

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

KIDROLASE 10 000 U.I., poudre et solvant pour solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Composition de la poudre

L-asparaginase 10000 U.I.

Pour un flacon.

Composition du solvant

Eau pour préparation injectable 2,5 ml

Pour une ampoule.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre et solvant pour solution injectable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Leucémies aiguës lymphoblastiques.
- Méningites leucémiques.
- Lymphomes non hodgkiniens.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Voie IV (par l'intermédiaire d'une perfusion de solution isotonique glucosée ou de solution isotonique de chlorure de sodium) ou voie IM :

500 à 1 000 U.I. par kg et par jour chez l'enfant ou chez l'adulte 7 500 à 10 000 U.I./m²/j :

- traitement d'attaque : tous les jours pendant 6 à 21 jours ;
- traitement d'entretien : 1 ou 2 fois par semaine ;
- cure de réinduction : tous les jours pendant 5 à 15 jours.

Voie intra-rachidienne :

50 à 100 U.I. par kg et par injection.

Mode d'administration

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

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. De même, une réaction d'hypersensibilité en cours de traitement contre-indique la poursuite de celui-ci.
- Insuffisance hépatique.
- Pancréatite (voir rubrique 4.4).

- En association avec un vaccin vivant atténué et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Kidrolase doit seulement être utilisé par des médecins spécialisés dans ce type de traitement.

Des réactions anaphylactiques ont été observées après l'utilisation de Kidrolase. L'administration de cette spécialité doit être réalisée au sein d'établissements de santé, en présence d'un personnel formé et des moyens nécessaires pour assurer la prise en charge d'une réaction anaphylactique qui pourrait apparaître au cours de l'administration.

Une nouvelle administration de L-Asparaginase après un intervalle de temps (par exemple, entre la phase d'induction et la phase de consolidation), peut augmenter le risque de survenue de réaction anaphylactique. Une surveillance attentive est recommandée dans ces conditions.

La leucoencéphalopathie postérieure réversible est une complication rare des traitements par asparaginases (voir rubrique 4.8). Ce syndrome se caractérise à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) par des lésions/oedèmes réversibles (en quelques jours à quelques mois) se situant principalement dans la partie postérieure du cerveau. Les symptômes de la leucoencéphalopathie postérieure réversible incluent notamment : tension artérielle élevée, convulsions, céphalées, état mental altéré, troubles visuels aigus (principalement une cécité corticale ou une hémianopsie homonyme). La responsabilité des asparaginases, d'un traitement concomitant ou des affections sous-jacentes dans la survenue de la leucoencéphalopathie postérieure réversible n'est pas définie. Le traitement consiste en une prise en charge symptomatique, incluant toute mesure généralement utilisée dans la prise en charge des convulsions. Une interruption ou une diminution de la posologie des immunosuppresseurs administrés de manière concomitante peut s'avérer nécessaire. Il convient de solliciter l'avis d'un expert médical.

Lors des réinductions, administrer une corticothérapie pendant 24 à 48 heures pour prévenir la survenue de réactions allergiques.

Une surveillance attentive avant et pendant le traitement est nécessaire :

- La lipasémie, et la glycémie doivent être contrôlées pour rechercher une pancréatite ou une hyperglycémie. Une élévation de la lipasémie en cours de traitement impose son arrêt. Ce traitement peut aggraver le diabète. Une hyperglycémie peut être traitée avec de l'insuline, si besoin.
- Des tests de coagulation doivent être effectués avant le traitement et répétés pendant le traitement avant chaque injection de KIDROLASE (au minimum TCA, TP, dosage du fibrinogène, dosage de l'antithrombine III (AT III)). Un traitement substitutif doit être effectué si le fibrinogène est inférieur à 1g/litre ou si AT III est inférieure à 60%. Si le taux de fibrinogène ou d'AT III ne remonte pas, ou si une coagulopathie significative apparaît, il est préférable d'interrompre temporairement le traitement et de ne le reprendre qu'après le retour à la normale des paramètres biologiques.
- Des contrôles réguliers de la fonction hépatique seront effectués pendant toute la durée du traitement, ainsi que des contrôles de la formule et numération sanguine.
- La fonction rénale et le taux sérique d'acide urique doivent être contrôlés.

