, non cétosique, induite par une variété d'autres agents. C'est une complication qui répond à l'interruption de l'asparaginase, à l'emploi judicieux de liquide IV et à l'insuline, mais elle est parfois mortelle.

En plus de l'hypofibrinogénémié, on signale l'abaissement de divers autres facteurs de coagulation (23, 24), dont en particulier une diminution des taux plasmatiques des facteurs V et VIII avec diminution variable des facteurs VII et IX. Dans de rares cas, une diminution des plaquettes a été signalée, laquelle, avec une augmentation des produits de dégradation de la fibrine dans le sérum, peut indiquer l'apparition d'une coagulopathie de consommation. L'hémorragie ne pose de problème que chez une minorité de patients présentant une coagulopathie démontrable. Toutefois, on a signalé l'hémorragie intracrânienne et le saignement fatal associés à de faibles taux de fibrinogène (12, 21, 25). Une augmentation de l'activité fibrinolytique, de nature apparemment compensatoire, s'est également produite.

Quelques patients ont présenté des effets sur le système nerveux central (SNC) – dépression, somnolence, fatigue, coma, confusion, agitation, et hallucinations – variant de faibles à sévères. Rarement, il est survenu un syndrome Parkinsonien avec tremblement et augmentation progressive du tonus musculaire (12, 25 - 27). En général, ces effets secondaires sont spontanément réversibles après l'arrêt de la thérapie. La thérapie Erwinase

est associée à une augmentation d'ammoniac sanguin pendant la conversion enzymatique de l'asparagine en acide aspartique. Il n'existe pas de corrélation évidente entre le degré d'élévation des taux d'ammoniac sanguin et l'apparition de changements au SNC. Il peut survenir des frissons, fièvres, nausées, vomissements, anorexie, crampes abdominales, perte de poids, maux de tête et irritabilité, mais ils sont faibles en général.

L'urémie, en général extrarénale, survient fréquemment. On signale un shut-off rénal aigu et une insuffisance rénale mortelle survenus pendant le traitement (25). La protéinurie est survenue mais peu souvent.

Une variété d'anomalies de la fonction hépatique est signalée, dont élévations de AST, ALT, phosphatase alcaline, bilirubine (directe et indirecte) et abaissement de sérumalbumine, cholestérol (total et esters) et fibrinogène plasmatique (28). Des élévations et diminutions de lipides totaux sont survenues. On signale une hypoalbuminémie évidente associée avec oedème périphérique (26). Toutefois, ces anomalies sont réversibles en arrêtant la thérapie et une réversibilité a parfois eu lieu avec la poursuite du traitement. À la biopsie, on a constaté une stéatose hépatique. Le syndrome de malabsorption a aussi été signalé (27).

Pendant la période d'inhibition de la synthèse protéique et de la réplication cellulaire, l'Erwinase pour Injection peut altérer l'action de médicaments tels que le méthotrexate, qui exigent la réplication cellulaire pour produire leur effet cytotoxique. La L-asparaginase peut altérer la détoxification enzymatique effectuée par d'autres médicaments, notamment dans le foie.

Rarement, on observe une aplasie médullaire transitoire, tel que démontré par un délai de retour à la normale des taux d'hémoglobine ou d'hématocrite chez les patients en cours de rémission hématologique de la leucémie. On a signalé la leucopénie sévère.

Lors de l'analyse rétrospective d'une étude récente réalisée par le Medical Research Council et qui suivait le protocole UKALL VIII, la L-asparaginase issue d'Erwinia et celle issue de E.-coli ont servi à un régime chimiothérapeutique d'induction de rémission pour le traitement de la LLA chez des nourrissons et enfants dont les plus jeunes avaient six mois. L'incidence des réactions adverses survenant dans le cadre du régime d'induction avec les deux préparations d'asparaginase est présentée dans le tableau suivant (29).

Évènements adverses possiblement liés à
l'administration de la L-Asparaginase
Étude UKALL-VIII

