

MENTIONS LÉGALES COMPLÈTES

ATRIANCE[®] 5 mg/ml *Nélarabine* Solution pour perfusion

COMPOSITION :

1 ml contient 5 mg de nélarabine
Chaque flacon contient 250 mg de nélarabine.

Excipients : chlorure de sodium, eau pour préparation injectable, acide chlorhydrique (ajustement du pH), hydroxyde de sodium (ajustement du pH).

1 ml contient 1,725 mg (75 micromoles) de sodium.

FORME PHARMACEUTIQUE :

Solution pour perfusion. Solution limpide et incolore.

DONNÉES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

La nélarabine est indiquée dans le traitement des patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.

En raison de la faible population de patients dans ces pathologies, les informations étayant ces indications sont basées sur des données limitées.

Posologie et mode d'administration :

La nélarabine doit être administrée uniquement par voie intraveineuse, et sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques. La nélarabine doit être administrée non diluée (cf. Incompatibilités)

L'hémogramme comprenant la numération plaquettaire doit être régulièrement contrôlé (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Effets indésirables).

Il est recommandé aux patients traités par nélarabine de recevoir une hydratation intraveineuse conformément aux pratiques médicales usuelles pour la prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients susceptibles de développer un syndrome de lyse tumorale. Pour les patients susceptibles de développer une hyperuricémie, l'utilisation de l'allopurinol doit être envisagée (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

Adultes et adolescents (âgés de 16 ans ou plus)

Chez l'adulte, la posologie recommandée de nélarabine est de 1 500 mg/m², administrée par voie intraveineuse durant deux heures par jour, les 1^{er}, 3^{ème} et 5^{ème} jours et ce, tous les 21 jours.

Enfants et adolescents (âgés de 21 ans ou moins)

Chez l'enfant, la posologie recommandée de nélarabine est de 650 mg/m², administrée par voie intraveineuse durant une heure par jour, pendant 5 jours consécutifs et ce, tous les 21 jours.

Dans les études cliniques, les posologies de 650 mg/m² et 1 500 mg/m² ont été étudiées chez les patients âgés de 16 à 21 ans. L'efficacité et la tolérance ont été similaires pour les 2 schémas posologiques. Le médecin devra considérer la posologie la plus adaptée quand il traite un patient dans cette tranche d'âge.

Les données de pharmacologie clinique sont limitées chez les patients âgés de moins de 4 ans.

Modification de la posologie

Le traitement par nélarabine doit être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'effets indésirables neurologiques de grade 2 ou plus, défini selon la classification NCI - CTCAE ("National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event"). En cas de survenue d'autres toxicités, y compris hématologiques, le report de la cure suivante peut être envisagé.

Sujets âgés

Le nombre de patients âgés de 65 ans ou plus traités par nélarabine n'est pas suffisant pour déterminer si leur réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques).

Insuffisance rénale

La nélarabine n'a pas été étudiée chez les sujets ayant une insuffisance rénale. La nélarabine et la 9-β-D-arabinofuranosyl guanine (ara-G) sont partiellement excrétées par les reins (cf. Propriétés pharmacocinétiques - Insuffisance rénale). Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation en terme d'ajustement posologique chez les patients dont la clairance rénale de la créatinine Cl_{cr} est inférieure à 50 ml/min. Les patients insuffisants rénaux doivent être étroitement surveillés afin de détecter d'éventuelles toxicités sous traitement par nélarabine.

Insuffisance hépatique

La nélarabine n'a pas été étudiée chez les patients ayant une insuffisance hépatique. Ces patients devront faire l'objet d'une attention particulière.

Contre-indication :

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

EFFETS INDESIRABLES NEUROLOGIQUES

Des effets indésirables neurologiques sévères ont été rapportés avec la nélarabine. Ces effets comprenaient : des altérations de l'état mental incluant une somnolence importante, des effets sur le système nerveux central avec des convulsions et une neuropathie périphérique pouvant aller d'un engourdissement et de paresthésies jusqu'à une faiblesse musculaire et une paralysie. Des effets indésirables associés à une démyélinisation et des neuropathies périphériques ascendantes d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré ont également été rapportés.

L'arrêt du traitement par nélarabine n'a pas toujours permis une récupération complète suite à la survenue de ces effets indésirables. Par conséquent, il est fortement recommandé de surveiller attentivement les éventuelles manifestations d'effet indésirable neurologique, et le traitement par nélarabine devra être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'effet indésirable neurologique de grade 2 ou plus selon la classification NCI - CTCAE.