Interaction

Ce médicament est déconseillé avec la phénytoïne ou la fosphénytoïne et le méthotrexate. Chez les patients traités par phénytoïne, l'administration d'une benzodiazépine anticonvulsivante doit être considérée pour éviter un risque de convulsion lié à une diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne induite par les agents cytotoxiques (voir rubrique 4.5.).

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

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

Associations contre-indiquées (voir rubrique 4.3)

+ **Vaccin vivants atténués :**

Risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

L'association d'un cytotoxique avec un vaccin vivant atténué (VVA) est contre-indiquée pendant et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

+ Méthotrexate

La L-asparaginase peut diminuer ou éliminer l'effet du méthotrexate sur les cellules malignes. Par conséquent, une administration concomitante de la L-asparaginase et du méthotrexate doit être évitée.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Antivitamines K

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

+ Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, temsirolimus, sirolimus)

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il existe des données limitées sur l'utilisation de la L-asparaginase chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal sont insuffisantes pour permettre de conclure de la toxicité de KIDROLASE sur la reproduction (voir rubrique 5.3.)

KIDROLASE n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

L'excrétion de KIDROLASE dans le lait maternel est incertaine. Par conséquent, l'allaitement n'est pas recommandé pendant le traitement par KIDROLASE.

Fertilité

Aucune donnée sur la fertilité n'est disponible.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

Les deux effets indésirables les plus fréquents sont :

- Réactions d'hypersensibilité immédiate, incluant urticaire, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension, voire même choc anaphylactique. En cas de réaction d'hypersensibilité, le traitement devra être immédiatement et définitivement arrêté (voir rubrique 4.3).
- Les accidents thromboemboliques, conséquences des effets de l'asparaginase sur la synthèse des protéines de coagulation, sont la seconde classe la plus fréquente d'effets indésirables. Ils peuvent être fatals ou laisser des séquelles en fonction de leur localisation. La maladie elle-même, la présence d'un cathéter veineux central contribuent à augmenter le risque thromboembolique.

Les effets indésirables sont généralement réversibles.

Les effets indésirables rapportés spontanément ainsi que dans la littérature chez des patients traités par la L-asparaginase dans le cadre de leur protocole de chimiothérapie sont énumérés dans le

tableau ci-dessous. Les effets indésirables sont classés par classe de systèmes organe et par fréquence.

Les fréquences ci-dessous sont définies en utilisant la conversion 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.

Infections et Infestations	
Fréquence indéterminée	Infections, Sepsis pouvant être fatal
Troubles du système sanguins et lymphatiques	
Très fréquent	Troubles de la coagulation - allongement du TP et du TCA, facteurs de coagulation anormaux (VII, IX, X et VIII), diminution de l'antithrombine III, du plasminogène, de la protéine C, protéine S et du fibrinogène ⁽¹⁾ ; ces troubles peuvent être à l'origine de complications hémorragiques et thrombotiques
Fréquence indéterminée	Leucopénie, Neutropénie, Neutropénie fébrile, Anémie, Thrombopénie, Myelosuppression
Troubles du système immunitaire	
Très fréquent	Réactions anaphylactiques
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique
Troubles du Métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	Hypertriglycéridémie, Hyper-amylasémie, Hyperlipasémie, Hyperglycémie, Diminution de l'insulinémie
Fréquence indéterminée	Acidocétose diabétique, Hyperammoniémie ⁽³⁾ Hypercholestérolémie, Hypoalbuminémie
Troubles psychiatriques	
Fréquence indéterminée	Etat confusionnel
Troubles du système nerveux	
Fréquence indéterminée	Signes cliniques d'encéphalopathie métabolique tels que des troubles de la conscience avec confusion, Stupeur, Episodes de convulsions ⁽²⁾ , Crises d'épilepsie ⁽²⁾ ou Coma.
<u>Rare</u> :	Leucoencéphalopathie postérieure réversible
Troubles cardiaques	
Fréquence indéterminée	Infarctus du myocarde
Troubles vasculaires	
Très fréquent	Hypotension ⁽⁴⁾
Fréquent	Accidents thrombo - emboliques, veineux ou plus rarement artériels
Fréquence indéterminée	Hémorragie, Hypertension, Bouffées vasomotrices ⁽⁴⁾
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinales	

