

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr RYLAZE^{MC}

crisantaspase recombinante

Solution pour injection intramusculaire, 10 mg / 0,5 mL (20 mg/mL)

Agent antinéoplasique

Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited
5^e étage, Waterloo Exchange,
Waterloo Road, Dublin D04 EW57

Date d'autorisation initiale :
Le 2 septembre 2022

Importé par :
Jazz Pharmaceuticals Canada Inc.,
4080 Confederation Parkway, bureau 602,
Mississauga, ON L5B 0G1

Numéro de contrôle de la présentation : 257092

RYLAZE est une marque de commerce de Jazz Pharmaceuticals plc ou de ses filiales.

©2022 Jazz Pharmaceuticals, Inc. Tous droits réservés.

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (1 an à < 17 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Allaitement	10
7.1.3 Enfants (1 an à < 17 ans)	10
7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	11
8.1 Aperçu des effets indésirables	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	11
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	15
8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché	15
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	15
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
10.1 Mode d'action	15
10.2 Pharmacodynamie	15
10.3 Pharmacocinétique	15
11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	17

12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....		18
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
14	ESSAIS CLINIQUES	19
14.1	Données démographiques et méthodologie de l'étude	19
14.2	Résultats de l'étude	19
14.3	Immunogénicité.....	20
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	20
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		22

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

RYLAZE (crisantaspase recombinante) est indiqué comme élément d'une polychimiothérapie pour le traitement :

- des patients adultes et pédiatriques, âgés de 1 an ou plus, atteints de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou d'un lymphome lymphoblastique qui ont développé une hypersensibilité à l'asparaginase dérivée d' *E. coli*.

1.1 Enfants (1 an à < 17 ans)

D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de RYLAZE dans la population pédiatrique âgée d'un an ou plus ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé l'utilisation du produit dans la population pédiatrique [voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)].

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur RYLAZE ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

2 CONTRE-INDICATIONS

RYLAZE est contre-indiqué chez les patients qui :

- ont déjà eu de graves réactions d'hypersensibilité à *Erwinia asparaginase*, notamment sous forme de syndrome anaphylactique [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Immunitaire](#)];
- ont présenté une pancréatite grave lors d'un traitement antérieur par asparaginase [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Pancréatique](#)];
- ont présenté une thrombose grave lors d'un traitement antérieur par asparaginase [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)];
- ont présenté de graves événements hémorragiques lors d'un traitement antérieur par asparaginase [voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique](#)];
- présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, voir [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Posologie recommandée

La dose recommandée de RYLAZE, qui s'administre par voie intramusculaire, est de 25 mg/m² le lundi et le mercredi, puis de 50 mg/m² le vendredi, de façon à administrer six doses au total pour remplacer chaque dose de pegaspargase qui avait été prévue.

Surveillance recommandée et modifications posologiques dans le cas d'effets indésirables

Il faut vérifier les taux de bilirubine, de glucose et des transaminases chez le patient, en plus d'effectuer un examen clinique, avant la mise en route du traitement, puis toutes les deux ou trois semaines et à tout moment où cette vérification est cliniquement indiquée pendant le traitement par RYLAZE. Si les résultats sont anormaux, il convient de surveiller le patient jusqu'à la normalisation de son état à la suite du cycle de traitement. Advenant la survenue d'un effet indésirable, il faudra modifier le traitement tel que décrit au tableau 1.

Tableau 1 : Modifications posologiques

Effet indésirable	Sévérité*	Action
Réaction d'hypersensibilité [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]	Grade 2	<ul style="list-style-type: none">• Traiter les symptômes
	Grade 3 à 4	<ul style="list-style-type: none">• Cesser le traitement par RYLAZE de façon définitive
Pancréatite [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]	Grade 2 à 4	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre l'administration de RYLAZE en cas d'élévations de la lipase ou de l'amylase dépassant 2 fois la LSN, ou en présence d'une pancréatite symptomatique• Poursuivre le traitement quand les taux de lipase et d'amylase sont < 1,5 fois la LSN et les symptômes sont résolus• Cesser le traitement par RYLAZE de façon définitive dans le cas d'une pancréatite clinique nécrosante ou hémorragique confirmée
Thrombose [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]	Thrombose non compliquée	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre l'administration de RYLAZE• Administrer un traitement antithrombotique approprié• Une fois les symptômes résolus, envisager la reprise du traitement par RYLAZE, tout en poursuivant le traitement antithrombotique
	Thrombose sévère ou	<ul style="list-style-type: none">• Cesser le traitement par RYLAZE de façon définitive

Effet indésirable	Sévérité*	Action
	mettant la vie en danger	<ul style="list-style-type: none"> • Administrer un traitement antithrombotique approprié
Hémorragie [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]	Grade 3 à 4	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre l'administration de RYLAZE • Déterminer s'il y a coagulopathie et envisager l'administration d'un facteur de coagulation substitutif si nécessaire • Si l'hémorragie est maîtrisée, administrer la prochaine dose de RYLAZE au moment prévu
Hépatotoxicité [voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS]	Bilirubine totale > 3 fois à ≤ 10 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Attendre le retour de la bilirubine totale à un taux ≤ 1,5 fois la LSN avant d'administrer RYLAZE
	Bilirubine totale > 10 fois la LSN	<ul style="list-style-type: none"> • Cesser le traitement par RYLAZE, sans administrer les doses omises

*D'après les critères du National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events ou CTCAE), version 5.0

4.4 Administration

RYLAZE est une solution injectable qui s'administre par voie intramusculaire.

Administrer RYLAZE dans un milieu où des appareils de réanimation et d'autres formes de soutien médical appropriées sont disponibles au cas où le traitement d'une réaction anaphylactique soit nécessaire.

