

FICHE SIGNALÉTIQUE

1. DENOMINATION SPECIALE DE LA SPECIALITE :

KIDROLASE® 10000 UI, Poudre pour préparation injectable.

1.1. DENOMINATION COMMUNE INTERNATIONALE DU PRINCIPE ACTIF :

L-Asparaginase.

1.2. MODES ET VOIES D'ADMINISTRATION :

Voie Intra-Veineuse ; Intra-Musculaire ou intra-rachidienne.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

2.1. COMPOSITION :

Ingrédients	Formule unitaire
Principes actifs :	
L-Asparaginase	10 000 UI
Excipients :	
Glycine	48.6 mg
Hydroxyde de sodium	Q.S. pour pH de 6.8 à 7.0
Nitrogène	Q.S.

2.2. EXCIPIENTS A EFFET NOTOIRE :

Sans Objet.

3. FORME PHARMACEUTIQUE – CONTENANCE ET NOMBRE D'UNITE THERAPEUTIQUE PAR PRESENTATION :

Boîtes de 10 Flacons sans solvant.

4. NOM – ADRESSE ET RAISON SOCIALE DE L'ETABLISSEMENT PHARMACEUTIQUE INDUSTRIEL DEMANDEUR:

POLYMEDIC
Quartier Aarsalane
Rue Amyot d'Inville
B.P. 10877
Casablanca (MAROC)

5. NUMERO ET DATE DE L'AUTORISATION D'EXERCER DELIVRES AU PHARMACIEN RESPONSABLE :

Pharmacien Responsable : Madame Marie-Sébastienne HOUBACHI.
Numéro et date d'inscription à l'ordre des Pharmaciens : 02/14 -le 02/ 01/ 2014.

FICHE SIGNALÉTIQUE

6. STATUT DEMANDE POUR LE PRODUIT :

Importation.

7. DONNEES CLINIQUES :

7.1. INDICATIONS THERAPEUTIQUES :

Traitement de:

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

7.2. POSOLOGIE USUELLE :

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 1000 UI par kg et par jour chez l'enfant ou chez l'adulte 7500 à 10 000 UI/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 intrarachidienne :

50 à 100 UI par kg et par injection.

7.3. CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité connue au produit ou à un de ses composants. De même, une réaction d'hypersensibilité en cours de traitement contre-indique la poursuite de celui-ci.
- Insuffisance hépatique, pancréatite.
- Vaccin contre la fièvre jaune.

7.4. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :

Mises en garde :

- Chez le diabétique insulino-dépendant: ce traitement peut aggraver le diabète.
- Lors des réinductions, pratiquer 24 à 48 heures de corticothérapie préventive pour empêcher l'apparition de manifestations allergiques.
- Des tests de coagulation doivent être effectués avant le traitement et répétés pendant le traitement avant chaque injection de Kidrolase (au minimum TCA, TCK, dosage du fibrinogène, dosage de l'anti-thrombine 3 (AT 3)).

FICHE SIGNALÉTIQUE

Un traitement substitutif doit être effectué si le fibrinogène est inférieur à 1 g/litre ou si l'AT 3 est inférieure à 60%. S'il n'est pas possible de remonter le taux de fibrinogène ou le taux d'AT 3, 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 hépatiques réguliers seront effectués pendant toute la durée du traitement ainsi que des contrôles de la formule sanguine.
- Une surveillance de la glycémie et de l'amylasémie aura lieu pendant tout le traitement. Une élévation de l'amylasémie en cours de traitement contre-indique sa poursuite.
- La cytolyse entraîne une hyperuricémie qu'il convient de surveiller et de prévenir.

7.5. INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES :

Interactions communes à tous les cytotoxiques:

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR.

Associations contre-indiquées

+ **Vaccin contre la fièvre jaune** : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Associations déconseillées

+ **Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune).**

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ **Phénytoïne, fosphénytoïne**

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la 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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ **Phénytoïne (en cas de traitement antérieur à la chimiothérapie).**

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cytotoxique. Associer momentanément une benzodiazépine anticonvulsivante.

Associations à prendre en compte

+ **Immunosuppresseurs (ciclosporine, tacrolimus, sirolimus)**

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

7.6. FECONDITE, 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.

FICHE SIGNALÉTIQUE

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.

7.7. EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES :

Sans objet.

7.8. EFFETS SECONDAIRES :

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.