<u>Évènements</u>	<u>Pourcentage (%) (N^{bre} de cas)</u>	
	<u>E. coli</u>	<u>Erwinia</u>
	N = 275	N = 483
Neurologique (coma ± crises)	4.4% (12)	2.1% (10)
Hémorragie	5.5% (15)	3.3% (16)
Pancréatite	1.8% (5)	0
Diabète sucré	1.5% (4)	0.2% (1)
Hépatomégalie	1.1% (3)	0.6% (3)
Malabsorption (> 20% perte de poids)	1.5% (4)	1.4% (7)
Anaphylaxie	0.4% (1)	0.2% (1)
Incidence générale de toxicité sévère	16.0% (44)	7.9% (38)
Décès suite à ci-dessus	3.6% (10)	1.9% (9)
Septicémie (attestée ou forte présomption clinique)	29.4% (56)	18.0% (87)
Hypofibrinogénémie	2.2% (6)	0.8% (4)
PTTK prolongé	0.4% (1)	0
Valeurs élevées enzyme hépatique sérique ou bilirubine	1.8% (5)	0.8% (4)
Glycosurie/hyperglycémie	0.4% (1)	0.4% (2)
Amylase sérique élevée	1.1% (3)	0.8% (4)
Sifflement	1.1% (3)	0
Rash	0.7% (2)	0
Pyrexie	0.4% (1)	0.2% (1)
Intolérance au lactose	0.7% (2)	0
Vomissements récurrents	0.7% (2)	0.4% (2)
Distension abdominale	0	0.4% (2)
Douleur abdominale	0	0.6% (3)

Il faut mentionner que les réactions adverses à la L-asparaginase sont en général réversibles et fonction de la dose (30).

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Le surdosage chez l'humain n'est pas documenté. Si l'enzyme est jugée imputable, en cesser l'emploi. Le traitement est symptomatique.

Chez le rat, la dose mortelle IV aiguë approximative est 500 000 à 1 000 000 U/kg.

Chez le lapin, la LD₅₀ approximative par voie IV est de 2 000 à 5 000 U/kg.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Régimes recommandés (représentatifs) d'induction pharmacothérapeutique

Avec l'emploi d'agents chimiothérapeutiques en association avec Erwinia L-asparaginase pour l'induction de rémission chez l'adulte et l'enfant atteints de la LLA, les régimes sont en perfectionnement constant, mais visent toujours à maximiser l'opportunité d'un résultat optimal tout en cherchant à éviter la toxicité cumulative excessive ou les interactions médicamenteuses adverses (31). La fourchette d'âge le plus bas de l'ensemble des enfants étudiés dans le cadre des essais était de deux à six mois.

L'emploi de la L-asparaginase E-coli comme seul agent d'induction ne donne pas d'aussi bons résultats contre la LLA que lorsqu'elle est utilisée en association avec d'autres médicaments cytotoxiques (10, 32, 33). De même, Erwinase (Erwinia L-asparaginase) ne doit être utilisée seule que lorsqu'une thérapie combinatoire est déconseillée à cause soit de la toxicité, soit d'autres facteurs spécifiques au patient, soit de cas réfractaires à d'autres thérapies.

Il est recommandé d'administrer Erwinase pour injection par voie soit intramusculaire soit sous-cutanée puisqu'il est rapporté qu'il y a une moindre incidence d'anaphylaxie et moins de complications que par d'autres voies d'administration (21, 34).

En administrant Erwinase pour injection par voie IM ou SC, le volume de médicament injectable ne doit pas dépasser 2 mL pour un seul site. Si le volume est supérieur à 2 mL injecter dans deux sites.

Administration IV : Injection directe – Quand l'administration directe d'Erwinase pour injection par voie IV est plus appropriée que par voie IM ou SC, reconstituer le produit tel qu'indiqué ci-dessus en ajoutant 1 mL de chlorure de sodium injectable USP au flacon de 10 000 U.

Prélever le volume contenant la dose calculée à partir du flacon dans une seringue en polypropylène dans les 15 minutes suivant la reconstitution. Ne pas congeler ou réfrigérer la solution reconstituée et administrer dans les 4 heures ou la jeter.

D'après l'étude clinique UKALL-VIII (1980-84) parrainée par le Medical Research Council du Royaume-Uni sur des enfants de moins de 14 ans (nourrissons de moins de 6 mois et enfants jusqu'à l'âge de 13 ans) (35), le régime suivant offre un calendrier d'induction recommandé (le Jour 1 est le premier jour de thérapie). Le médecin qui utilise un régime

donné doit être intimement familier avec les avantages et risques y afférents, d'autant plus que des interactions adverses avec d'autres médicaments ont été observées. En présence de pancréatite sévère, d'anomalies de test pancréatique, de dysfonction hépatique sévère ou d'anaphylaxie possible, arrêter l'administration de la L-asparaginase. Il est préférable de vérifier le glucose urinaire avant chaque dose de l'enzyme et de vérifier les taux d'amylase sérique et d'insuline avant d'en arrêter l'administration.

Régime d'induction I

(Nourrissons de moins de six mois et enfants jusqu'à l'âge de 14 ans à risque moyen de rechute. Médicaments administrés concurremment)

Erwinia L-asparaginase: Première dose à commencer le Jour 4 de la Semaine 1, 6000 U/m surface corporelle IM 3 fois par semaine pour 9 doses (posologie de 3 semaines), même si le patient présente une thrombocytopénie.