Comme pour tout produit parentéral, il faut inspecter la solution visuellement avant l'administration pour vérifier si des particules y flottent, si la solution est trouble ou si la coloration est anormale. Advenant l'une ou l'autre de ces éventualités, jeter la fiole. RYLAZE ne contient aucun agent de conservation.

Utiliser une technique aseptique lors de l'administration de RYLAZE.

- Ne pas agiter la fiole.
- Déterminer la dose, le volume total de solution requis et le nombre de fioles de RYLAZE nécessaire.
- Aspirer dans la(les) seringue(s) le volume de RYLAZE indiqué pour l'injection.
- Le volume de RYLAZE administré par injection ne doit pas dépasser 2 mL. Si le volume à administrer est supérieur à 2 mL, utiliser des points d'injection multiples.
- Jeter toute portion inutilisée de RYLAZE dans la fiole à dose unique.
- Administrer RYLAZE dans les 4 heures suivant la préparation de la seringue.
 - Changer de point d'injection d'une fois à l'autre.
 - Éviter d'injecter RYLAZE dans du tissu cicatriciel ou dans un endroit du corps qui est rouge, enflammé ou gonflé.
- Si nécessaire, on peut conserver la(les) seringue(s) à la température ambiante pendant

4 heures au maximum. Il n'est pas nécessaire de la(les) conserver à l'abri de la lumière.

5 SURDOSAGE

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdose de RYLAZE. Il faut administrer un traitement de soutien et assurer un suivi adéquat.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 2 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Injection intramusculaire	Solution pour injection : 10 mg de crisantaspase recombinante dans 0,5 mL (20 mg/mL)	chlorure de sodium, hydroxyde de sodium, phosphate de sodium dibasique anhydre, phosphate monosodique monohydraté, polysorbate 80 et tréhalose dihydrate.

RYLAZE se présente sous forme de solution stérile transparente ou opalescente, incolore à jaunâtre, sans agent de conservation, dans une fiole à dose unique.

Chaque boîte de RYLAZE contient 3 fioles à dose unique.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

L'innocuité de RYLAZE décrite sous la rubrique MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS reflète celle observée lors de l'exposition à diverses doses de RYLAZE, y compris à des doses cumulatives plus élevées que la posologie recommandée, où le produit a été administré en association avec une chimiothérapie à 167 patients dans le cadre de l'étude JZP458-201 (la collecte des données s'est terminée le 19 juillet 2021). Le nombre médian de cycles de traitement de RYLAZE reçus par ces patients a été de 4 (plage de 1 à 15 cycles); 65 % des patients ont reçu au moins quatre cycles de traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

D'après les effets indésirables observés lors de l'utilisation de RYLAZE, ce médicament aurait peu d'effet sur la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines [voir [8.1 Aperçu des effets indésirables](#)].

Endocrinien / métabolique

Des cas d'hyperglycémie ont été signalés chez 16 % des patients recevant RYLAZE lors des essais cliniques et 4 % des patients ont présenté une hyperglycémie marquée [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Il faut vérifier la glycémie chez les patients au départ et la revérifier régulièrement pendant le traitement. Administrer aux patients hyperglycémiques le traitement médical approprié.

Hématologique

Thrombose

Des événements thrombotiques, notamment des cas de thrombose dans le sinus sagittal et d'embolie pulmonaire, ont été signalés chez 4 % des patients suivant le traitement par RYLAZE et ces événements ont été sévères chez 2 % des patients.

Advenant un événement thrombotique, il faut cesser le traitement par RYLAZE et administrer un traitement antithrombotique approprié. La reprise du traitement par RYLAZE ne doit être envisagée que si le patient a présenté une thrombose non compliquée [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)].

Hémorragie

Des saignements ont été signalés chez 26 % des patients traités par RYLAZE, 2 % des cas ayant été sévères. Les réactions observées le plus fréquemment ont été une contusion (11 %) et un saignement de nez (9 %).

Chez les patients recevant des produits de la classe des asparaginases-L, l'hémorragie peut être associée à une augmentation du temps de prothrombine, à une augmentation du temps de thromboplastine partielle et à une hypofibrinogénémie. Envisager un traitement substitutif approprié dans le cas des patients présentant une coagulopathie sévère ou symptomatique [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)].

Hépatique

Des anomalies ont été relevées dans la fonction hépatique chez 32 % des patients lors des essais cliniques de RYLAZE et 17 % des cas de dysfonction étaient sévères. Les effets observés le plus fréquemment ont été une élévation des transaminases (28 %), qui a été sévère chez 15 % des patients et une élévation de la bilirubine (11 %), qui s'est avérée sévère chez 2 % des patients [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)].

Évaluer la bilirubine et les transaminases avant la mise en route du traitement, puis toutes les deux ou trois semaines pendant le traitement par RYLAZE et à tout moment où cette vérification est cliniquement indiquée. En cas d'hépatotoxicité grave, cesser le traitement par RYLAZE et administrer les soins de soutien appropriés [voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)].

Immunitaire

Des réactions d'hypersensibilité sont survenues après l'administration de RYLAZE chez 29 % des patients inclus dans les essais cliniques, ces réactions ayant été sévères chez 6 % des patients [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Les réactions observées le plus fréquemment ont été une éruption maculopapulaire (8 %) et une éruption (7 %), qui n'ont été sévères dans aucun cas. Une réaction anaphylactique a été observée chez 2 % des patients.

Les réactions d'hypersensibilité observées chez des patients recevant des produits de la classe des asparaginases-L comprennent les suivants : œdème de Quincke, urticaire, enflure des lèvres, enflure des yeux, éruption ou érythème, baisse de la tension artérielle, bronchospasme, dyspnée et prurit.