Très fréquent	Œdème laryngé ⁽⁴⁾ , Bronchospasme ⁽⁴⁾ Dyspnée ⁽⁴⁾
Troubles gastro-intestinaux	
Très fréquent	Nausées, Vomissements
Fréquent	Pancréatite aiguë, Diarrhée, Douleur abdominale
Très rare	Pancréatite hémorragique ou nécrosante*
Fréquence indéterminée	Pancréatite fatale*
Troubles hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de la bilirubine, des ALAT, ASAT, GGT, des phosphatases alcalines
Rare	Insuffisance hépatique
Fréquence indéterminée	Hépatomégalie. Hépatite cholestatique. Stéatose hépatique, hépatite cytolitique
Affections de la peau et du tissu sous cutané	
Très fréquent	Urticaire prurit, Erythème, Œdème facial, Gonflement des lèvres ⁽⁴⁾
Troubles rénaux et des voies urinaires	
Fréquence indéterminée	Insuffisance rénale
Troubles du système de reproduction et troubles hormonaux	
Fréquence indéterminée	Aménorrhée, Azoospermie
Troubles généraux et conditions du site d'administration	
Fréquent	Fièvre, Frissons, Œdème périphérique, Douleur
Fréquence indéterminée	Fatigue, Malaise, Réaction au site d'injection (incluant douleur, érythème, hématome ou œdème au site d'injection)

*Voir Description d'effets indésirables sélectionnés.

¹ – Résultant de l'inhibition de la synthèse protéique.

² – Les convulsions peuvent être associées à des cas de thrombose ou d'encéphalopathie métabolique.

³ – Résultant d'une production excessive d'ammonium par action de la L-asparaginase sur l'asparagine et la glutamine endogènes.

⁴ – Ces symptômes sont fréquemment associés à des réactions d'hypersensibilité.

Description d'effets indésirables sélectionnés

Affections pancréatiques – une pancréatite aiguë se produit dans moins de 10 % des cas. Des cas isolés de formation de pseudokystes ont été rapportés jusqu'à 4 mois après la dernière administration du traitement, des examens appropriés (ex. échographie) peuvent être envisagés après la dernière administration du traitement. De très rares cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante se produisent, et peuvent être d'évolution fatale. La L-asparaginase peut affecter la fonction pancréatique endocrine. L'hyperglycémie est l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté et il est facile de la contrôler par l'administration d'insuline. De rares cas d'acidocétose diabétique ont été rapportés.

Les affections du système nerveux et les affections cardiaques observées sous Kidrolase sont souvent la conséquence d'un événement thromboembolique ou peuvent être favorisées par les Co prescriptions de médicaments anticancéreux. Dans de rares cas, une leucoencéphalopathie postérieure réversible est observée au cours de traitements à base d'asparaginases. (Pour des informations relatives aux précautions d'emploi, voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables devraient être les mêmes chez les enfants que chez les adultes.

Autres populations particulières

Aucune population particulière de patients dans laquelle le profil de tolérance du médicament serait différent de celui défini ci-dessus n'a été identifiée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté avec E. coli asparaginase. Dans le cadre d'un surdosage le patient devra être impérativement mis sous surveillance médicale. Il n'y a pas d'antidote connu pour les surdosages en asparaginase. Aucune donnée n'est disponible sur l'élimination (péritonéale ou par hémodialyse) du produit.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : AUTRE ANTINEOPLASIQUE, code ATC : L01XX02.

La L-asparaginase est une enzyme de nature protéique extraite de cultures d'*Escherichia coli* ; elle détruit par hydrolyse l'asparagine.

Cet acide aminé représente un constituant de base de la substance protéique cellulaire ; les cellules leucémiques ne pouvant effectuer elles-mêmes la synthèse de cet acide aminé doivent utiliser l'asparagine extracellulaire. Celle-ci étant hydrolysée par la L-asparaginase, cette carence entraîne une destruction des cellules incapables de faire la synthèse endogène de l'asparagine.

Du fait de ce mode d'action particulier, il n'y a pas de résistance croisée avec les autres cytostatiques.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

L'asparaginase diffuse peu dans les tissus; sa demi-vie est biphasique et varie de 8 à 30 heures selon les sujets; 24 heures après injection IV de 1 000 U.I./kg, le taux plasmatique est de 8 à 20 U.I./ml ; après injection IM, le taux plasmatique observé est de 50% inférieur.