Allopurinol : 10 mg/kg à prendre oralement 24 heures avant le début de l'administration des agents cytotoxiques et pendant 14 jours, à moins de survenue de rémission.

Sulfate de vincristine : 1.5 mg/m (dose maximale unique, 2 mg) IV une fois par semaine pendant 5 semaines à commencer le Jour 1 de la Semaine 1.

Prednisone : 40 mg/m² pris oralement tous les jours et divisé en 3 doses dès le début de la Semaine 1 jusqu'à la fin de la Semaine 4.

Méthotrexate : Deux doses intrarachidiennes de 6 à 12 mg, en fonction du volume du liquide céphalorachidien (LCR) et de l'âge du patient, les Jours 1 et 15, avec intervalle de 2 semaines entre chaque dose, pendant les 4 premières semaines.

Daunorubicine chlorhydrate : Certains patients peuvent également recevoir cet antibiotique cytotoxique : 45 mg/m² /jour par perfusion IV pendant 2 jours (Jours 1 et 2 de l'induction).

Régime d'induction II

D'après l'étude clinique UKALL-IX (1980-85), ce régime médicamenteux, plus intensif que le Régime 1, peut profiter à l'enfant de plus de 14 ans de même qu'à l'adulte.

Erwinia L-asparaginase: 10,000 U/m² SC les Jours 1, 3, 5 de la Semaine 4 et le Jour 1 de la Semaine 5.

Allopurinol : Prétraitement avec 300 mg pris oralement chaque jour jusqu'à 14 jours avant le début de l'administration du médicament cytotoxique.

Prednisolone : 40 mg/m² pris oralement pendant 4 semaines, diminuant à la dose nulle sur la semaine suivante.

Sulfate de vincristine : 1.5 mg/m² (dose maximale, 2 mg) IV une fois par semaine pendant 3 semaines.

Mercaptopurine : 70 mg/m² pris oralement chaque jour pendant les Semaines 4 à 5.

Méthotrexate, perfusion IV : 500 mg/m² (3 perfusions; 1/3 de la dose de méthotrexate administrée comme injection IV rapide et les 2/3 restant administré comme perfusion dans une solution salée sur 6 heures) les semaines 6 à 10 (à intervalles de 10 jours environ), avec de l'acide folinique en adjuvant de secours [12 mg/m² IV, 24 heures après le début de la perfusion (soit 18 heures après la fin de la perfusion de méthotrexate)].

Un calendrier d'induction autre que le Régime II, mais également efficace et sans méthotrexate est le :

Régime d'induction III

(Enfants de plus de 14 ans et adultes)

Erwinia L-asparaginase: 10 000 U/m² SC 3 fois/semaine débutant la Semaine 4 pendant 4 semaines.

Allopurinol : 300 mg par jour avant de commencer la thérapie antileucémique.

Prednisolone : 40 mg/m² pris oralement chaque jour pendant 3 semaines, diminuant à dose nulle sur la semaine suivante.

Vincristine Sulfate : 1.5 mg/m² (maximum 2 mg) IV une fois par semaine pendant 4 semaines et puis le Jour 1 de la Semaine 6.

Daunorubicine chlorhydrate : 45 mg/m² IV le Jour 1 des Semaines 1, 4 et 6.

Il faut noter que l'administration d'Erwinase pour injection en même temps que ou immédiatement avant un cours de traitement à l'aide de vincristine et prednisone peut s'associer à une toxicité accrue (14).

Quand l'asparaginase est utilisée comme seul agent d'induction pour enfant ou adulte, le régime posologique recommandé est de 200 U/kg/jour IV pendant 28 jours (12, 25, 36, 38), mais les rémissions sont de courte durée (1 à 3 mois).

Erwinia L-asparaginase pour Injection peut remplacer directement, mais avec précaution, la L-asparaginase E coli quand cette dernière provoque de l'hypersensibilité (9, 10, 14, 37).

Les régimes mentionnés ci-dessus n'excluent pas le besoin d'une thérapie spéciale destinée à la prévention de la leucémie du SNC (sanctuaire).