En raison du risque de réactions allergiques graves, administrer RYLAZE dans un milieu où des appareils de réanimation et d'autres agents sont disponibles au cas où le traitement d'une anaphylaxie soit nécessaire [voir [4.4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)]. Mettre fin au traitement par RYLAZE si de graves réactions d'hypersensibilité surviennent [[4.4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration](#)].

Pancréatique

Des cas de pancréatite ont été signalés chez 7 % des patients recevant RYLAZE lors des essais cliniques et ces cas ont été sévères chez 6 % des patients [voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)]. Des cas de pancréatite hémorragique ou nécrosante ont été signalés chez des patients traités par des produits de la classe des asparaginases.

Les patients présentant des symptômes semblables à ceux d'une pancréatite doivent faire l'objet d'une évaluation pour établir un diagnostic. Cesser le traitement par RYLAZE chez les patients atteints d'une pancréatite sévère ou hémorragique. En présence d'une légère pancréatite, interrompre le traitement par RYLAZE jusqu'à ce que les signes et symptômes s'estompent. Une fois les taux d'amylase et/ou de lipase normalisés et la légère pancréatite résolue, le traitement par RYLAZE pourra être réinstauré.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Des études non cliniques n'ont pas été effectuées pour évaluer les effets possibles de RYLAZE sur la santé reproductive. Toutefois, d'après les données publiées concernant d'autres asparaginases, l'administration de RYLAZE à une femme enceinte peut entraîner une toxicité embryofœtale [voir [7.1.1 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

Test de grossesse

Avant la mise en route d'un traitement par RYLAZE chez une patiente en âge de procréer, il est recommandé de lui faire passer un test de grossesse.

Contraception

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter une grossesse pendant l'utilisation de RYLAZE, en raison du risque pour le fœtus. Elles doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par RYLAZE et pendant 3 mois après la dernière dose. Étant donné qu'on ne peut écarter la possibilité d'une interaction indirecte entre le contraceptif oral et RYLAZE, les femmes en âge de procréer devraient utiliser une méthode de contraception autre que la prise de contraceptifs oraux.

- **Fertilité**

Des études non cliniques n'ont pas été effectuées pour évaluer les effets possibles de RYLAZE sur la fertilité. Un examen des études publiées n'a pas révélé de cas non cliniques d'altération de la fertilité suivant un traitement par asparaginase [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

- **Risque tératogène**

Des études non cliniques n'ont pas été effectuées pour évaluer la tératogénicité possible de RYLAZE. Toutefois, d'après les données publiées concernant d'autres asparaginases, l'administration de RYLAZE à une femme enceinte peut entraîner une toxicité embryofœtale [voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)].

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il n'y a pas de données sur l'utilisation de RYLAZE chez les femmes enceintes. Toutefois, d'après les données publiées concernant d'autres asparaginases, l'administration de RYLAZE à une femme enceinte peut entraîner une toxicité embryofœtale. RYLAZE ne doit pas être administré pendant la grossesse, à moins que l'état clinique de la patiente exige un traitement et justifie le risque pour le fœtus.

Si le médicament est utilisé pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte pendant le traitement par RYLAZE, il faut mettre la patiente au courant du risque possible pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

On ignore si RYLAZE est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Étant donné que RYLAZE pourrait causer de graves effets indésirables chez l'enfant nourri au sein, il faut conseiller aux femmes de ne pas allaiter durant le traitement par RYLAZE et pendant 2 semaines après la dernière dose.

7.1.3 Enfants (1 an à < 17 ans)

L'innocuité et l'efficacité de RYLAZE dans le traitement d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique ont été établies chez des patients pédiatriques (âgés de 1 an à < 17 ans) ayant présenté une hypersensibilité à une pegaspargase. L'utilisation de RYLAZE chez des patients dans cette plage d'âges est étayée par les données issues d'une étude ouverte comportant un seul groupe de traitement constitué de patients adultes et pédiatriques. La population étudiée comprenait 112 sujets pédiatriques répartis comme suit : 2 nourrissons (de 1 an à < 2 ans), 79 enfants (de 2 ans à < 12 ans) et 31 adolescents (de 12 ans à < 17 ans). Aucune différence cliniquement pertinente n'a été relevée d'un groupe d'âge à l'autre dans l'innocuité du produit ni dans le nadir de l'activité sérique de l'asparaginase. L'innocuité et l'efficacité de RYLAZE n'ont pas été établies dans le cas de patients pédiatriques âgés de moins d'un an.

7.1.4 Personnes âgées (> 65 ans)

Les études cliniques sur RYLAZE ne comptaient pas suffisamment de patients de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer s'ils répondent différemment des patients plus jeunes.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de RYLAZE a été déterminée à partir de la cohorte de 51 patients de l'étude JZP458-201 qui a reçu 6 doses de RYLAZE au total par voie intramusculaire selon la posologie recommandée, soit 25 mg/m² le lundi et le mercredi puis 50 mg/m² le vendredi, pour remplacer chaque dose de pegaspargase qui avait été prévue [voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)]. RYLAZE a été administré comme élément d'une polychimiothérapie.

L'âge médian des sujets de l'étude était de 10 ans (plage de 1 à 25 ans); la majorité des patients étaient de sexe masculin (61 %) et de race blanche (65 %). Le nombre médian de cycles de traitement de RYLAZE reçus par les patients a été de 4 (plage de 1 à 11 cycles).