5.3. Données de sécurité préclinique

Les effets suivants ont été observés chez les animaux, après injection intraveineuse conduisant à des taux d'exposition semblables à ceux observés en clinique : hépatotoxicité réversible, résorption et anomalies fœtales importantes chez le lapin blanc de Nouvelle-Zélande, retard de la croissance et du développement ; mais aussi de malformations des embryons de rats traités *in vitro*.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Glycine
Hydroxyde de sodium

6.2. Incompatibilités

Voir la rubrique 4.5.

6.3. Durée de conservation

Avant reconstitution : 2 ans.

Après reconstitution : La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C. Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après reconstitution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C. La reconstitution doit être effectuée dans des conditions aseptiques strictes.

6.4. Précautions particulières de conservation

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

Après reconstitution : Ne pas congeler.

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

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre : Flacon en verre incolore de type II de 7 ml fermé par un bouchon en caoutchouc halogénobutyle.

Solvant : Ampoule en verre incolore de type I de 3 ml.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Ce médicament doit être manipulé et préparé avec précaution. L'emploi de gants, de lunettes de protection et d'un masque est recommandé.

En cas de contact cutané avec la solution à diluer ou la solution à perfuser, il convient d'éliminer soigneusement et immédiatement le produit à l'eau et au savon.

En cas de contact avec une muqueuse avec la solution à diluer ou à perfuser, celle-ci doit être lavée immédiatement à grande eau.

Ne pas mélanger avec d'autres médicaments.

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

JAZZ PHARMACEUTICALS FRANCE SAS
CITY ONE, 84 QUAI CHARLES DE GAULLE
69006 LYON
FRANCE

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

- 34009 311 810 4 0 : flacon de 7 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable + ampoule de 3ml (verre incolore) de solvant ; boîte de 1.
- 34009 552 520 4 7 : flacon de 7 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable ; boîte de 10.

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

Date de première commercialisation : 31 décembre 1997

Date du dernier renouvellement : 21 janvier 2016

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

27 Avril 2017

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

ANNEX I

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIDROLASE 10,000 IU, powder and solvent for solution for injection

2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

Composition of the powder

L-asparaginase 10,000 IU

For one bottle.

Composition of the solvent

Water for injections 2.5 ml

For one ampoule.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

4. CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

- Acute lymphoblastic leukaemia.
- Leukaemic meningitis.
- Non-Hodgkin lymphoma.

4.2. Posology and method of administration

Posology

IV route (by infusion of an isotonic glucose solution or an isotonic sodium chloride solution) or IM route:

500 to 1,000 IU per kg per day in children or 7,500 to 10,000 IU/m²/day in adults:

- initial therapy: every day for 6 to 21 days;
- maintenance therapy: 1 or 2 times per week;
- reinduction therapy: every day for 5 to 15 days.

Intrathecal route:

50 to 100 IU per kg per injection.

Method of administration

For instructions on reconstitution of the medicinal product before administration, see section 6.6.

4.3. Contraindications

- Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Similarly, a hypersensitivity reaction during treatment contraindicates the continuation of treatment.
- Hepatic failure.
- Pancreatitis (see section 4.4).
- In combination with a live attenuated vaccine and until at least six months after stopping chemotherapy (see section 4.5).

4.4. Special warnings and precautions for use

Kidrolase should only be used by physicians who specialise in this type of treatment.

Anaphylactic reactions have been observed after using Kidrolase. Administration of this medicinal product must be performed in a healthcare facility, in the presence of trained personnel and the resources necessary to ensure treatment of an anaphylactic reaction that may occur during administration.

Re-administration of L-asparaginase after a period of time (for example, between the induction phase and the consolidation phase) may increase the risk of occurrence of an anaphylactic reaction. Close monitoring is recommended in these conditions.