Les patients sous thérapie d'induction doivent être accompagnés d'un suivi minutieux et le régime thérapeutique doit être ajusté en fonction de la réponse et de la toxicité. Les

ajustements doivent toujours impliquer soit la posologie décroissante d'un ou plusieurs des agents soit l'interruption selon le degré de toxicité. Le retraitement des patients ayant déjà reçu un cours d'Erwinase pour injection peut comporter un risque accru de réaction d'hypersensibilité (14). Le retraitement ne doit donc être entrepris qu'après la mise en balance du risque accru et du bienfait d'une telle thérapie (voir MISES EN GARDE).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Nom propre :	Erwinia L-asparaginase
Nom commun :	Erwinia L-asparaginase; Erwinia asparaginase (USAN); Crisantaspase (BAN)
Nom chimique :	L-asparagine amido-hydrolase
Poids moléculaire :	Environ 135 000 (quatre protomères d'acide aminé, ayant chacun un poids moléculaire d'environ 35 000)
Forme matérielle :	Poudre blanche cristalline
Solubilité :	Très soluble dans l'eau, pratiquement insoluble dans le méthanol, l'acétone, le chloroforme
Activité spécifique :	Égale ou supérieure à 600 U/mg protéine
Point isoélectrique (pHi)	8.6

Description/Composition

Erwinase® (Erwinia L-asparaginase) pour Injection contient l'enzyme purifiée L-asparagine amido-hydrolase (L-asparaginase, NSC-106977) issue du pathogène non humain (plante) Erwinia chrysanthemi (née Er. carotovora). Son activité s'exprime en unités (U), conformément aux règles de l'Association Internationale de Biochimie (IUBMB). Chaque flacon contient 10 000 U d'Erwinia L-asparaginase, 0.50 mg de chlorure de sodium BP, et 5.0 mg de glucose (dextrose monohydrate) BP. Il ne contient pas d'agents de conservation.

Stabilité et conservation

À l'état de poudre, le produit est assez stable aux extrêmes de température, mais en général il devrait être conservé à 2°C à 8 °C (température du réfrigérateur) jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage de la boîte multi-flacon. Ne pas utiliser au-delà de la date de péremption.

Solutions reconstituées

La reconstitution du produit médicamenteux est réalisée avec 1 ou 2 mL de chlorure de sodium (0.9%) de solution injectable (chlorure de sodium injectable, USP) et la solution reconstituée est administrée dans les 15 minutes qui suivent la reconstitution, ou si cela n'est pas possible, stockée à la température ambiante dans une seringue en verre ou en propylène pour un maximum 4 heures.

Avant l'administration et toutes les fois que la solution et le contenant le permettent, les produits parentéraux médicamenteux doivent faire l'objet d'une inspection visuelle pour s'assurer que la solution ne contient pas de particules et ne présente pas une coloration anormale. Si c'est le cas, ne pas utiliser. Reconstituée, Erwinia L-asparaginase pour Injection doit être une solution transparente et incolore. Si la solution devient trouble, il faut la jeter. Après reconstitution comme indiqué la solution a un pH de 6.0 à 7.5 et est isotonique au sang.

NE PAS UTILISER DE L'EAU STÉRILE POUR INJECTION, USP COMME SOLVANT car le produit obtenu n'est pas isotonique et l'injection peut s'avérer douloureuse. Dissoudre en mélangeant doucement tout en évitant la formation de bulles et minimisant tout contact avec le bouchon. Ne pas brasser vigoureusement le flacon reconstitué, car il pourrait en résulter un déficit enzymatique. Il se peut que le contact avec le bouchon en caoutchouc siliconé dénature le médicament reconstitué en favorisant la formation de quelques filaments minuscules (fils très minces) de matière transitoirement insoluble. S'il en apparaît, un filtre de 5 µ stérile en permettra la filtration pendant l'administration. L'effet n'est pas progressif et ne porte pas de façon significative sur l'activité thérapeutique.

Produits parentéraux

Voir le paragraphe précédent : Solutions reconstituées.

Directives spéciales

Voir MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS ci-dessus.

FORMES POSOLOGIQUES ET CONDITIONNEMENT

Description/Composition

Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour Injection est fournie sous forme de poudre blanche lyophilisée dans un flacon de 3 mL en verre transparent, 20 flacons par boîte, pour reconstitution avant emploi. Chaque flacon contient 10 000 U de Erwinia L-asparaginase, 0.50 mg de chlorure de sodium BP, et 5.0 mg de glucose BP. Il ne contient pas d'agent de conservation. Le produit reconstitué avec chlorure de sodium pour Injection, USP est destiné à l'injection IM (de préférence), sous-cutanée, ou injection IV (bolus).

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

L'activité anti-tumorale de Erwinia L-asparaginase, comme celle de l'enzyme E. coli, résulte avant tout de la désamination catalytique de l'omniprésente asparagine, essentielle à la synthèse de l'ARN et de l'ADN et à la prolifération cellulaire, en acide aspartique avec libération de d'ammoniac. Avec la perte de l'acide aminé et l'incapacité des tissus tumoraux susceptibles à générer de l'asparagine endogène via une activité accrue de l'asparagine synthétase, il y a déplétion de l'asparagine dans la tumeur et il en résulte une régression sélective du tissu.