Les effets indésirables les plus fréquents (survenus chez ≥ 20 % des patients) ont été les suivants : anémie, thrombopénie, neutropénie, nausées, vomissements, diminution de l'appétit, neutropénie fébrile, stomatite, douleurs abdominales, diarrhée, fatigue, céphalées, hypokaliémie, élévation des transaminases, baisse de la numération leucocytaire et pyrexie. Les effets indésirables les plus fréquents dont la sévérité était de grade 3 ou plus (survenus chez ≥ 5 % des patients) ont été les suivants : neutropénie, thrombopénie, anémie, neutropénie fébrile, baisse de la numération leucocytaire, baisse de la numération lymphocytaire, sepsie, hypokaliémie, pancréatite, élévation des transaminases, prolongation du temps de thromboplastine partielle activée, diminution de l'appétit, déshydratation et nausées. Des effets indésirables graves sont survenus chez 59 % des patients. Les effets indésirables graves les plus fréquents (survenus chez ≥ 3 % des patients) ont été la neutropénie fébrile, la pyrexie, une sepsie, la déshydratation, une pancréatite, une atteinte rénale aiguë, une bactériémie, la diminution de l'appétit, la dysarthrie, une entérocologie infectieuse, l'hypotension, la faiblesse musculaire, une stomatite, les vomissements et la diminution du poids.

La survenue d'un effet indésirable a mené à l'arrêt définitif du traitement chez 10 % des patients recevant RYLAZE. Dans 2 % des cas, l'arrêt définitif du traitement était attribuable à une hypersensibilité et dans 8 % des cas, une pancréatite était le motif de l'arrêt du traitement.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très précises. Par conséquent, il est possible que les taux des effets indésirables observés ne reflètent pas les taux observés dans la pratique; en outre, il ne faut pas comparer ces taux à ceux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés des essais cliniques pourraient s'avérer utiles pour repérer les effets indésirables liés à un médicament et pour l'approximation des taux en situation réelle.

Tableau 3 : Effets indésirables non hématologiques survenus chez au moins 5 % des patients recevant RYLAZE dans le cadre d'une polychimiothérapie (étude JZP458-201)^a

Classification par système organique	Effet indésirable	RYLAZE (25/25/50 mg/m ² par voie intramusculaire) ^{b,c} N = 51	
		Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
Troubles cardiaques	Tachycardie sinusale	8 (16)	1 (2)
Troubles gastro-intestinaux	Nausées	18 (35)	3 (6)
	Vomissements	17 (33)	2 (4)
	Stomatite	14 (28)	2 (4)
	Douleurs abdominales*	13 (26)	1 (2)
	Diarrhée	12 (24)	1 (2)
	Constipation	7 (14)	1 (2)
	Pancréatite*	6 (12)	4 (8)
	Gastrite	3 (6)	1 (2)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Reflux gastroesophagien pathologique	3 (6)	0
	Fatigue*	11 (22)	0
	Pyrexie	10 (20)	0
	Réaction au point d'injection	4 (8)	0
Troubles hématologiques et du système lymphatique	Démarche anormale	3 (6)	0
	Neutropénie fébrile	14 (28)	14 (28)
Infections et infestations	Sepsie	5 (10)	5 (10)
Investigations	Élévation des transaminases*	11 (22)	4 (8)
	Diminution du poids	7 (14)	2 (4)
	Élévation de la bilirubinémie*	4 (8)	2 (4)

Classification par système organique	Effet indésirable	RYLAZE (25/25/50 mg/m ² par voie intramusculaire) ^{b,c} N = 51	
		Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
	Prolongation du temps de thromboplastine partielle activée	3 (6)	3 (6)
	Diminution du taux d'antithrombine III	3 (6)	0
	Élévation de la créatininémie	3 (6)	0
Lésions, intoxications et complications d'interventions	Contusion	7 (14)	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	14 (28)	3 (6)
	Hypokaliémie	11 (22)	4 (8)
	Déshydratation	6 (12)	3 (6)
	Hyperglycémie	6 (12)	2 (4)
	Hypertriglycéridémie	6 (12)	1 (2)
	Hypocalcémie	4 (8)	1 (2)
	Hypoalbuminémie	3 (6)	0
	Hyponatrémie	3 (6)	0
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Douleur à l'extrémité des membres	8 (16)	1 (2)
	Dorsalgie	6 (12)	1 (2)
	Arthralgie	3 (6)	0
	Faiblesse musculaire	3 (6)	1 (2)
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Peau sèche	5 (10)	0
	Éruption	4 (8)	0
	Éruption médicamenteuse	3 (6)	0

Classification par système organique	Effet indésirable	RYLAZE (25/25/50 mg/m ² par voie intramusculaire) ^{b,c} N = 51	
		Tous grades confondus (%)	Grade ≥ 3 (%)
	Prurit	3 (6)	0
	Hyperpigmentation de la peau	3 (6)	0
Troubles psychiatriques	Anxiété	5 (10)	1 (2)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux	7 (14)	0
	Épistaxis	5 (10)	2 (4)
	Douleur oropharyngienne	5 (10)	0
	Congestion nasale	4 (8)	0
	Rhinorrhée	4 (8)	0
Troubles du système nerveux	Céphalées	11 (22)	0
	Étourdissements	4 (8)	0
	Paresthésie	4 (8)	0
Troubles vasculaires	Hypertension artérielle	7 (14)	0
	Hypotension	4 (8)	2 (4)

Grade déterminé d'après les critères du National Cancer Institute (Common Terminology Criteria for Adverse Events ou CTCAE), version 5.0

^a Les effets indésirables hématologiques ne sont pas inclus dans ce tableau. Étant donné que les participants ont reçu RYLAZE dans le cadre d'une variété de polychimiothérapies et que l'étude n'était pas contrôlée, le lien de causalité n'était pas clair.

^b RYLAZE a été administré par voie intramusculaire à raison de 25 mg/m² le lundi et le mercredi et de 50 mg/m² le vendredi, comme élément d'une polychimiothérapie.

^c La collecte des données aux fins d'analyse s'est terminée le 19 juillet 2021.