La neurotoxicité est la toxicité dose-limitante de la nélarabine. Une surveillance attentive des patients traités par nélarabine est recommandée afin de détecter tout signe et symptôme évocateur d'une toxicité neurologique.

Les signes et symptômes fréquemment associés à une neurotoxicité liée à la nélarabine incluent une somnolence, une confusion mentale, des convulsions, une ataxie, des paresthésies et une hypoesthésie. Les manifestations d'une toxicité neurologique sévère sont : coma, état de mal épileptique, démyélinisation ou neuropathie ascendante d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré (cf. effets indésirables).

Les patients préalablement ou simultanément traités par chimiothérapie intrathécale ou ayant été préalablement traités par irradiation crano-spinale sont potentiellement plus à risque de développer des effets indésirables neurologiques (cf. Posologie et mode d'administration - Modification de la posologie) ; par conséquent, un traitement concomitant par voie intrathécale et/ou par irradiation crano-spinale n'est pas recommandé.

Une immunisation par un vaccin vivant peut potentiellement être à l'origine d'une infection chez les sujets immunodéprimés. C'est pourquoi les vaccins vivants ne sont pas recommandés.

Des leucopénies, thrombocytopénies, anémies et neutropénies (incluant des neutropénies fébriles) ont été associées à un traitement par nélarabine. L'hémogramme comprenant la numération plaquettaire doit être régulièrement contrôlé (cf. Posologie et mode d'administration et Effets indésirables).

Il est recommandé aux patients traités par nélarabine de recevoir une hydratation intraveineuse conformément aux pratiques médicales usuelles pour la prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients à risque de développer un syndrome de lyse tumorale. Pour les patients susceptibles de développer une hyperuricémie, l'utilisation de l'allopurinol doit être envisagée.

Sujets âgés

Les études cliniques réalisées avec la nélarabine n'ont pas permis d'inclure un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour déterminer si leur réponse diffère de celle des patients plus jeunes. Une analyse exploratoire a mis en évidence que l'âge, plus particulièrement à partir de 65 ans, semble être associé à une augmentation de la fréquence des effets indésirables neurologiques.

Carcinogénicité et Mutagénicité

Aucun essai de carcinogénicité n'a été réalisé avec la nélarabine. Cependant, la nélarabine est connue pour être génotoxique au niveau des cellules de mammifères (cf. Données de sécurité précliniques).

Mise en garde relative au sodium

Ce médicament contient 1,725 mg/ml (75 mmol) de sodium. Les patients suivant un régime pauvre en sel devront tenir compte de cette information.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

In vitro, la nélarabine et l'ara-G n'inhibent pas significativement l'activité des isoenzymes du principal cytochrome hépatique P450 (CYP) : CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4.

L'administration concomitante de la nélarabine et des inhibiteurs de l'adénosine désaminase, tel que la pentostatine, n'est pas recommandée. L'administration concomitante peut réduire l'efficacité de la nélarabine et/ou modifier le profil des effets indésirables de chacune de ces substances actives.

Grossesse et allaitement :

Il n'existe pas de données pertinentes concernant l'utilisation de la nélarabine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction, incluant des malformations (cf. Données de sécurité précliniques). Le risque potentiel chez l'Homme n'est pas connu, cependant, un traitement par nélarabine pendant la grossesse conduira probablement à des anomalies et malformations du fœtus.

La nélarabine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse, à moins d'une nécessité absolue. Si une grossesse survient au cours du traitement par nélarabine, la patiente devra être informée des risques potentiels encourus par le fœtus.

Les hommes et femmes en âge de procréer devront avoir recours à des méthodes efficaces de contraception tout au long du traitement et pendant au moins trois mois après son arrêt.

Chez l'Homme, l'effet de la nélarabine sur la fertilité n'est pas connu. De par l'action pharmacologique du produit, des effets indésirables sur la fertilité sont possibles. Si la conception d'un enfant est envisagée, sa planification devra être discutée avec les patients.

Aucune donnée sur le passage de la nélarabine ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est disponible. Le passage de la nélarabine dans le lait n'a pas été étudié chez l'animal. Cependant, en raison du risque d'effets indésirables graves chez le nourrisson allaité, l'allaitement devra être interrompu.