Pharmacocinétique animale

Suivant l'administration par injection IV de Erwinia L-asparaginase à des lapins de laboratoire, le taux plasmatique chute rapidement: la clairance obéit à la cinétique de premier ordre et montre une demi-vie ($t_{1/2}$) de 11 heures (39); chez la souris, l'injection IP a pour résultat une clairance cinétique de premier ordre et montre une $t_{1/2}$ de 7.5 heures (39).

Pharmacocinétique humaine

Chez l'humain, le taux plasmatique de l'asparagine chute rapidement après administration IV; et l'enzyme Erwinia est absente du sang sept jours après une seule injection IM de 25,000 U/m².

Chez plusieurs patients adultes atteints de LLA, et déjà sensibilisés à la L-asparaginase E. coli, la clairance plasmatique de l'administration IV de Erwinia L-asparaginase a eu lieu avec une $t_{1/2}$ de 7 à 13 heures, diminuant avec une cinétique de premier ordre, comme dans le cas du dérivé de E. coli (8). La $t_{1/2}$ est plus courte avec l'enzyme Erwinia qu'avec celle de E. coli, qui est longue d'environ 14 à 22 heures suite à l'administration IV (27). Asselin et Cohen (40), utilisant des doses de maintien IM, confirment que la clairance cinétique est du premier ordre pour les deux enzymes chez des enfants LLA et ont trouvé que la $t_{1/2}$ sérique de l'enzyme de E. coli était de 40 heures environ comparée à celle de l'enzyme Erwinia, avec une $t_{1/2}$ de 15.4 heures. En plus, dans une prolongation de ce travail, ces chercheurs (41) ont trouvé que la $t_{1/2}$ sérique moyenne pour Erwinia L-asparaginase variait de 12.5 à 18.7 heures après une seule dose d'induction IM de 25 000 U/m² administrée à des enfants nouvellement diagnostiqués de LLA et qu'elle était statistiquement plus courte que la $t_{1/2}$ pour l'enzyme de E. coli (1.24 jours) administrée à la même dose et que pour la variante pégylée (5.7 jours), administrée à dose de 2 500 U/m² IM.

Le distribution de Erwinia L-asparaginase entre la lymphe et le sang montre que cette enzyme, contrairement au dérivé de E. coli, ne pénètre pas bien les endothélias capillaires car on en trouve des quantités négligeables dans la lymphe (42): il semble donc que le médicament se confine au compartiment sanguin humain.

Par ailleurs, tout en ne traversant pas la barrière sang-cerveau lui-même, le médicament réduit complètement presque à part égale, pour 3 à 5 jours, les taux céphalorachidiens de L-

asparagine [60 à 70% des enfants (3 jours) et 25 à 35% (5 jours)] quand il est administré IM à dose standard (10 000 U/m² tous les 3 jours) pour induction ou administré à dose standard ou haute (25 000 U/m² par semaine) pendant la période d'après rémission (43).

TOXICOLOGIE

Toxicité animale

Souris - Erwinase (Erwinia L-asparaginase) pour injection a été administrée à dose unique par voie intrapéritonéale (IP) à deux groupes chacun de vingt souris. La mortalité à la dose supérieure de 1 000 000 U/kg était de 30% environ. Seulement huit pour cent des animaux sont morts après avoir reçu la dose inférieure de 500 000 U/kg. La mort est survenue dans les sept jours suivant la dose et précédée d'une hausse de la diurèse. L'examen pathologique macroscopique des animaux morts a révélé de l'hémorragie subdurale. L'examen microscopique a révélé la dilatation et la formation d'une vacuole cytoplasmique des tubules rénaux.

Rat - L'administration IV aiguë à des rats groupés par ensembles de 10 a provoqué la mortalité totale à dose de 500 000 U/kg et plus. La mortalité à 200 000 U/kg a été de 40%. La mort est survenue dans les 79 heures suivant la dose et précédée dans la plupart des cas d'une incidence variable de piloérection et de tremblements. L'examen macroscopique des tissus prélevés sur les animaux morts a révélé de l'hémorragie subdurale. La microscopie a révélé la dilatation des tubules rénaux et l'apparente déplétion des cellules lymphoïdes spléniques. Lors d'une étude de même nature, tous les animaux du groupe à haute dose (100 000 U/kg) et 50% des animaux du groupe à mi-dose (50 000 U/kg) sont morts dans les 21 heures suivant la dose.