*Le terme « douleurs abdominales » comprend les notions suivantes : douleurs abdominales et douleurs abdominales hautes; le terme « élévation de la bilirubine » comprend les notions suivantes : élévation de la bilirubine sanguine et élévation de la bilirubine conjuguée; le terme « fatigue » comprend les notions suivantes : fatigue et asthénie; le terme « pancréatite » comprend les notions suivantes : pancréatite et pancréatite aiguë; le terme « élévation des transaminases » comprend les notions suivantes : élévation des transaminases, élévation de l'alanine aminotransférase et élévation de l'aspartate aminotransférase.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables qui sont survenus peu souvent chez les patients de l'étude JZP458-201 (n = 167) traités par RYLAZE comprenaient les suivants :

Investigations : baisse de la fibrinogénémie

Troubles du métabolisme et de la nutrition : hyperammoniémie

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : embolie pulmonaire

Troubles du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse, réaction anaphylactique

Troubles du système nerveux : thrombose dans le sinus sagittal supérieur

8.4 Effets indésirables observés après la mise en marché

Aucune donnée disponible.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée sur l'interaction de RYLAZE avec d'autres médicaments.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

RYLAZE catalyse la conversion de l'acide aminé asparagine en acide aspartique et en ammoniac. Le mode d'action est fondé sur la destruction des cellules leucémiques due à la déplétion des taux plasmatiques d'asparagine. Les cellules leucémiques exprimant peu d'asparagine synthétase sont moins capables de synthétiser l'asparagine et dépendent donc d'une source d'asparagine exogène pour survivre.

10.2 Pharmacodynamie

Ni les rapports entre l'exposition à RYLAZE et la réponse pharmacodynamique ni la chronologie de la réponse pharmacodynamique ne sont connus.

10.3 Pharmacocinétique

Les propriétés pharmacocinétiques de RYLAZE ont été déterminées à partir de l'activité sérique de l'asparaginase.

Un échantillonnage peu abondant a été effectué auprès de patients atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique et chez lesquels était apparue une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d'*E. coli* à effet prolongé ou une inactivation silencieuse. On a eu recours à une pharmacocinétique de population pour caractériser les propriétés pharmacocinétiques de RYLAZE. Les patients étudiés ont reçu 6 doses de RYLAZE selon 3 schémas posologiques différents, y compris selon la posologie recommandée, où le patient recevait 25 mg/m² par voie intramusculaire le lundi et le mercredi puis 50 mg/m² le

vendredi, pour remplacer les doses de pegaspargase qu'il lui restait à prendre selon son plan de traitement initial [voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)]. Le tableau 4 résume les paramètres pharmacocinétiques tirés de l'analyse pharmacocinétique de population effectuée auprès de la population de patients cible.

Tableau 4 : Résumé des paramètres pharmacocinétiques de RYLAZE fondés sur l'activité sérique de l'asparaginase chez les patients de l'étude JZP458-201

	C_{max} (UI/mL)	T_{max} (h) ^a	$t_{1/2}$ (h)	ASC_{0-336} (h. UI/mL)	CL/F (L/h) ^b	V/F (L) ^b
Moyenne arithmétique (CV, %) 25/25/50 mg/m ² (lun/mer/ven) par voie i.m. (n = 50)	3,29 (49,2)	13,7 (4,67 – 23,6)	19,1 (3,97)	456 (49,9)	0,5 (87,4)	2,16 (93,6)

i.m. : intramusculaire

^a T_{max} exprimé sous forme de valeur médiane et de plage de valeurs

^b CL/F : clairance apparente; V/F : volume de distribution apparent

Absorption :

Le délai médian avant l'atteinte de la concentration maximale de RYLAZE (T_{max}) est de 13,7 heures. La biodisponibilité absolue dans le cas de l'administration intramusculaire est de 37 % en moyenne chez les sujets en santé. L'activité sérique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) pour l'activité sérique de l'asparaginase augmentent proportionnellement à la dose, cette dernière allant de 12,5 à 50 mg/m².

Distribution :

La moyenne (CV, %) dans le cas du volume de distribution apparent de RYLAZE est de 2,16 litres (93,6).

Métabolisme :

Le métabolisme prévu consiste en la conversion de RYLAZE en petits peptides par des voies cataboliques.

Élimination :

La clairance apparente moyenne (CV, %) de RYLAZE est de 0,5 litre/heure (87,4) et la demi-vie apparente à la suite de l'administration intramusculaire est de 19,1 heures (3,97).

Populations et états pathologiques particuliers :

Aucune étude n'a été effectuée pour évaluer l'impact d'une atteinte rénale ou hépatique sur les caractéristiques pharmacocinétiques de RYLAZE.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Entreposer RYLAZE au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas agiter ni congeler le produit. Jeter toute portion inutilisée, conformément aux exigences locales. Ne pas utiliser le produit après la date de péremption imprimée sur la boîte ou la fiole.

Entreposage en cours d'utilisation : administrer le médicament dans les 4 heures suivant la préparation de la (des) seringue(s). Il est conseillé de conserver la(les) seringue(s) à la température ambiante et il n'est pas nécessaire de la(les) protéger de la lumière avant l'usage.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

RYLAZE se présente sous forme de solution stérile transparente ou opalescente, incolore à jaunâtre. Comme pour tout produit parentéral, il faut inspecter la solution visuellement avant l'administration pour vérifier si des particules y flottent, si la solution est trouble ou si la coloration est anormale. Advenant l'une ou l'autre de ces éventualités, jeter la fiole. RYLAZE ne contient aucun agent de conservation.

Si la fiole n'est pas entièrement vidée, il faut éviter de conserver ce qui reste ou d'utiliser le reste pour une dose subséquente. Jeter toute portion inutilisée.

