

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

Pr **ATRIANCE**^{MD}

Nélarabine pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse, 5 mg/mL

Agent antinéoplasique

Sandoz Canada inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date d'approbation initiale :
30 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 269418

ATRIANCE est une marque déposée.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	[01-2021]
---	-----------

TABLE DES MATIÈRES

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

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes	9
7.1.2 Allaitement.....	10
7.1.3 Enfants	10
7.1.4 Personnes âgées	10
8 EFFETS INDÉSIRABLES	10
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	10
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants.....	16
8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	18
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	19

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1	Interactions médicamenteuses graves	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
10.1	Mode d'action.....	21
10.2	Pharmacocinétique.....	21
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	24
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	24
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		25
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	25
14	ESSAIS CLINIQUES.....	25
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	25
14.2	Résultats de l'étude	27
15	MICROBIOLOGIE.....	29
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	29
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....		32

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ATRIANCE^{MD} (nélarabine) est indiqué pour le traitement de patients atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T n'ayant pas répondu à au moins deux chimiothérapies ou ayant eu une rechute après au moins deux chimiothérapies.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ATRIANCE dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#) et [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les essais cliniques sur ATRIANCE ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse est différente dans ce groupe d'âge. Selon une analyse exploratoire, les patients plus âgés, particulièrement les patients de 65 ans et plus, présenteraient davantage d'effets indésirables de nature neurologique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

ATRIANCE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au produit, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

ATRIANCE (nélarabine) pour injection doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'utilisation d'agents chimiothérapeutiques anticancéreux. Ce produit doit être injecté par voie intraveineuse seulement.

Effets neurologiques sévères :

Ces effets comprennent les suivants :

- Altération de l'état mental, y compris une somnolence sévère
- Effets sur le système nerveux central (SNC) tels que convulsions et nécrose de la moelle épinière. Les patients qui présentent une maladie du SNC préexistante ou qui ont déjà reçu ou qui reçoivent en concomitance une chimiothérapie intrathécale (y compris par le méthotrexate), ou ceux qui ont déjà subi une irradiation craniospinale, peuvent courir un risque accru d'effets indésirables d'ordre neurologique plus sévères (grade 3 ou plus) (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 4 POSOLOGIE et ADMINISTRATION](#), et [9 INTERACTIONS](#))

[MÉDICAMENTEUSES](#)).

- Neuropathie périphérique comprenant l'engourdissement, la paresthésie, la faiblesse motrice, la paralysie, la démyélination craniospinale et des neuropathies périphériques ascendantes s'apparentant au syndrome de Guillain-Barré.

Certains de ces effets neurologiques indésirables sont irréversibles et mortels.

On doit cesser le traitement par ATRIANCE au premier signe d'effets neurologiques de grade 2 ou plus selon les critères communs de toxicité du NCI (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Il est fortement recommandé de surveiller de près le patient pour déceler tout effet neurologique éventuel.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il faut prendre les mesures adéquates (comme l'hydratation, l'alcalinisation de l'urine et une prophylaxie à l'aide de l'allopurinol) afin de prévenir l'hyperuricémie associée au syndrome de lyse tumorale.

Des mesures de soutien (p. ex., antiémétiques) et un traitement médical (p. ex., antibiotiques, transfusions de sang et de plaquettes) sont recommandés lorsque l'état clinique du patient l'exige.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Adultes : La posologie d'ATRIANCE recommandée pour les adultes est de 1 500 mg/m²/jour en perfusion intraveineuse de 2 heures aux jours 1, 3 et 5, tous les 21 jours.

Enfants : La dose recommandée chez les enfants de 15 ans et moins est de 650 mg/m²/jour administrée par voie intraveineuse durant 1 heure pendant les jours 1 à 5, tous les 21 jours.

Le schéma posologique optimal pour les patients âgés de 16 à 21 ans n'a pas été établi.

La durée recommandée du traitement n'est pas clairement établie. Dans les essais cliniques, on poursuivait généralement le traitement jusqu'à ce que l'on observe des signes d'évolution de la maladie ou un degré de toxicité inacceptable chez le patient ou encore jusqu'à ce que le patient puisse recevoir une greffe de moelle osseuse ou ne tire plus aucun bienfait du traitement.

Le schéma optimal d'administration concomitante de la nélarabine et d'une thérapie intrathécale et/ou d'irradiation craniospinale n'a fait l'objet d'aucune évaluation, c'est pourquoi ce schéma n'est pas recommandé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#); et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

ATRIANCE n'a pas été étudié chez des patients présentant une atteinte hépatique ou rénale. Aucune modification de la dose n'est recommandée en présence d'une clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) ≥ 50 mL/min. On ne dispose pas de données suffisantes pour formuler des recommandations

posologiques dans le cas d'une $Cl_{Cr} < 50$ mL/min (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et état pathologiques particuliers, Insuffisance rénale](#)).

Le traitement par ATRIANCE (nélarabine) doit être cessé au premier signe d'effets neurologiques de grade 2 ou plus selon les critères communs de toxicité du NCI. Il pourra être nécessaire de retarder l'administration du cycle de traitement suivant en présence d'autres effets toxiques, notamment de nature hématologique (voir [3 Encadré « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#), et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

4.3 Administration

La nélarabine pour injection est administrée sans dilution préalable.

La nélarabine pour injection reste stable pendant un maximum de 8 heures dans les sacs pour perfusion en polychlorure de vinyle (PVC) et les contenants de verre à une température ne dépassant pas 30°C.

La solution ATRIANCE doit être inspectée visuellement avant l'usage. Ne pas utiliser la solution si elle est floue, décolorée, présente des particules ou une fuite.