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

Aucune étude n'a été réalisée concernant les effets de la nélarabine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Les patients traités par nélarabine peuvent éventuellement présenter des somnolences pendant leur traitement ainsi que plusieurs jours après le traitement. Les patients doivent être alertés sur le fait qu'une somnolence peut altérer leur capacité à effectuer certaines tâches, comme la conduite de véhicules.

Effets indésirables :

Données issues des études cliniques

Données issues des études cliniques pivot

Le profil de sécurité déterminé dans les études cliniques pivots aux doses de nélarabine recommandées chez l'adulte (1 500 mg/m²) et chez l'enfant (650 mg/m²) est basé sur les données obtenues respectivement chez 103 adultes et 84 enfants. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient : fatigue, troubles gastro-intestinaux, troubles hématologiques, troubles respiratoires, troubles du système nerveux et pyrexie. La neurotoxicité est la toxicité dose-limitante de la nélarabine (cf. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

La convention suivante a été utilisée pour leur classification : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($< 1/10$ et $\geq 1/100$), peu fréquent ($< 1/100$ et $\geq 1/1000$), rare ($< 1/1000$ et $\geq 1/10\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et non connu (ne peut être estimé à partir des données disponibles)

Terminologie MedDRA	Adultes (1 500 mg/m ²) N = 103 (%)	Enfants (650 mg/m ²) N = 84 (%)
<i>Infections et infestations</i>		
Infection (incluant entre autres : sepsis, bactériémie, pneumopathie, infection fongique).	Très fréquent : 40 (39)	Très fréquent : 13 (15)
Un seul cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmé par biopsie a été également rapporté chez l'adulte. Des cas d'infections opportunistes, parfois fatales, ont été rapportés chez des patients traités par nélarabine.		
<i>Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)</i>		
Syndrome de lyse tumorale (voir également Données issues du programme de mise à disposition précoce et des études non-pivots)	Fréquent : 1 (1)	Non applicable
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>		
Neutropénie fébrile	Très fréquent : 12 (12)	Fréquent : 1 (1)
Neutropénie	Très fréquent : 83 (81)	Très fréquent : 79 (94)
Leucopénie	Fréquent : 3 (3)	Très fréquent : 32 (38)
Thrombocytopénie	Très fréquent : 89 (86)	Très fréquent : 74 (88)
Anémie	Très fréquent : 102 (99)	Très fréquent : 80 (95)
<i>Troubles du métabolisme et de la nutrition</i>		
Hypoglycémie	Non applicable	Fréquent : 5 (6)
Hypocalcémie	Fréquent : 3 (3)	Fréquent : 7 (8)
Hypomagnésémie	Fréquent : 4 (4)	Fréquent : 5 (6)
Hypokaliémie	Fréquent : 4 (4)	Très fréquent : 9 (11)

Terminologie MedDRA	Adultes (1 500 mg/m ²) N = 103 (%)	Enfants (650 mg/m ²) N = 84 (%)
Anorexie	Fréquent : 9 (9)	Non applicable
<i>Troubles psychiatriques</i>		
Confusion mentale	Fréquent : 8 (8)	Fréquent : 2 (2)
<i>Affections du système nerveux</i>		
Crises convulsives (incluant convulsions, convulsions de type "grand mal", état de mal épileptique)	Fréquent : 1 (1)	Fréquent : 5 (6)
Amnésie	Fréquent : 3 (3)	Non applicable
Somnolence	Très fréquent : 24 (23)	Fréquent : 6 (7)
Troubles neurologiques périphériques (sensitifs et moteurs)	Très fréquent : 22 (21)	Très fréquent : 10 (12)
Hypoesthésie	Très fréquent : 18 (17)	Fréquent : 5 (6)
Paresthésie	Très fréquent : 15 (15)	Fréquent : 3 (4)
Ataxie	Fréquent : 9 (9)	Fréquent : 2 (2)
Troubles de l'équilibre	Fréquent : 2 (2)	Non applicable
Tremblements	Fréquent : 5 (5)	Fréquent : 3 (4)
Sensation de vertige	Très fréquent : 22 (21)	Non applicable
Céphalées	Très fréquent : 15 (15)	Très fréquent : 14 (17)
Dysgueusie	Fréquent : 3 (3)	Non applicable
Des effets indésirables associés à une démyélinisation ainsi que des neuropathies périphériques ascendantes, d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré ont également été rapportés. Un enfant est décédé suite à un état de mal épileptique.		
<i>Troubles de la vision</i>		
Vision floue	Fréquent : 4 (4)	Non applicable
<i>Affections vasculaires</i>		
Hypotension	Fréquent : 8 (8)	Non applicable
<i>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</i>		