Lapin - Toxicologiquement, le lapin paraît être particulièrement sensible à la L-asparaginase, peut-être à cause d'une longue demi-vie. Avec l'injection IV à doses de 2 000 à 20 000 U/kg poids corporel, des mortalités sont survenues dans les 21 jours suivant la dose et ont été précédées de l'ataxie. La macroscopie des animaux morts a révélé de l'hémorragie subdurale. La pathologie microscopique a révélé la dilatation des tubules rénaux.

Lors d'une deuxième étude, des groupes de six lapins chaque ont reçu une dose aiguë de 5 000, 10 000 et 20 000 U/kg de l'enzyme. Des mortalités sont survenues dans tous les groupes dans les 18 jours suivant la dose et précédées de la perte d'appétit et de l'ataxie. La congestion pulmonaire, les reins pâles, et de l'hémorragie subdurale ont été constatés.

Chien - L'injection IV quotidienne pendant 28 jours à 5 000 U/kg/jour n'a entraîné aucune

mortalité. Il y a eu perte de poids et vomissement initial, mais à l'autopsie il n'y a pas eu de bilan anormal.

Singe Rhésus -

Avec une dose IV de 2 000 U/kg/jour pendant cinq jours on a constaté une faible perte de poids et de l'anémie, mais on estime que ce dernier effet est dû à la nécessité de saignées multiples. La chimie sanguine était dans les limites de la normale et on n'a pas constaté de stéatose hépatique. L'étude comparative de la toxicité de Erwinia L-asparaginase et E. coli montre que l'enzyme Erwinia était sensiblement moins stéatogénique que l'enzyme E. coli. En outre, les deux enzymes semblent altérer la tolérance au glucose d'une manière faible mais irrégulière. Par exemple, Erwinia L-asparaginase montre cet effet à 10 000 U/kg/jour x 5 jours, tandis que la L-asparaginase E. coli retarde de manière assez perceptible l'élimination d'une charge en glucose après des doses de 1 000 U/kg/jour x 5 jours.

Carcinogénèse. Mutagenèse, Tératogénèse

Aucune étude séparée n'a été faite sur Erwinia L-asparaginase mais l'administration par injection IP de la L-asparaginase E. coli à des souris néonates suisses à 2 500 U/kg/jour pendant 4 jours a eu pour résultat une faible augmentation d'adénomes pulmonaires; il n'y a pas eu augmentation de la leucémie lymphatique.

De même, aucune étude séparée n'a été faite de Erwinia L-asparaginase utilisant le test de mutagène microbien d'Ames avec ou sans activation métabolique, mais la L-asparaginase E. coli à des concentrations de 152 à 909 U/plaque n'était pas mutagène.

Il n'y a pas d'étude disponible des effets de Erwinia L-asparaginase sur la tératogénèse.

RÉFÉRENCES

1. Neuman, R.E. and McCoy, T.A. Dual Requirement of Walker Carcinosarcoma 256 In Vitro for Asparagine and Glutamine. *Science* 124,124-125,1956.
2. Haley, E.E., Fischer, G.A. and Welch, A.D. The Requirement for L-Asparagine of Mouse Leukemia Cells L-5178Y in Culture. *Cancer Res.* 21, 532-536, 1961.
3. Holland, J.F. and Ohnuma, T. and Cancer and Leukemia Group B Investigators. Asparaginase and Amino Acids in Cancer Therapeutics. *Cancer Treat. Rep.* 65 [Suppl. 4], 123-130, 1981.
4. Kay, H.E.M., Hamilton-Fairley, G. and Knapton, P.J. The Use of Different Forms of Asparaginase with Particular Reference to *Erwinia Carotovorum*. *Colloq. Intern. C.N.R.S. No. 197, La L-asparaginase*, pp. 295-297, 1971.
5. Wade, H.E., Elsworth, R., Herbert, D., Keppie, J. and Sargeant, K. A new L-Asparaginase with Antitumor Activity. *Lancet II*, 776-777, 1968.
6. MacLennan, A.P., Wade, H.E., and Hawkins, B.C. The Immunological Specificity of Bacterial L-Asparaginases. *Colloq. Intern. C.N.R.S. No. 197*, pp. 409-424 (1971).
7. Beard, M.E.J., Crowther, D., Galton, D.A.G., Guyer, R.J., Hamilton-Fairley, G., Kay, H.E.M., Knapton, P.J., Malpas, J.S. and Scott, R.G. L-Asparaginase in Treatment of Acute Leukaemia and Lymphosarcoma. *British Med. J.* 1, 191-195, 1970.
8. Ohnuma, T., Holland, J.F. and Meyer, P. *Erwinia Carotovora* Asparaginase in Patients with Prior Anaphylaxis to Asparaginase from *E. Coli*. *Cancer* 20, 376-381, 1972.
9. King, O.Y., Wilbur, J.R., Mumford, D.M. and Sutow, W.W. Therapy with *Erwinia* L-Asparaginase in Children with Acute Leukemia after Anaphylaxis to *E. Coli* L-Asparaginase. *Ibid.* 33, 611-614, 1974.
10. Hrushesky, W.J., Slavik, M., Penta, J. and Muggia, F. The "Other" Asparaginase. *Med. Pediat. Oncol.*, 2,441-442, 1976.
11. Rutter, D.A. Toxicity of Asparaginases. *Lancet* 1,1293-1294, 1975.
12. Zubrod, C.G. The Clinical Toxicities of L-Asparaginase in the Treatment of Leukemia and Lymphoma. *Pediat.* 4J>, 555-559, 1970.
13. Jones, B., Holland, J.F., et al.. Optimal Use of Asparaginase (NSC-109229) in Acute Lymphocytic Leukemia of Childhood. *Blood* 4_2, 1015, 1973.