Reversible posterior leukoencephalopathy is a rare complication of asparaginase treatments (see section 4.8). In this syndrome, lesions/areas of oedema are seen on magnetic resonance imaging (MRI). They are reversible (within a period of a few days to a few months) and are mainly located in the posterior area of the brain. The symptoms of reversible posterior leukoencephalopathy include: elevated arterial blood pressure, seizures, headache, changes in mental status, acute visual disturbances (mainly cortical blindness or homonymous hemianopsia). The involvement of asparaginase, concomitant treatment or underlying diseases in the onset of reversible posterior leukoencephalopathy has not been defined. The treatment is symptomatic, including all measures generally adopted in the treatment of seizures. It could be necessary to discontinue administration or reduce the dose of concomitant immunosuppressants. The advice of an expert physician should be sought.

During reinduction, administer corticosteroid therapy for 24 to 48 hours to prevent allergic reactions.

Close monitoring before and during treatment is necessary:

- Blood lipase and blood glucose levels should be monitored to look for pancreatitis or hyperglycaemia. Treatment must be discontinued if there is an increase in blood lipase levels during treatment. This treatment may exacerbate diabetes. Hyperglycaemia can be treated with insulin, if needed.
- Coagulation tests should be performed before treatment and repeated during treatment before each KIDROLASE injection (at least aPTT, PT, fibrinogen assay and antithrombin III [AT III] assay). Replacement therapy should be performed if fibrinogen is below 1 g/litre or if AT III is below 60%. If fibrinogen or AT III levels do not increase, or if a significant bleeding disorder appears, it is preferable to temporarily interrupt treatment, and it should not be resumed until after laboratory parameters have returned to normal.
- Regular liver function tests will be performed throughout the entire duration of treatment, as will full blood counts.
- Renal function and serum uric acid levels must be monitored.

Interaction

This medicinal product is not recommended with phenytoin or fosphenytoin and methotrexate. In patients treated with phenytoin, administration of an anticonvulsant benzodiazepine should be considered to avoid a risk of seizures related to a reduction of gastrointestinal absorption of phenytoin induced by cytotoxic agents (see section 4.5).

4.5. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

L-asparaginase must not be mixed with other medicinal products before administration.

Contraindicated combinations (see section 4.3):

+ Live attenuated vaccines:

Risk of fatal generalised vaccine disease.

Combination of a cytotoxic agent with a live attenuated vaccine (LAV) is contraindicated during and for at least six months after stopping chemotherapy.

Combinations that are not recommended (see section 4.4)

+ **Phenytoin (and by extrapolation, fosphenytoin)**

Risk of occurrence of seizures due to reduction of gastrointestinal absorption of only phenytoin by the cytotoxic agent or risk of increased toxicity or loss of efficacy of the cytotoxic agent due to the increase of its hepatic metabolism by phenytoin or fosphenytoin.

+ **Methotrexate**

L-asparaginase may reduce or eliminate the effect of methotrexate on malignant cells. Therefore, concomitant administration of L-asparaginase and methotrexate must be avoided.

Combinations to be used with caution

+ **Vitamin K antagonist**

Increased thrombotic and haemorrhagic risk in cancer. Moreover, possible interaction between VKAs and chemotherapy. INR to be monitored more frequently.

Combinations to take into consideration

+ **Immunosuppressants (cyclosporine, everolimus, tacrolimus, temsirolimus, sirolimus)**

Excessive immunosuppression with a risk of lymphoproliferative syndrome.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

The data on use of L-asparaginase in pregnant women are limited.

Studies conducted in animals are insufficient for making conclusions about the reproductive toxicity of KIDROLASE (see section 5.3).

KIDROLASE is not recommended during pregnancy and in women of childbearing age who do not use contraception.

Breastfeeding

It is uncertain whether KIDROLASE is excreted in breast milk. Therefore, breastfeeding is not recommended during treatment with KIDROLASE.

Fertility

No fertility data are available.

4.7. Effects on ability to drive and use machines

Not applicable.

4.8. Undesirable effects

The two most common adverse effects are:

- Immediate hypersensitivity reactions, including urticaria, laryngeal oedema, bronchospasm, hypotension and even anaphylactic shock. In case of a hypersensitivity reaction, treatment must be immediately and definitively stopped (see section 4.3).
- Thromboembolic events resulting from the effects of asparaginase on clotting protein synthesis, are the second most common class of adverse effects. They may be fatal or result in sequelae based on their location. The disease itself and the presence of a central venous catheter contribute to increasing thromboembolic risk.

Adverse effects are generally reversible.