Entreposer RYLAZE à l'abri de la lumière. Ne pas agiter ni congeler le produit [voir [11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET MISE AU REBUT](#)].

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : crisantaspase recombinante

Nom chimique : L-asparaginase

Formule et masse moléculaires : La crisantaspase recombinante est une forme de l'enzyme tétramérique crisantaspase (L-asparaginase) sans liaison disulfure et elle est composée de 4 sous-unités polypeptidiques identiques dont le poids moléculaire combiné est de 140 kDa; le poids moléculaire de chacune des sous-unités est de 35 kDa.

Tableau 5 : Propriétés physicochimiques

Propriété	Détails
Description	Solution incolore à jaunâtre, liquide transparent ou opalescent
Activité	550 à 850 unités par mg de protéine
pH	7,0 ± 0,5
Poids moléculaire	Tétramère de 140 kDa; le poids moléculaire de chacune des sous-unités est de 35 kDa
Concentration	18,0 à 22,0 mg/mL

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Données démographiques et méthodologie de l'étude

Tableau 6 : Caractéristiques des sujets et plan de l'étude clinique menée chez des patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique et chez lesquels était apparue une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d'*E. coli*.

N° de l'étude	Méthodologie de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de participants (n)	Âge moyen (plage)	Sexe
JZP458-201	Étude multicentrique ouverte à cohortes multiples portant sur l'innocuité et la pharmacologie clinique du produit, menée auprès de patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique et chez lesquels était apparue une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d' <i>E. coli</i> .	<p>Cohorte 1a : RYLAZE à 25 mg/m² administré par voie intramusculaire lundi, mercredi et vendredi *</p> <p>Cohorte 1b : RYLAZE à 37,5 mg/m² administré par voie intramusculaire lundi, mercredi et vendredi *</p> <p>Cohorte 1c : RYLAZE administré par voie intramusculaire à raison de 25 mg/m² le lundi et le mercredi et de 50 mg/m² le vendredi *</p>	<p>137</p> <p><u>Cohorte 1a :</u> N = 33</p> <p><u>Cohorte 1b :</u> N = 53</p> <p><u>Cohorte 1c :</u> N = 51</p>	10 ans (1 à 25 ans)	<p>Masculin : 59 %</p> <p>Féminin : 41 %</p>

*Six doses sur une période de deux semaines pour remplacer chaque dose prévue dans le cadre d'un traitement par pegaspargase

14.2 Résultats de l'étude

L'innocuité et l'efficacité de RYLAZE ont été évaluées lors de l'étude JZP458-201, une étude multicentrique ouverte de phase II/III menée auprès de patients adultes et pédiatriques atteints d'une leucémie aiguë lymphoblastique ou d'un lymphome lymphoblastique et chez lesquels était apparue une hypersensibilité à une asparaginase dérivée d'*E. coli*. Les patients ont reçu RYLAZE selon divers schémas posologiques, où ils recevaient le médicament par voie intramusculaire à raison de 25 mg/m² le lundi et le mercredi puis de 50 mg/m² le vendredi, soit 6 doses au total, pour remplacer chaque dose de pegaspargase qui avait été prévue.

Dans le cadre de l'étude JZP458-201 toujours en cours, 137 patients ont reçu au moins une dose de RYLAZE. L'âge médian des patients inclus dans l'étude était de 10 ans (plage de 1 à

25 ans); 59 % des sujets étaient de sexe masculin, 41 % de sexe féminin; 69 % étaient de race blanche, 13 % étaient de race noire ou d'origine afro-américaine, 4 % étaient des Asiatiques et la race de 10 % était autre ou inconnue. Au total, 34 % des sujets étaient d'origine hispanique ou latino-américaine. Cent dix-neuf patients (87 %) avaient présenté une réaction d'hypersensibilité à la pegaspargase, 7 patients (5 %) ont signalé une inactivation silencieuse et 11 (8 %) avaient présenté à la fois une réaction allergique et une inactivation.

L'efficacité de RYLAZE a été démontrée par le maintien du nadir de l'activité sérique de l'asparaginase (NASA) à un niveau $\geq 0,1$ U/mL.

D'après les résultats obtenus lors des exercices de modélisation et de simulation, il était prévu qu'un NASA $\geq 0,1$ U/mL se maintiendrait après 48 heures chez 93,0 % (IC à 95 % : 91,8 % à 94,1 %) des patients ayant reçu par voie intramusculaire la dose de 25 mg/m² le lundi et le mercredi et la dose de 50 mg/m² le vendredi, et persisterait après 72 heures chez 91,0 % (IC à 95 % : 89,7 % à 92,2 %) d'entre eux.

14.3 Immunogénicité

L'incidence d'anticorps anti-RYLAZE et les effets subséquents sur les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit, ainsi que sur son innocuité et son efficacité, n'ont pas été établis.

Comme tout produit de la classe des asparaginases, RYLAZE est associé à un risque d'immunogénicité.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicité de doses répétées