Terminologie MedDRA	Adultes (1 500 mg/m ²) N = 103 (%)	Enfants (650 mg/m ²) N = 84 (%)
Epanchement pleural	Fréquent : 10 (10)	Non applicable
Respiration bruyante ou sifflante	Fréquent : 5 (5)	Non applicable
Dyspnée	Très fréquent : 21 (20)	Non applicable
Toux	Très fréquent : 26 (25)	Non applicable
<i>Affections gastro-intestinales</i>		
Diarrhée	Très fréquent : 23 (22)	Fréquent : 2 (2)
Stomatite	Fréquent : 8 (8)	Fréquent : 1 (1)
Vomissements	Très fréquent : 23 (22)	Fréquent : 8 (10)
Douleurs abdominales	Fréquent : 9 (9)	Non applicable
Constipation	Très fréquent : 22 (21)	Fréquent : 1 (1)
Nausées	Très fréquent : 42 (41)	Fréquent : 2 (2)
<i>Affections hépatobiliaires</i>		
Hyperbilirubinémie	Fréquent : 3 (3)	Fréquent : 8 (10)
Elévation des transaminases	Non applicable	Très fréquent : 10 (12)
Elévation de l'aspartate-aminotransférase	Fréquent : 6 (6)	Non applicable
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>		
Faiblesse musculaire	Fréquent : 8 (8)	Non applicable
Myalgie	Très fréquent : 13 (13)	Non applicable
Arthralgie	Fréquent : 9 (9)	Fréquent : 1 (1)
Douleurs dorsales	Fréquent : 8 (8)	Non applicable
Douleurs au niveau des extrémités	Fréquent : 7 (7)	Fréquent : 2 (2)
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
Elevation de la créatininémie	Fréquent : 2 (2)	Fréquent : 5 (6)

Terminologie MedDRA	Adultes (1 500 mg/m ²) N = 103 (%)	Enfants (650 mg/m ²) N = 84 (%)
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>		
Oedème	Très fréquent : 11 (11)	Non applicable
Troubles de la marche	Fréquent : 6 (6)	Non applicable
Oedème périphérique	Très fréquent : 15 (15)	Non applicable
Pyrexie	Très fréquent : 24 (23)	Fréquent : 2 (2)
Douleurs	Très fréquent : 11 (11)	Non applicable
Fatigue	Très fréquent : 51 (50)	Fréquent : 1 (1)
Asthénie	Très fréquent : 18 (17)	Fréquent : 5 (6)

Données issues des études réalisées par le NCI ("National Cancer Institute")/programme de mise à disposition précoce et des études de Phase I

En plus des effets indésirables observés dans les études cliniques pivots, des données ont également été obtenues à partir de 875 patients inclus dans des études du NCI/programme de mise à disposition précoce du produit (694 patients) et des études de Phase I (181 patients) réalisées avec la nélarabine. Les effets indésirables suivants ont également été observés :

Tumeurs bénignes et malignes (incluant kystes et polypes)

Syndrome de lyse tumorale - 7 cas (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en garde et précautions particulières d'emploi)

Surdosage :

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Dans les études cliniques, la nélarabine a été administrée à une posologie allant jusqu'à 75 mg/kg (approximativement 2 250 mg/m²) par jour pendant 5 jours chez un enfant, à une posologie allant jusqu'à 60 mg/kg (approximativement 2 400 mg/m²) par jour pendant 5 jours chez 5 patients adultes et à une posologie allant jusqu'à 2 900 mg/m², les jours 1, 3 et 5 chez deux autres patients adultes.

Signes et symptômes

Un surdosage par nélarabine est susceptible d'entraîner une neurotoxicité grave (pouvant inclure une paralysie, un coma), une myélosuppression et être éventuellement fatal. A la dose de 2 200 mg/m² administrée les jours 1, 3 et 5 de chaque période de 21 jours, 2 patients ont développé une neuropathie sensitive ascendante de grade 3. Les examens par IRM de ces 2 patients évoquaient un processus de démyélinisation de la moelle cervicale.

