

**ANNEXE I**

**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Composition de la poudre

L-asparaginase (DCI).....10 000 U.I.

Glycine.....48,6 mg

Hydroxyde de sodium.....qs pH=6,8-7,0

Pour un flacon

### Composition du solvant

Eau pour préparation injectable.....2,5 ml

Pour une ampoule

## 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

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./m<sup>2</sup>/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.

### 4.3 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.
- Femme enceinte ou qui allaite (cf. Grossesse et Allaitement).
- Vaccin contre la fièvre jaune.

### 4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

- 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 III (AT III)).  
Un traitement substitutif doit être effectué si le fibrinogène est inférieur à 1g/litre ou si l'AT III est inférieure à 60%. S'il n'est pas possible de remonter le taux de fibrinogène ou le taux d'AT III, 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 cytolysse entraîne une hyperuricémie qu'il convient de surveiller et de prévenir.

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

##### 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 intraindividuelle 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 nécessitant des 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.

#### 4.6 Grossesse et allaitement

Contre-indiqué.

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

Sans objet.

#### 4.8 Effets indésirables

- Hypersensibilité : c'est l'effet indésirable le plus fréquent. Il s'agit le plus souvent de réactions à type d'urticaire, œdème laryngé, bronchospasme ou hypotension voire de véritables chocs anaphylactiques. Le traitement devra être immédiatement et définitivement arrêté (cf. Contre-indications).
- Inhibition de la synthèse protéique :
  - trouble 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 ;
  - hypoalbuminémie ;
  - diminution du taux d'insuline sérique avec hyperglycémie ;
  - hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie ;
  - hyperammoniémie, parfois associée à des signes cliniques d'encéphalopathie métabolique tels que des troubles de la conscience avec confusion, stupeur ou coma, et résultant d'une production excessive d'ammonium par action de KIDROLASE sur l'asparagine et la glutamine endogènes.
- Autres effets indésirables:
  - pancréatites aiguës pouvant être fatales ;
  - atteintes hépatiques de type cholestatique ou cytolytique avec ou sans stéatose ;
  - nausées, vomissements ;
  - aménorrhée - azoospermie.

#### 4.9 Surdosage

### 5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1 Propriétés 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.

#### 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 précliniques

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Incompatibilités**

### **6.2 Durée de conservation**

Avant reconstitution : 2 ans

Après reconstitution : *cf. rubrique 6.3 Précautions particulières de conservation.*

### **6.3 Précautions particulières de conservation**

Avant reconstitution : à conserver à une température comprise entre +2°C et +8°C

Après reconstitution : 24 heures à une température comprise entre +2°C et +8°C

### **6.4 Nature et contenance du récipient**

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.

### **6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la 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.

## **7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**

311 810.4 : flacon de 7 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable + ampoule de 3ml (verre incolore) de solvant; boîte de 1.

552 520.4: flacon de 7 ml (verre incolore) de poudre pour solution injectable; boîte de 10.

## **8. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

## **9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

**EUSA Pharma**  
3, allée des Séquoias  
69760 LIMONEST  
FRANCE

## **10. DATE D'APPROBATION/REVISION DU TEXTE**

16 Juin 2008

**TRANSLATION OF THE FRENCH SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**  
**Approved by the French Medicines Agency October 22<sup>nd</sup>, 2004**

**ANNEX I**  
**SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS**

## 1. NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

KIDROLASE 10,000 I.U., powder and solvent for solution for injection.

## 2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

### Powder composition

L-asparaginase (DCI).....10,000 I.U.

Glycine..... 48.6 mg

Sodium Hydroxide..... qs pH=6.8-7.0

For one vial

### Solvent composition

Water for injections..... 2.5 ml

For one ampoule

## 3. PHARMACEUTICAL FORM

Powder and solvent for solution for injection.

## 4. CLINICAL PARTICULARS

### 4.1 Therapeutic indications

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

### 4.2 Posology and method of administration

IV route (through an isotonic glucose or isotonic sodium chloride infusion) or IM route:

500 to 1,000 I.U. per kg per day in children or 7,500 to 10,000 I.U./m<sup>2</sup>/day in adults:

- initial therapy: every day for 6 to 21 days;
- maintenance therapy: once or twice a week;
- reinduction therapy: every day for 5 to 15 days.

Intrarachidian route:

50 to 100 I.U. per kg per injection.

### 4.3 Contraindications

- Known hypersensitivity to the drug or to any of the constituents. In addition, a hypersensitivity reaction occurring during therapy contra-indicates the continuation of therapy.
- Hepatic insufficiency, pancreatitis.
- Pregnant or lactating women (see Pregnancy and lactation).
- Yellow fever vaccine.

### 4.4 Warnings and special precautions for use

- Insulin-dependent diabetes mellitus: this treatment may exacerbate diabetes.
- For reinduction regimens, corticosteroid premedication should be given for 24 to 48 hours to prevent the occurrence of allergic reactions.
- Blood clotting tests should be carried out before treatment and before each injection of Kidrolase (minimum PTT, KPTT, fibrinogen, anti-thrombin III (AT III)).



Replacement therapy should be instituted if fibrinogen is less than 1 g/L or AT III is less than 60 %. If fibrinogen or AT III levels cannot be increased, the treatment should preferably be suspended temporarily and resumed only when laboratory parameters have returned to normal.

- Hepatic function tests and blood counts should be monitored regularly during therapy.
- Glycaemia and amylasaemia should be monitored throughout treatment. The treatment should be discontinued in case of an amylasaemia level increase.
- Patients should be monitored to detect and prevent hyperuricaemia which can lead to cytolysis.