Dans le cadre d'une étude conforme aux bonnes pratiques de laboratoire, RYLAZE a été administré par voie intraveineuse une fois par jour à des groupes de rats (n = 10/sexe/groupe) pendant une période maximale de 14 jours, à raison de 0, de 4,6, de 15,2 et de 45,6 mg/kg (soit de 0, de 27,6, de 91,2 et de 273,6 mg/m², respectivement). Des animaux destinés à la phase de rétablissement (n = 5/sexe/groupe) ont été inclus dans le groupe témoin et dans le groupe à doses élevées. À la dose de 273,6 mg/m², l'observation d'effets cliniques importants le 6^e jour a nécessité l'interruption des doses et l'instauration de la période de rétablissement de 2 semaines ou l'euthanasie. Des changements hématologiques indiquant une diminution de l'hématopoïèse, une hausse de la glycémie et de l'azote uréique sanguin, et une baisse du taux de protéines sériques et d'enzymes hépatiques ont été notés. Les chercheurs ont aussi signalé les observations suivantes lors de l'examen microscopique : une diminution de la cellularité médullaire fémorale, une réduction de la pulpe rouge dans la rate, une hématopoïèse extramédullaire, une diminution du nombre de lymphocytes dans le thymus et dans la rate, et un épuisement sécrétoire au niveau du pancréas. D'après l'évaluation des animaux destinés au rétablissement (du groupe témoin et du groupe à doses élevées), ces effets seraient réversibles. L'administration d'une dose inférieure ou égale à 91,2 mg/m² a été associée à des effets qui concordaient avec les observations décrites ci-dessus, mais l'amplitude, l'incidence ou la

sévérité de ces effets étaient moindres et n'ont pas été considérés nocifs. Il en découle que la dose sans effet nocif observé (DSENO) était de 91,2 mg/m², correspondant à une exposition 24 et 10 fois plus élevée, exprimée respectivement en C_{max} et en ASC_{0-336h}, par rapport à la dose proposée chez l'humain (25/25/50 mg/m² par voie i.m. lundi, mercredi et vendredi). L'incidence de formation d'anticorps contre RYLAZE a été de 0 % (0/30 animaux) dans le groupe témoin, de 45 % (9/20) à la dose de 27,6 mg/m², de 5 % (1/20) à la dose de 91,2 mg/m² et de 20 % (6/30, tous étant des animaux destinés à la phase de rétablissement) à la dose de 273,6 mg/m².

Génotoxicité et cancérogénicité

Aucune étude n'a été menée pour évaluer le potentiel mutagène ou carcinogène de RYLAZE.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Aucune étude n'a été menée pour évaluer les effets toxiques possibles de RYLAZE sur la reproduction et le développement. Le mode d'action de RYLAZE consiste à catalyser la conversion de l'asparagine en acide aspartique et en ammoniac, donnant lieu à une déplétion très marquée des taux plasmatiques d'asparagine. Des études démontrant la nécessité de l'asparagine pendant la gestation et le développement foetal chez les animaux ont déjà été publiées dans le passé. Ces études signalaient aussi des cas d'avortement, de croissance freinée, de malformations et de retards dans le développement attribuables à la déplétion des taux d'asparagine chez des femelles gravides et allaitant et leurs rejetons ayant été exposés à des asparaginases dérivées d'*E. coli* ou dérivées d'*Erwinia*.

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **RYLAZE**^{MC}

solution de crisantaspase recombinante

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **RYLAZE** et à chaque renouvellement de l'ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **RYLAZE**.

Pour quoi RYLAZE est-il utilisé?

RYLAZE s'emploie pour traiter les adultes et les enfants âgés d'un an ou plus qui présentent une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) ou un lymphome lymphoblastique, et chez lesquels il serait utile de réduire la quantité d'une substance appelée asparagine. RYLAZE est surtout utilisé chez des patients qui ont déjà pris des médicaments semblables mais ont dû cesser de les prendre en raison d'une grave réaction d'hypersensibilité.

Comment RYLAZE agit-il?

RYLAZE contient de l'asparaginase, une enzyme qui dégrade l'asparagine, une substance essentielle à la survie des cellules. Contrairement aux cellules normales, les cellules cancéreuses sont incapables de produire elles-mêmes l'asparagine dont elles ont besoin pour synthétiser l'ADN et survivre. Par conséquent, la destruction de l'asparagine par l'asparaginase tue les cellules cancéreuses sans nuire aux cellules en santé.

Quels sont les ingrédients de RYLAZE?

Ingrédient médicinal :

crisantaspase recombinante

Ingrédients non médicinaux :

- chlorure de sodium
- hydroxyde de sodium
- phosphate de sodium dibasique anhydre
- phosphate monosodique monohydraté
- polysorbate 80
- tréhalose dihydrate

RYLAZE est offert sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection, 10 mg / 0,5 mL, dans une fiole à dose unique

N'utilisez pas RYLAZE si :

- vous êtes hypersensible à ce médicament ou à tout ingrédient de la préparation, y compris à tout ingrédient non médicinal;
- vous avez déjà eu une pancréatite grave lors d'un traitement par asparaginase dans le passé;
- vous avez déjà eu des caillots sanguins lors d'un traitement par asparaginase dans le passé;
- vous avez déjà eu un grave épisode de saignement lors d'un traitement par asparaginase dans le passé;
- vous avez déjà eu une réaction allergique grave à *Erwinia asparaginase*, y compris sous forme de syndrome anaphylactique.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser RYLAZE, afin d'aider à prévenir les effets secondaires et d'assurer l'utilisation appropriée du médicament. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu de graves réactions allergiques à *Erwinia asparaginase*, notamment sous forme de syndrome anaphylactique. Si des réactions allergiques surviennent, il se peut que votre médecin interrompe le traitement par RYLAZE de façon temporaire ou permanente.
- vous avez actuellement ou avez déjà eu une pancréatite. RYLAZE peut causer une pancréatite, qui pourrait entraîner d'autres problèmes ou mettre votre vie en danger. Votre médecin pourrait cesser le traitement par RYLAZE dans le cas d'une pancréatite sévère. En présence d'une légère pancréatite, il se peut que votre médecin interrompe le traitement par RYLAZE jusqu'à ce que les signes et symptômes se dissipent. Une fois la légère pancréatite résolue, le traitement par RYLAZE pourra recommencer.
- vous avez le diabète ou vous présentez ou avez déjà présenté un taux de sucre élevé dans le sang (une hyperglycémie). RYLAZE peut provoquer une hyperglycémie nécessitant un traitement. Il se peut que le traitement par RYLAZE doive cesser jusqu'à l'obtention d'une baisse de la glycémie. Votre médecin surveillera votre glycémie pendant le traitement par RYLAZE.
- vous présentez un trouble hémorragique ou un trouble de coagulation. Il se peut que le traitement par RYLAZE ait un effet sur la capacité de votre corps de prévenir les hémorragies. Si vous présentez un saignement important, le traitement sera interrompu. Votre médecin déterminera à quel moment le traitement pourra recommencer, le cas échéant.