Traitement

Il n'existe aucun antidote connu en cas de surdosage par nélarabine. Des soins appropriés devront être prodigués conformément aux bonnes pratiques cliniques.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES:

Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues des purines
Code ATC : L01BB07

La nélarabine est une pro-drogue de l'analogue désoxy-guanosine : ara-G. La nélarabine est rapidement déméthylée par l'adénosine désaminase (ADA) en ara-G puis phosphorylée au niveau intracellulaire par la désoxyguanosine kinase et la désoxycytidine kinase en son métabolite 5'-monophosphate. Le métabolite monophosphate est ensuite converti en son conjugué actif 5'-triphosphate, ara-GTP. L'accumulation d'ara-GTP dans les blastes leucémiques permet l'incorporation préférentielle d'ara-GTP dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ADN et résultant en une mort cellulaire. D'autres mécanismes peuvent contribuer aux effets cytotoxiques de la nélarabine. *In vitro*, les cellules T sont plus sensibles que les cellules B aux effets cytotoxiques de la nélarabine.

Etudes cliniques

Etudes chez l'adulte

Dans une étude en ouvert conduite par le "Cancer and Leukaemia Group B" et le "Southwest Oncology Group", la tolérance et l'efficacité de la nélarabine ont été évaluées chez 39 adultes ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T. Vingt-huit patients sur les 39 étaient en rechute ou réfractaires à au moins deux traitements d'induction antérieurs et âgés de 16 à 65 ans (moyenne d'âge : 34 ans). Une dose de 1 500 mg/m²/jour de nélarabine a été administrée par voie intraveineuse pendant deux heures, les jours 1, 3 et 5 d'un cycle de 21 jours. Cinq des 28 patients (18 %) [IC 95 % : 6% - 37 %] traités par nélarabine ont obtenu une réponse complète (nombre de blastes dans la moelle osseuse ≤ 5 %, sans autre manifestation de la maladie et récupération complète du nombre de cellules sanguines périphériques). Un total de 6 patients (21 %) [IC 95 % : 8% - 41%] ont obtenu une réponse complète, avec ou sans récupération hématologique. Dans les deux catégories de réponse, le temps nécessaire à l'obtention d'une réponse complète était de 2,9 à 11,7 semaines. Les durées de réponse (dans les deux catégories de réponse, n = 5) étaient comprises entre 15 semaines et plus de 195 semaines. La médiane de survie globale était de 20,6 semaines [IC 95 % : 10,4 - 36,4]. Le taux de survie à un an était de 29 % [IC 95 % : 12% - 45%].

Etudes pédiatriques

Dans une étude multicentrique en ouvert conduite par le "Children Oncology Group", la nélarabine a été administrée par voie intraveineuse durant 1 heure, pendant 5 jours consécutifs à 151 patients âgés de 21 ans ou moins parmi lesquels 149 avaient une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T ou un lymphome lymphoblastique à cellules T, en rechute ou réfractaire. Quarante-quatre (84) patients, parmi lesquels 39 avaient préalablement reçu au moins deux traitements d'induction antérieurs et 31 un seul traitement d'induction antérieur, ont été traités par 650 mg/m²/jour de nélarabine, administrés par voie intraveineuse durant une heure par jour, pendant 5 jours consécutifs et ce, tous les 21 jours.

Parmi les 39 patients ayant reçu au moins deux traitements d'induction antérieurs, 5 (13 %) [IC 95 % : 4% - 27%] ont obtenu une réponse complète (nombre de blastes dans la moelle osseuse ≤ 5 %, sans autre manifestation de la maladie et récupération complète des cellules sanguines périphériques) et 9 (23 %) [IC 95 % : 11% - 39%] ont obtenu une réponse complète avec ou sans récupération hématologique complète. Dans les deux catégories de réponse, les durées de réponse étaient comprises entre 4,7 et 36,4 semaines et la médiane de survie globale était de 13,1 semaines [IC 95 % : 8,7 - 17,4] ; la survie à un an était de 14 % [IC 95 % : 3% - 26%].

Au total, treize (42 %) des 31 patients ayant reçu un traitement d'induction antérieur ont obtenu une réponse complète. Neuf de ces 31 patients n'avaient pas obtenu de réponse au traitement d'induction antérieur (patients réfractaires). Quatre (44 %) des neuf patients réfractaires ont obtenu une réponse complète au traitement par nélarabine.

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie, il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique.