14. Evans, W.E., Tsiatis, A., Rivera, G., Murphy, S.B., Dahl, G.Y., Denison, M., Crom, W.R., Barker, L.F. and Mauer, A.M. Anaphylactoid Reactions to Escherichia Coli and Erwinia Asparaginase in Children with Leukemia and Lymphoma. *Cancer* 49. 1378-1383, 1982.
15. Han, T. and Ohnuma, T. In Vitro Blastogenesis Inhibited by Erwinia carotovora L-asparaginase. *Nature (New Biology)* 239. 50-51. 1972.
16. Khan, A., Adachi, M. and Hill, J.M. Diabetogenic Effect of L-Asparaginase. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 22, 1371-1376, 1963.
17. Capizzi, R.L. Schedule-Dependent Synergism and An Antagonism Between Methotrexate and Asparaginase. *Biochem. Pharmacol.* 23. (Suppl. No.2) 151-161, 1974.
18. Adamson, R., Fabro, S., et al. Evaluation of the Embryotoxic Activity of L-Asparaginase. *Arch. int. Pharmacodyn.* 186. 310-320, 1970.
19. Dellinger, C.T. and Miale, T.D. Comparison of Anaphylactic Reactions to Asparaginase Derived from Escherichia Coli and From Erwinia Cultures. *Cancer* 38. 1843-1846, 1976.
20. Weiss, R.B. Hypersensitivity Reactions. *Sem. Oncol.* 19: 458-477, 1992.
21. Nesbit, M., Chart, R., Evans, A. and Karon, M. Evaluation of Intramuscular vs. Intravenous Administration of L-Asparaginase in Childhood Leukemia. *Am. J. Ped. Hemat. Oncol.* 1, 9 -13, 1979.
22. Sutow, W.W., George, S., Lowman, J.T., Starling, K.A., Humphrey, G.B., Haggard, M.E. and Vietti, T.J. Evaluation of Dose and Schedule of L-Asparaginase in Multi-Drug Therapy of Childhood Leukemia. *Med. Pediat. Oncol.* 2, 387-395, 1976.
23. Priest, J.R., Ramsay, O.K., Coates, T.D., Corcia, P.F., Edson, J.R., Nesbit, ME., and Krivit, W. Thrombotic and Hemorrhagic Strokes Complicating Early Therapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cancer* 46, 1548-1554, 1980.
24. Zaunshrim, A. and Muntean, W. Correction of Hemostatic Imbalances Induced by L- Asparaginase Therapy in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediat. Hemat. Oncol.* 3, 19-25, 1986.
25. Ohnuma, T., Rosner, F., Levy, R.N., Cuttner, J., Moon, J.H., Silver, R.T., Blom, J., Falkson, G., Burningham, R., Glidewell, O. and Holland, J.R. Treatment of Adult Leukemia with L-Asparaginase (NCS 109, 229). *Cancer Chemother. Rep.* 5J> (Pt. 1), 269-275, 1971.
26. Oettgen, H.E., Stephenson, P.A., Schwartz, M.K., Lesper, R.D., Tattal, L., Tarn, C.C., Clarkson, B.D., Gotbay, R.B., Krakoff, L.H., Kamofsky, D. and Murphy, M.L. The Toxicity of E. coli L-Asparaginase in Man. *Cancer* 25. 253-278, 1970.