Autres mises en garde à connaître :

- Si vous êtes enceinte, croyez l'être ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez votre enfant, demandez des conseils à votre médecin avant de commencer à utiliser RYLAZE. S'il est administré à une femme enceinte, RYLAZE peut nuire à l'enfant à naître.
- On ignore si RYLAZE est présent dans le lait maternel chez l'humain. Par conséquent, il faut éviter d'utiliser RYLAZE pendant l'allaitement en raison du risque pour l'enfant allaité. Demandez à votre médecin à quel moment il convient de recommencer à allaiter après votre dernière dose de RYLAZE.

- Chez les hommes, on ne peut écarter la possibilité d'une diminution du nombre de spermatozoïdes. Consultez votre professionnel de la santé si vous avez des questions à ce sujet.
- Si vous êtes en mesure de concevoir un enfant, il vous faut utiliser des méthodes de contraception ou éviter les rapports sexuels durant le traitement par RYLAZE et pendant 3 mois après la fin du traitement. Étant donné qu'on ne peut écarter la possibilité d'une interaction indirecte entre les ingrédients des contraceptifs oraux et l'asparaginase, la prise de contraceptifs oraux n'offre pas une protection suffisante. Demandez à votre professionnel de la santé de vous conseiller quant à la meilleure méthode de contraception à utiliser.
- Évitez de conduire ou d'utiliser des machines pendant le traitement, car RYLAZE provoque parfois de la somnolence, de la fatigue ou de la confusion.

Signalez à votre professionnel de la santé tous les produits de santé que vous prenez : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine douce.

Comment prendre RYLAZE :

RYLAZE est administré au moyen d'une injection intramusculaire, c'est-à-dire en l'injectant dans un muscle. Ce produit doit être administré par votre professionnel de la santé à l'hôpital ou dans un endroit où des appareils de réanimation sont disponibles.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé déterminera la dose de RYLAZE à vous donner. La dose dépendra de votre âge et de votre surface corporelle ou de votre poids.

La dose recommandée de RYLAZE, qui s'administre par voie intramusculaire, est de 25 mg/m² le lundi et le mercredi, puis de 50 mg/m² le vendredi, de façon à administrer six doses au total par cycle de traitement.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez reçu trop de **RYLAZE**, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous manquez le rendez-vous pour recevoir la dose prévue, téléphonez à votre professionnel de la santé le plus tôt possible pour fixer un autre rendez-vous et recevoir la prochaine dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à RYLAZE?

Les effets énumérés ci-après ne sont que certains des effets secondaires possibles que vous pourriez présenter pendant votre traitement par RYLAZE. Si vous présentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires suivants ont été observés chez des patients recevant RYLAZE : fatigue, diminution de l'appétit, nausées, maux de tête, douleur au bout des membres, hausse de la tension artérielle, diminution du poids, augmentation de la fréquence cardiaque (nombre de battements par minute), constipation, ulcérations buccales, déshydratation, mal de dos, anxiété, toux, douleur dans la bouche ou la gorge et peau sèche.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANTS			
Douleurs abdominales		✓	
Vomissements	✓		
Résultats anormaux lors des tests vérifiant le fonctionnement du foie		✓	
Diarrhée	✓		
Résultats anormaux lors des tests de laboratoire, y compris une baisse du taux de potassium ou une hausse des triglycérides		✓	
Augmentation du taux de sucre sanguin		✓	
Fièvre		✓	✓
Infection, y compris dans le sang : fièvre, augmentation de la fréquence cardiaque, respiration rapide		✓	
Réactions allergiques : éruption cutanée, démangeaisons, enflure, essoufflement, réaction au point d'injection		✓	✓
Saignement : saignement des gencives, du nez ou ailleurs, formation anormale de bleus	✓		✓
COURANTS			
Inflammation du pancréas : douleur dans le haut de l'abdomen, nausées, vomissements (pancréatite)		✓	✓
Réaction allergique grave pouvant causer la perte de conscience, la difficulté à respirer et une baisse de la		✓	✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
tension artérielle, et pouvant mettre la vie en danger (choc anaphylactique)			
Caillot sanguin, y compris dans le poumon ou le cerveau : douleur à la poitrine, essoufflement, vision brouillée, perte de conscience ou douleur/engourdissement/spasme dans d'autres parties du corps		✓	✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire incommodant non mentionné dans le présent document ou si un symptôme ou effet s'aggrave au point de vous empêcher d'exécuter vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour obtenir des renseignements sur le signalement en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Entreposer RYLAZE au réfrigérateur (à une température de 2 à 8 °C) dans son emballage d'origine, à l'abri de la lumière. Ne pas agiter ni congeler le produit.

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

Pour en savoir davantage au sujet de RYLAZE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce

document est disponible dans le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.jazzpharma.com, ou s'obtient en composant le numéro sans frais 1 800 520-5568.

Le présent dépliant a été rédigé par Jazz Pharmaceuticals Ireland Limited.

Importé par : Jazz Pharmaceuticals Canada Inc.
4080 Confederation Parkway, bureau 602
Mississauga, Ontario L5B 0G1

Dernière révision : le 2 septembre 2022