L'Agence européenne du médicament (EMA) réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire cet RCP sera mis à jour.

Propriétés pharmacocinétiques :

La nélarabine est une pro-drogue de l'analogue désoxy-guanosine : ara-G. La nélarabine est rapidement déméthylée par l'adénosine désaminase (ADA) en ara-G puis phosphorylée au niveau intracellulaire par la désoxyguanosine kinase et la désoxycytidine kinase en son métabolite 5'-monophosphate. Le métabolite monophosphate est ensuite converti en son conjugué actif 5'-triphosphate, ara-GTP. L'accumulation d'ara-GTP dans les blastes leucémiques permet l'incorporation préférentielle d'ara-GTP dans l'acide désoxyribonucléique (ADN) conduisant à l'inhibition de la synthèse d'ADN et résultant en une mort cellulaire. D'autres mécanismes peuvent contribuer aux effets cytotoxiques de la nélarabine. *In vitro*, les cellules T sont plus sensibles que les cellules B aux effets cytotoxiques de la nélarabine.

Une analyse croisée utilisant les données de quatre études de Phase I a permis de déterminer la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G chez des patients âgés de moins de 18 ans et adultes ayant une leucémie ou un lymphome réfractaire.

Absorption

Adultes

Les valeurs plasmatiques de C_{max} de l'ara-G ont généralement été obtenues à la fin de la perfusion de nélarabine et se sont révélées généralement plus élevées que celles de la nélarabine, ce qui laisse supposer une conversion rapide et importante de la nélarabine en ara-G. Après une perfusion de 1 500 mg/m² de nélarabine pendant deux heures chez des patients adultes, les valeurs plasmatiques moyennes (% CV) de C_{max} et d'ASC_{inf} de la nélarabine étaient respectivement de 13,9 µM (81 %) et 13,5 µM/h (56 %). Les valeurs plasmatiques moyennes de C_{max} et d'ASC_{inf} de l'ara-G étaient respectivement de 115 µM (16%) et 571 µM/h (30%).

La C_{max} intracellulaire de l'ara-GTP est apparue entre 3 à 25 heures, le jour 1. A cette posologie, les valeurs moyennes de C_{max} et d'ASC de l'ara-GTP étaient de 95,6 µM (139 %) et 2 214 µM/h (263 %).

Patients pédiatriques

Après perfusion de 400 ou 650 mg/m² de nélarabine pendant une heure chez 6 patients pédiatriques, les valeurs plasmatiques moyennes (% CV) de C_{max} et d'ASC_{inf} de la nélarabine, ajustées à une dose de 650 mg/m², étaient respectivement de 45,0 µM (40 %) et 38,0 µM/h (39 %). Les valeurs plasmatiques moyennes de C_{max} et d'ASC_{inf} de l'ara-G étaient respectivement de 60,1 µM (17%) et 212 µM/h (18%).

Distribution

D'après les données combinées de pharmacocinétique des études de Phase I avec administration de doses de nélarabine allant de 104 à 2 900 mg/m², la nélarabine et l'ara-G sont largement distribuées dans le corps. En ce qui concerne la nélarabine, les valeurs moyennes (% CV) de V_{ss} chez les adultes et les enfants étaient respectivement de 115 l/m² (159 %) et 89,4 l/m² (278 %). En ce qui concerne l'ara-G, les valeurs moyennes V_{ss}/F chez les adultes et les enfants étaient respectivement de 44,8 l/m² (32 %) et 32,1 l/m² (25 %).

In vitro, la nélarabine et l'ara-G sont peu liés aux protéines plasmatiques humaines (moins de 25 %), et jusqu'à 600 µM, la liaison est indépendante des concentrations de nélarabine ou d'ara-G.

Après administration de nélarabine selon un schéma posologique en une prise quotidienne ou aux jours 1, 3 et 5, aucune accumulation de nélarabine ni d'ara-G n'a été retrouvée dans le plasma.

Les concentrations intracellulaires de l'ara-GTP dans les blastes leucémiques étaient mesurables sur une longue période après administration de nélarabine. Après administration répétée de nélarabine, l'ara-GTP est accumulée au niveau intracellulaire. Après administration de nélarabine selon le schéma posologique aux jours 1, 3 et 5, les valeurs de C_{max} et d' $ASC_{(0-t)}$ étaient au jour 3 respectivement d'environ 50 % et 30 % supérieures aux valeurs de C_{max} et d' $ASC_{(0-t)}$ relevées au jour 1.