The adverse effects spontaneously reported as well as those reported in the literature in patients treated with L-asparaginase as part of their chemotherapy protocol are listed in the table below. The adverse effects are classified by system organ class and frequency.

The frequencies below are defined using the following convention:

Very common ($\geq 1/10$); Common ($\geq 1/100 - < 1/10$); Uncommon ($\geq 1/1,000 - < 1/100$); Rare ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$); Very rare ($< 1/10,000$), Not known.

Infections and infestations	

Not known	Infections, Potentially fatal sepsis
Blood and lymphatic system disorders	
Very common	Clotting disorders – prolonged PT and aPTT, abnormal clotting factors (VII, IX, X and VIII), decreased antithrombin III, plasminogen, protein C, protein S and fibrinogen ⁽¹⁾ ; these disorders may cause haemorrhagic and thrombotic complications
Not known	Leukopenia, Neutropenia, Febrile neutropenia, Anaemia, Thrombocytopenia, Bone marrow failure
Immune system disorders	
Very common	Anaphylactic reactions
Not known	Anaphylactic shock
Metabolism and nutrition disorders	
Common	Hypertriglyceridemia, Hyperamylasaemia, Hyperlipasaemia, Hyperglycaemia, Decreased blood insulin
Not known	Diabetic ketoacidosis, Hyperammonaemia ⁽³⁾ Hypercholesterolaemia, Hypoalbuminaemia
Psychiatric disorders	
Not known	Confusion
Nervous system disorders	
Not known	Clinical signs of metabolic encephalopathy such as consciousness disorders with confusion, Stupor, Episodes of seizures ⁽²⁾ , Epileptic seizures ⁽²⁾ or Coma.
<u>Rare:</u>	Reversible posterior leukoencephalopathy
Cardiac disorders	
Not known	Myocardial infarction
Vascular disorders	
Very common	Hypotension ⁽⁴⁾
Common	Embolic, venous or more rarely arterial thrombotic events
Not known	Haemorrhage, Hypertension, Flushing ⁽⁴⁾
Respiratory, thoracic and mediastinal disorders	
Very common	Laryngeal oedema ⁽⁴⁾ , Bronchospasm ⁽⁴⁾ , Dyspnoea ⁽⁴⁾
Gastrointestinal disorders	
Very common	Nausea, Vomiting
Common	Acute pancreatitis, Diarrhoea, Abdominal pain
Very rare	Haemorrhagic or necrotising pancreatitis*
Not known	Fatal pancreatitis*
Hepatobiliary disorders	
Common	Increased bilirubin, ALAT, ASAT, GGT, alkaline phosphatase

Rare	Hepatic failure
Not known	Hepatomegaly, Cholestatic hepatitis, Hepatic steatosis, Cytolytic hepatitis
Skin and subcutaneous tissue disorders	
Very common	Urticaria, Pruritus, Erythema, Facial oedema, Lip swelling ⁽⁴⁾
Renal and urinary disorders	
Not known	Renal failure
Reproductive system and hormonal disorders	
Not known	Amenorrhoea, Azoospermia
General disorders and administration site conditions	
Common	Fever, Chills, Peripheral oedema, Pain
Not known	Fatigue, Malaise, Injection site reaction (including injection site pain, erythema, haematoma or oedema)

*See Description of select adverse effects.

¹ – Resulting from the inhibition of protein synthesis.

² – Seizures may be associated with cases of thrombosis or metabolic encephalopathy.

³ – Resulting from excessive ammonia production by the action of L-asparaginase on endogenous asparagine and glutamine.

⁴ – These symptoms are commonly associated with hypersensitivity reactions.

Description of select adverse effects

Pancreatic disorders – Acute pancreatitis occurs in less than 10% of cases. Isolated cases of pseudocyst formation have been reported up to 4 months after the last administration of treatment; relevant exams (e.g., ultrasound) may be considered after the last administration of treatment. Very rare cases of haemorrhagic or necrotising pancreatitis occur and may be fatal. L-asparaginase may affect pancreatic endocrine function. Hyperglycaemia is the most commonly reported adverse effect and it is easy to control by administering insulin. Rare cases of diabetic ketoacidosis have been reported.