27. Ohnuma, T., Holland, J.F., Freeman, A., and Sinks, L.F. Biochemical and Pharmacological Studies of Asparaginase in Man. *Cancer Res.* 30. 2297-2305, 1970.
28. Pratt, C.B., Simone, J.V., Zee, P., Aur, R.J. and Johnson, W.W. Comparison of Daily versus Weekly L-Asparaginase for the Treatment of Childhood Acute Leukemia. *J. Pediat.* 77. 474-483, 1970.
29. Medical Research Council of the United Kingdom UKALL-VIH. An Evaluation of the Comparative Safety and Effectiveness of Two Asparaginase Preparations (Erwinia Asparaginase and E. coli Asparaginase) in a Chemotherapeutic Remission Induction Regimen for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia in Children 0-14 Years of Age, unpublished clinical/statistical report, Porton Products, 1988.
30. Crowther, D. L-Asparaginase and Human Malignant Disease. *Nature* 222,168-171, 1971
31. Holland, J. and Glidewell, O.J. Oncologists Reply: Survival Therapy in Acute Lymphocytic Leukemia. *New Engl. J. Med.* 287. 769-777, 1972.
32. Ortega, J.A., Nesbit, M.E., Donaldson, M.H., Hittle, R.E., Weimer, J., Karon, M. and Hammond, D. L-Asparaginase, Vincristine and Prednisone for Induction of First Remission in Acute Lymphocytic Leukemia. *Cancer Res.* 37. 535-540, 1977.
33. Haskell, C.M., Canellos, O.P., Leventhal, B.G., Carbone, P.P., Block, J.B., Serpick, A.A. and Selawry, O.S. L-Asparaginase. Therapeutic and Toxic Effects in Patients with Neoplastic Disease. *New Engl.J.Med.* 211, 1028-1034,1969.
34. Chessells, J.M. and Cornbleet, M. Combination Chemotherapy for Bone Marrow Relapse in Childhood Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Med. Pediat. Oncol.* 17, 359-365,1979.
35. Peto, J., Eden, O.B., Lilleyman, J., and Richards, S. Improvement in Treatment for Children with Acute Lymphoblastic Leukaemia. *Lancet* 1,408-411, 1986; see also Eden, O.B., Shaw, M.P., Lilleyman, J.S., and Richards, S. Children under Two Years Treated According to the Medical Research Council UKALL VIII Study and Trial 1980-1984 (On Behalf of the Medical Research Council Working Party on Leukaemia in Childhood). *Brit. J. Cancer*, 66 (Suppl. 18): 58-62.
36. Clarkson, B., Krakoff, L., Burchenal, J., Karnofsky, D., Golbey, R., Dowling, M., Oettgen, H. and Lipton, A. Clinical Results of Treatment with E. Coli L-Asparaginase in Adults with Leukemia, Lymphoma, and Solid Tumors. *Cancer* 21, 279-305, 1970.

37. Tallal, L., Tan, C., Oettgen, H., Wollner, N., McCarthy, M., Helson, L., Burchenal, J., Karnofsky, D., and Murphy, M.L. E. Coli L-Asparaginase in the Treatment of Leukemia and Solid Tumors in 131 Children. *Cancer* 25, 306-320, 1970
38. Billett, A.L., Caris, A., Gelber, R.D., and Sallan, S.E. Allergic Reactions to Erwinia Asparaginase in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia Who Had Previous Allergic Reactions to Escherichia coli Asparaginase. *Ibid.* 70: 201-206, 1992.
39. Benbough, J.E., Wiblin, C.N., Rafter, T.N.A., and Lee, J., The Effect of Chemical Modification of L-Asparaginase on Its Persistence in Circulating Blood of Animals. *Biochem. Pharmacol.*, 28: 833-839 (1979).
40. Asselin, B.L. and Cohen, H.J., Clearance of L-Asparaginase (ASNASE) in Patients with Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL). *Ped. Res.* 23: 336A (1988) Abstract, American Paediatric Society/Society for Paediatric Research, 1988 Annual Meeting.
41. Asselin, B.L., Whitin, J.C., Coppola, D.J., Rupp, I.P., Sallan, S.E., and Cohen, H.J., Comparative Pharmacokinetic Studies of Three Asparaginase Preparations. *J. Clin. Oncol.*, H: 1780-1786(1993).
42. Hall, J.G., The Partitioning of L-Asparaginase between Blood and Lymph, in *Recent Results in Cancer Research*, E. Grundman and H.F. Oettgen, eds., Vol.33, pp. 75-80, Springer- Verlag, Berlin, 1970.
43. Dibenedetto, S.P., Di Cataldo, A., Ragusa, R., Meli, C., and Lo Nigro, L., Levels of L-Asparagine in CSF after Intramuscular Administration of Asparaginase from Erwinia in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *J. Clin. Oncol.*, 11: 339-344 (1995).

Jazz Pharmaceuticals France SAS
69006 Lyon
France

Distributeur canadien :
CGF Pharmatec
3516 Griffith
Montreal, Québec H4T 1A7

Telephone: 1-866-343-0344
Fax: 1-866-343-0340