Métabolisme

La nélarabine est principalement métabolisée par O-déméthylation par l'adénosine désaminase pour former l'ara-G, lui-même transformé en guanine par hydrolyse. De plus, une partie de la nélarabine est hydrolysée pour former la méthylguanine, qui est O-déméthylée pour former la guanine. La guanine est N-désaminée pour former la xanthine, qui est ensuite oxydée pour former l'acide urique.

Élimination

La nélarabine et l'ara-G sont rapidement éliminés avec une demi-vie plasmatique respectivement de 30 minutes et 3 heures environ. Ceci a été montré chez des patients ayant une leucémie ou un lymphome réfractaires, après administration d'une dose de 1 500 mg/m² de nélarabine (adultes) ou de 650 mg/m² (enfants).

Les données combinées de pharmacocinétique des études de Phase I, à des doses de nélarabine allant de 104 à 2 900 mg/m², indiquent des valeurs de clairance (Cl) moyennes (% CV) de nélarabine chez les patients adultes et les patients pédiatriques de respectivement 138 l/h/m² (104 %) et 125 l/h/m² (214 %) au jour 1 (n = 65 patients adultes, n = 21 patients pédiatriques). Au jour 1, la clairance apparente de l'ara-G (Cl/F) est comparable entre les deux groupes (9,5 l/h/m² (35 %) chez les patients adultes et de 10,8 l/h/m² (36 %) chez les patients pédiatriques.

La nélarabine et l'ara-G sont partiellement éliminés par les reins. Chez 28 patients adultes, 24 heures après la perfusion de nélarabine à J1, l'excrétion urinaire moyenne de la nélarabine et de l'ara-G était respectivement de 5,3 % et 23,2 % de la dose administrée. Chez 21 patients adultes, les valeurs moyennes de la clairance rénale étaient de 9,0 l/h/m² (151 %) pour la nélarabine et de 2,6 l/h/m² (83 %) pour l'ara-G.

Le temps de présence de l'ara-GTP au niveau intracellulaire étant prolongé, sa demi-vie d'élimination n'a pas pu être évaluée avec précision.

Enfants

Les données de pharmacologie clinique sont limitées chez les patients âgés de moins de 4 ans.

A des doses de nélarabine de 104 à 2 900 mg/m², les données combinées de pharmacocinétique des études de Phase I indiquent des valeurs de clairance (Cl) et de V_{ss} de la nélarabine et de l'ara-G comparables entre les deux groupes. Des données supplémentaires sur la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G dans la population pédiatrique sont fournies dans les autres sous-rubriques.

Sexe

Le sexe n'a pas d'effet sur la pharmacocinétique de la nélarabine ni de l'ara-G. A posologie équivalente, les valeurs intracellulaires de C_{max} et d' $ASC_{(0-t)}$ de l'ara-GTP étaient 2 à 3 fois plus importantes chez les patients adultes de sexe féminin que chez les patients adultes de sexe masculin.

Groupe ethnique

L'impact du groupe ethnique sur la pharmacocinétique de la nélarabine ou de l'ara-G n'a pas été spécifiquement étudié. Une analyse croisée de pharmacocinétique/pharmacodynamie a montré que l'ethnie n'influe apparemment pas sur la pharmacocinétique de la nélarabine, de l'ara-G ou de l'ara-GTP intracellulaire.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patients insuffisants rénaux ou hémodialysés. La nélarabine est faiblement éliminée par les reins (5 à 10 % de la dose administrée). L'ara-G est davantage éliminée par les reins (20 à 30% de la dose de nélarabine administrée). Dans les études cliniques, les adultes et les enfants ont été répartis dans 3 groupes selon le degré d'insuffisance rénale : fonction rénale normale avec Cl_{cr} supérieure à 80 ml/min (n = 56), insuffisance rénale légère avec Cl_{cr} de 50 à 80 ml/min (n = 12) et insuffisance rénale modérée avec Cl_{cr} inférieure à 50 ml/min (n = 2). La clairance apparente moyenne (Cl/F) de l'ara-G était inférieure d'environ 7 % chez les patients ayant une insuffisance rénale légère par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale (cf. Posologie et mode d'administration). Il n'existe pas de données disponibles permettant d'établir une recommandation posologique chez les patients dont la Cl_{cr} est inférieure à 50 ml/min.