Troubles du système sanguins et lymphatiques

Très fréquent	Troubles de la coagulation à type d'allongement du TP et du temps de thromboplastine avec une hypofibrinogénémie, une diminution de l'antithrombine III, du plasminogène et des autres facteurs (VII, IX, X et VIII); ces troubles peuvent être à l'origine de complications hémorragiques et thrombotiques
Fréquence indéterminée	Neutropénie

Troubles du système immunitaire

Très fréquent	Hypersensibilité, urticaire, œdème laryngé, bronchospasme, hypotension
Fréquence indéterminée	Choc anaphylactique

Troubles endocriniens

Fréquent	Diminution du taux d'insuline sérique avec hyperglycémie
----------	--

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent	Hypertriglycéridémie
Fréquence indéterminée	Hypercholestérolémie Hyperammoniémie Hypoalbuminémie

Troubles de système nerveux

Fréquence indéterminée	Signes cliniques d'encéphalopathie métabolique tels que des troubles de la conscience avec confusion, stupeur, épisodes de convulsions, crises d'épilepsie ou coma
------------------------	--

Troubles gastro-intestinaux

Très fréquent	Nausées et vomissements
Fréquent	Pancréatite
Fréquence indéterminée	Pancréatite fatale

Troubles hépatobiliaires

Fréquent	Augmentation des transaminases
Fréquence indéterminée	Atteintes hépatiques cholestatiques ou cytolytiques avec ou sans stéatose

Troubles de système de reproduction et troubles hormonaux

Fréquence indéterminée	Aménorrhée, azoospermie
------------------------	-------------------------

Troubles généraux et conditions du site d'administration

Fréquence indéterminée	Douleur au site d'injection
------------------------	-----------------------------

FICHE SIGNALÉTIQUE

7.9. 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

8. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES ET PHARMACOCINETIQUES :

8.1. PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES :

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

8.2. PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES :

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 UI/kg, le taux plasmatique est de 8 à 20 UI/ml; après injection IM, le taux plasmatique observé est de 50% inférieur.

8.3. DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE :

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*.

9. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

9.1. INCOMPATIBILITES :

Sans objet.

9.2. DUREE DE CONSERVATION:

Durée de conservation avant reconstitution: 2 ans.

Après reconstitution : voir rubrique 9.3.

9.3. CONDITIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION :

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

Après reconstitution, ce médicament doit être utilisé immédiatement. Toutefois, la stabilité physique et chimique en cours d'utilisation a été démontrée pendant 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C.

Ne pas congeler.

9.4. NATURE DU CONDITINEMENT PRIMAIRE :

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

FICHE SIGNALÉTIQUE

9.5. PRECAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS UTILISÉS OU DES DÉCHETS DÉRIVÉS DE CES MÉDICAMENTS :

Ce médicament doit être manipulé et préparé avec précaution. L'emploi de gants, de lunette 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.

10. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE:

Liste I

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AMM DANS LE PAYS D'ORIGINE :

EUSA PHARMA
3, allée des sequoias
69760 limonest
France

12. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT DE (S) LA SUBSTANCE (S) ACTIVE (S):

KYOWA HAKKO BIO Co., Ltd.
1-1 Kyowa-cho
Hofu-shi
Yamaguchi
Japan

13. SITES DE FABRICATION, DE CONTRÔLE, DE CONDITIONNEMENT ET DE LIBÉRATION DES LOTS DE PRODUIT FINI :

13.1. NOM ET ADRESSE DU FABRICANT DU PRODUIT FINI :

Cenexi- Laboratoires Thissen S.A
Rue de la Papyree 2 – 6
1420 Braine-l'Alleud
Belgique

13.2. NOM ET ADRESSE DU SITE DE CONTRÔLE DU PRODUIT FINI :

Cenexi- Laboratoires Thissen S.A
Rue de la Papyree 2 – 6
1420 Braine-l'Alleud
Belgique

13.3. NOM ET ADRESSE DU SITE DE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE DU PRODUIT FINI :

Cenexi- Laboratoires Thissen S.A
Rue de la Papyree 2 – 6
1420 Braine-l'Alleud
Belgique

FICHE SIGNALÉTIQUE

13.4. NOM ET ADRESSE DU SITE DE CONDITIONNEMENT SECONDAIRE DU PRODUIT FINI :

Cenexi- Laboratoires Thissen S.A

Rue de la Papyree 2 – 6

1420 Braine-l'Alleud

Belgique

13.5. NOM ET ADRESSE DU RESPONSABLE DE LA LIBERATION DE LOTS :

POLYMEDIC

Quartier Arsalane

Rue Amyot d'Inville

B.P. 10877

Casablanca (MAROC)

14. LISTE DES PAYS DANS LESQUELS LA SPECIALITE EST COMMERCIALISEE. ATTESTATION DELIVREE PAR LES AUTORITES COMPETENTES DU PAYS D'ORIGINE PRECISANT QUE LE FABRICANT EST AUTORISE DANS SON PAYS A PRODUIRE LES SPECIALITES PHARMACEUTIQUES ET QUE LA SPECIALITE PROPOSEE EST ADMISE ET UTILISEE DANS CE PAYS :

France.

15. INTERET THERAPEUTIQUE ET ECONOMIQUE DE LA SPECIALITE PROPOSEE A L'HOMOLOGATION :

Intérêt thérapeutique :

Sans Objet.

Intérêt économique :

Sans Objet.

Il s'agit d'une mise à jour de l'AMM KIDROLASE 10 000 UI : N° 651/15 DMP/21/NRQ