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

##### Common interactions with all cytotoxic agents:

Due to the increased risk of thrombosis in tumoral diseases, anticoagulant treatments are frequently administered. If it is decided to treat the patient with oral anticoagulants, the high within-patient variability of coagulability in the course of these diseases and the potential interaction between oral anticoagulants and anticancer chemotherapy require an increase in the INR testing frequency.

##### Contra-indicated associations:

- + **Yellow fever vaccine:** risk of lethal systemic vaccine disease.

##### Associations to be avoided:

- + **Attenuated live vaccines (other than yellow fever)**  
Risk of possibly lethal systemic vaccine disease.  
This is even more likely to occur in subjects already immunocompromised by the underlying disease. Use an inactivated vaccine whenever available (poliomyelitis).
- + **Phenytoin, fosphenytoin**  
Risk of occurrence of convulsions induced by the decrease in the digestive uptake of phenytoin by the cytotoxic agent or risk of increased toxicity or diminished efficacy of the cytotoxic agent due to the increase of its liver metabolism by phenytoin.

##### Associations requiring precautions for use

- + **Phenytoin (in case of prior chemotherapy treatment).**  
Risk of occurrence of convulsions induced by the decrease in the digestive uptake of phenytoin by the cytotoxic agent.  
Temporarily associate an anticonvulsive benzodiazepine.

##### Associations to be taken into consideration

- + **Immunosuppressants (cyclosporine, tacrolimus, sirolimus)**  
Excessive immunodepression with risk of lymphoproliferation.

#### 4.6 Pregnancy and lactation

Contra-indicated.

#### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

Not applicable.

## 4.8 Undesirable effects

- Hypersensitivity is the most frequent adverse reaction, including urticaria, laryngeal oedema, bronchospasm, hypotension or even true anaphylactic shock. The treatment should be discontinued immediately and withdrawn (see Contraindications).
- Inhibition of protein synthesis:
  - clotting disorders including increased PT and thromboplastin time with hypofibrinogenaemia, decrease in anti-thrombin III, plasminogen and other factors (VII, IX, X and VIII); leading to possible bleeding and thrombotic complications;
  - hypoalbuminaemia;
  - decrease in serum insulin with hyperglycaemia;
  - hypertriglyceridaemia and hypercholesterolaemia;
  - hyperammonaemia, sometimes associated with clinical signs of metabolic encephalopathy such as consciousness disorders with confusion, stupor or coma, resulting from excessive ammonia production induced by the action of KIDROLASE on endogenous asparagine and glutamine.
- Other side effects:
  - potentially fatal acute pancreatitis;
  - cholestatic or cytolytic liver damage with or without steatosis;
  - nausea, vomiting;
  - amenorrhea – azoospermia.

## 4.9 Overdose

## 5. PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

### 5.1 Pharmacodynamic properties

OTHER ANTINEOPLASTIC

ATC code: L01XX02

L-asparaginase is a protein enzyme extracted from *Escherichia coli* which degrades asparagine by hydrolysis.

This amino acid is one of the basic constituents of cellular proteins; as leukaemic cells cannot synthesize asparagine endogenously, they are dependent on an exogenous source of asparagine for survival. This one being hydrolysed by L-asparaginase, this deficiency involves a destruction of the cells unable to synthesize asparagine endogenously.

Due to this special mechanism of action, cross-resistance with other cytostatic agents is not observed.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

Tissue diffusion of L-asparaginase is low; it has a biphasic half-life ranging from 8 to 30 hours according to the subject; 24 hours after an IV dose of 1,000 I.U. /kg, the plasma concentration is 8 to 20 I.U./ml; after an IM injection, the plasma concentration observed is 50 % lower.

### 5.3 Preclinical safety data

## 6. PHARMACEUTICAL PARTICULARS

### 6.1 Incompatibilities

## **6.2 Shelf life**

Before reconstitution: 2 years.

After reconstitution: *see paragraph 6.3 Special precautions for storage.*

## **6.3 Special precautions for storage**

Before reconstitution: store at a temperature between +2°C and +8°C

After reconstitution: 24 hours at a temperature between +2°C and +8°C

## **6.4 Nature and contents of container**

Powder: 7 ml colourless type II glass closed with halogenobutyl rubber stopper.

Solvent: 3 ml colourless type I glass ampoule.

## **6.5 Instructions for use, handling and disposal**

This drug must be handled and prepared with caution. The use of gloves, safety goggles and a mask is recommended.

In case of contact of the solution for dilution or the infusion solution with the skin, wash immediately and thoroughly with soap and water.

In case of contact of the solution for dilution or the infusion solution with mucous membranes, wash immediately with copious amounts of water.

Do not mix with other drugs.

## **7. PRESENTATION AND ADMINISTRATIVE IDENTIFICATION NUMBER**

311 810.4: 7 ml vial (colourless glass) of powder for solution for injection + 3 ml ampoule (colourless glass) of solvent; box of 1.

552 520.4: 7 ml vial (colourless glass) of powder for solution for injection; box of 10.

## **8. PRESCRIBING AND DELIVERY CONDITION**

List I

## **9. MARKETING AUTHORISATION HOLDER**

**EUSA Pharma S.A.S.**

3, allée des Séquoias

69760 LIMONEST

FRANCE

## **10. DATE OF REVISION OF THE TEXT**

June 16<sup>th</sup>, 2008