Sujets âgés

L'âge n'influe pas sur la pharmacocinétique de la nélarabine ni de l'ara-G. Une diminution de la fonction rénale, plus fréquente chez le sujet âgé, peut diminuer la clairance de l'ara-G (cf. Posologie et mode d'administration).

Données de sécurité précliniques :

Bien que non observés dans les études cliniques, des effets indésirables ont été constatés chez l'animal à des taux d'exposition similaires aux taux d'exposition en clinique et sont donc potentiellement transposables à la pratique clinique : la nélarabine a entraîné des modifications histopathologiques au niveau de la formation de vacuoles du système nerveux central (substance blanche) et des modifications dégénératives au niveau du cerveau, du cervelet et de la moelle épinière des singes après administration quotidienne de nélarabine pendant 23 jours, à des doses inférieures aux doses thérapeutiques chez l'Homme. La nélarabine a montré une cytotoxicité *in vitro* sur les monocytes et les macrophages.

Carcinogénicité

Aucun essai de carcinogénicité n'a été réalisé avec la nélarabine.

Mutagénicité

La nélarabine s'est révélée mutagène au niveau des cellules de lymphomes L5178Y/TK de la souris, avec et sans activation métabolique.

Toxicité de la reproduction

Par rapport aux contrôles, la nélarabine a entraîné une incidence accrue de malformations foetales, d'anomalies et de modifications chez les lapins recevant des doses égales à environ 24% de la dose pour un adulte, déterminée en mg/m^2 , pendant la période d'organogenèse. Des fentes palatines ont été observées chez les lapins recevant une dose d'environ 2 fois la dose pour un adulte, l'absence de pouces a été observée chez les lapins recevant une dose égale à environ 79% de la dose pour un adulte tandis que l'absence de vésicule biliaire, des lobes pulmonaires accessoires, des segments du sternum surnuméraires ou fusionnés, un retard de l'ossification ont été observés à toutes les doses. La prise de poids de la mère et du fœtus était plus faible chez les lapins recevant une dose d'environ 2 fois celle administrée chez l'Homme adulte.

Fertilité

Aucune étude destinée à évaluer les effets de la nélarabine sur la fertilité n'a été réalisée chez l'animal. Cependant, aucun effet indésirable n'a été observé au niveau des testicules ou des ovaires

des singes recevant de la nélarabine par voie intraveineuse à des doses égales à environ 32 % de la dose administrée à l'Homme adulte, déterminée en mg/m² pendant 30 jours consécutifs.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES :

Durée de conservation :

2 ans.

Après ouverture, Atriance® est stable 8 heures à une température ne dépassant pas 30°C.

Précautions particulières de conservation :

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation

Nature et contenu du flacon :

Flacons de verre transparents (type I) avec un bouchon en caoutchouc ne contenant pas de latex, scellé par un film détachable en aluminium.

Un flacon contient 50ml. Atriance® est conditionné par boîte de 6 flacons.

Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation :

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anti-cancéreux doivent être adoptées, c'est-à-dire :

- Formation du personnel pour la manipulation et le transfert de la solution.
- Pas de manipulation du médicament par des employées enceintes.
- Lors de la manipulation/du transfert du médicament, le personnel doit porter des vêtements protecteurs y compris un masque, des lunettes protectrices et des gants.
- Tout le matériel utilisé pour l'administration et le nettoyage, dont les gants, doit être placé dans des sacs destinés aux déchets à haut risque et être incinérés à température élevée. Les déchets liquides peuvent être évacués dans les canalisations d'eau en lavant à grande eau.
- En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer abondamment avec de l'eau.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

PRÉSENTATION ET NUMÉRO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

Atriance® 5 mg/ml : AMM : EU/1/07/403/001- Code CIP : 571 348-9 (2007)

Boîte de 6 flacons de 50 ml (verre).

Mis sur le marché en 2007

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE :

Liste I

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :

Glaxo Group Limited
Berkeley Avenue
Greenford
Middlesex UB6 0NN
Royaume-Uni

REPRÉSENTANT LOCAL :

Laboratoire GlaxoSmithKline
100, route de Versailles
78163 Marly-le-Roi Cedex
Tél. : 01.39.17.80.00
Information Médicale : Tél. : 01.39.17.84.44 - Fax : 01.39.17.84.45

DATE D'APPROBATION:

Août 2007
Version n° ATR01C1_07