Nervous system disorders and cardiac disorders observed on Kidrolase are often the result of a thromboembolic event or may be promoted by concomitant prescriptions of cancer drugs. In rare cases, reversible posterior leukoencephalopathy has been observed during asparaginase treatment. (For information on precautions for use, see section 4.4).

Paediatric population

The frequency, type and severity of adverse effects should be the same in children and adults.

Other special populations

No special patient populations have been identified in which the tolerability profile of the medicinal product is expected to be different from the profile defined above.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system: Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [French National Agency for Medicines and Health Products Safety] (ANSM) and the network of Regional Pharmacovigilance Centres – website: www.ansm.sante.fr.

4.9. Overdose

No cases of overdose have been reported with E. coli asparaginase. In case of an overdose, the patient must necessarily be placed under medical observation. There is no known antidote for asparaginase overdoses. No data are available on the elimination (peritoneal or by haemodialysis) of the product.

5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1. Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: OTHER ANTINEOPLASTIC AGENT, ATC code: L01XX02.

L-asparaginase is a protein enzyme extracted from *Escherichia coli* cultures; it destroys asparagine by hydrolysis.

This amino acid is a basic component of cellular protein; leukaemia cells, which cannot synthesise this amino acid themselves, must use extracellular asparagine. Given that extracellular asparagine is hydrolysed by L-asparaginase, this deficiency leads to the destruction of cells that are unable to endogenously synthesise asparagine.

Given this particular mechanism of action, there is no cross-resistance with other cytostatic agents.

5.2. Pharmacodynamic properties

Asparaginase is poorly distributed in tissue; its half-life is biphasic and varies between 8 and 30 hours, depending on subjects; 24 hours after IV injection of 1,000 IU/kg, the plasma level is between 8 and 20 IU/ml; after IM injection, the plasma level observed is 50% lower.

5.3. Preclinical safety data

The following effects have been observed in animals after intravenous injection, leading to exposure rates similar to those observed in clinical practice: reversible hepatotoxicity, resorption and significant foetal abnormalities in New Zealand white rabbits, delayed growth and development, but also malformations of rat embryos treated *in vitro*.

6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1. List of excipients

Glycine
Sodium hydroxide

6.2. Incompatibilities

See section 4.5.

6.3. Shelf life

Before reconstitution: 2 years.

After reconstitution: The physical and chemical stability of the reconstituted solution has been demonstrated for 24 hours at a temperature between 2°C and 8°C. However, from a microbiological perspective, the product should be used immediately. If it is not used immediately, shelf life and storage conditions after reconstitution and before use are the sole responsibility of the user and should not exceed 24 hours at a temperature between 2°C and 8°C. Reconstitution should be performed in strict aseptic conditions.

6.4. Special precautions for storage

Before reconstitution: Store in a refrigerator (between 2°C and 8°C).

After reconstitution: Do not freeze.

For storage conditions after reconstitution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5. Nature and contents of the container

Powder: 7 ml colourless type II glass bottle closed with a halobutyl rubber stopper.

Solvent: 3 ml colourless type I glass ampoule.

6.6. Special precautions for disposal and handling

This medicinal product must be handled and prepared with caution. The use of gloves, safety goggles and a masque is recommended.

In case of skin contact with the concentrate or solution for infusion, the product should be removed immediately and completely using soap and water.

In case of contact of a mucous membrane with the concentrate or solution for infusion, it must be immediately rinsed thoroughly with water.

Do not mix with other medicinal products.

Any unused medicinal product or waste material should be disposed of in accordance with local requirements.

7. MARKETING AUTHORISATION HOLDER

JAZZ PHARMACEUTICALS FRANCE SAS
CITY ONE, 84 QUAI CHARLES DE GAULLE
69006 LYON
FRANCE

8. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)

- 34009 311 810 4 0: 7 ml bottle (colourless glass) of powder for solution for injection + 3 ml ampoule (colourless glass) of solvent; box of 1.
- 34009 552 520 4 7: 7 ml bottle (colourless glass) of powder for solution for injection; box of 10.

9. DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION

Date of first marketing: 31 December 1997

Date of last renewal: 21 January 2016

10. DATE OF REVISION OF THE TEXT

27-April 2017

11. DOSIMETRY

Not applicable.

12. INSTRUCTIONS FOR PREPARATION OF RADIOPHARMACEUTICALS

Not applicable.

GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY

List I.