5 SURDOSAGE

Il n'y a pas d'antidote connu pour contrer un surdosage d'ATRIANCE (nélarabine). Un surdosage causerait probablement des effets neurotoxiques sévères (dont la paralysie et le coma), une myélosuppression et dans certains cas la mort. En cas de surdosage, il convient de prodiguer les soins de soutien conformément aux bonnes pratiques cliniques.

Dans les essais cliniques, la nélarabine a été administrée chez un enfant à des doses atteignant 75 mg/kg (environ 2 250 mg/m²) par jour durant 5 jours et, chez 5 patients adultes, à des doses atteignant 60 mg/kg (environ 2 400 mg/m²) par jour durant 5 jours.

La nélarabine a été administrée à 2 patients adultes participant à des essais cliniques à des doses s'élevant à 2 900 mg/m² aux jours 1, 3 et 5 du cycle de traitement. À la dose de 2 200 mg/m² donnée aux jours 1, 3 et 5 tous les 21 jours, 2 patients ont présenté une neuropathie sensitive ascendante significative de grade 3. Les résultats d'IRM de ces 2 patients ont révélé une démyélinisation dans la colonne cervicale.

Comme les stratégies de prise en charge du surdosage évoluent sans cesse, il est conseillé de contacter un centre antipoison en cas de surdose d'un médicament quel qu'il soit, afin d'obtenir les plus récentes recommandations en vigueur.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	---	----------------------------

Solution pour perfusion intraveineuse	nélarabine 5 mg/mL pour injection	Chlorure de sodium, eau pour injection, USP. Il est possible qu'on ait ajouté de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium afin d'équilibrer le pH
---------------------------------------	-----------------------------------	--

ATRIANCE (nélarabine) pour injection est une solution incolore limpide qui contient 5 mg de nélarabine et 4,5 mg de chlorure de sodium par mL d'eau pour injection, USP. Il est possible qu'on ait ajouté de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium afin d'équilibrer le pH. Le pH de la solution varie entre 5,0 et 7,0.

ATRIANCE pour injection est présenté dans un flacon de verre transparent de type I à usage unique muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyle (sans latex) gris et d'un capuchon d'aluminium rouge, renfermant 250 mg de nélarabine dans 50 mL d'eau pour injection, USP.

Offert en boîtes de 1 flacon.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Les patients recevant ATRIANCE doivent être hydratés par voie intraveineuse selon la pratique médicale établie pour le traitement de l'hyperuricémie chez les patients prédisposés à un syndrome de lyse tumorale. On doit envisager d'administrer de l'allopurinol aux patients qui risquent de présenter une hyperuricémie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

L'administration de vaccins constitués d'organismes vivants aux patients immunodéprimés est à proscrire.

Cancérogène et mutagène

Aucune étude n'a été menée sur la cancérogénicité de la nélarabine, mais on sait néanmoins qu'elle est génotoxique pour les cellules de mammifères (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Cardiovasculaire

L'effet de la nélarabine sur l'allongement de l'intervalle QT n'a pas été étudié.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets de la nélarabine sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Les patients qui manifestent de la somnolence, des étourdissements, des troubles neurologiques ou tout autre effet indésirable pouvant avoir une influence sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines de manière sécuritaire doivent éviter de s'adonner à de telles activités tant que ces effets indésirables persistent (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#), [9.3 Interactions médicament-comportement](#)).

Hématologique

La leucopénie, la thrombocytopénie, l'anémie (y compris de grades 3 et 4) et la neutropénie, y compris la neutropénie fébrile (de grade 3 ou 4), ont été associées au traitement par la nélarabine. La formule sanguine complète, avec numération plaquettaire, doit être surveillée régulièrement (voir [8 EFFETS](#)

[INDÉSIRABLES](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Hépatobiliaire : Des cas d'insuffisance hépatique aiguë (y compris l'hépatite toxique mortelle) ont été signalés après la commercialisation du produit, bien que le lien de causalité entre le médicament et cet effet n'ait pas été établi.

Patients présentant une atteinte hépatique : L'influence d'une atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de la nélarabine n'a pas été évaluée. Étant donné que le risque d'effets indésirables causés par ce médicament peut être plus élevé chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère, on doit surveiller ces patients de près afin de déceler d'éventuels effets toxiques lorsqu'ils sont traités par ATRIANCE.

Musculo-squelettique

La nélarabine est associée à des cas de rhabdomyolyse et à une hausse de la créatine phosphokinase. On doit envisager de mettre fin au traitement par la nélarabine si l'on soupçonne que ces effets sont liés à l'emploi du médicament.

Neurologique

Les effets neurotoxiques constituent la toxicité limitant la dose de la nélarabine. On doit surveiller de près les patients sous traitement par ATRIANCE afin de détecter tout signe ou symptôme de neurotoxicité.

Certains de ces effets neurologiques indésirables sont irréversibles et mortels.

On doit cesser le traitement par ATRIANCE au premier signe d'effets neurologiques de grade 2 ou plus selon les critères communs de toxicité du NCI (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [4.2 Dose recommandée et modification posologique](#)).

Il est fortement recommandé de surveiller de près le patient pour déceler tout effet neurologique éventuel.

Les patients ayant reçu ou recevant en concomitance une chimiothérapie intrathécale ou ceux qui ont déjà subi une irradiation craniospinale peuvent courir un risque accru d'effets indésirables d'ordre neurologique (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). On a reçu des rapports de cas faisant état de manifestations neurologiques mortelles à la suite de l'administration concomitante d'une chimiothérapie intrathécale et de nélarabine par voie intraveineuse (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Le schéma optimal d'administration concomitante de la nélarabine et d'une thérapie intrathécale et/ou d'irradiation craniospinale n'a fait l'objet d'aucune évaluation, c'est pourquoi ce schéma n'est pas recommandé. Les patients souffrant d'une maladie du SNC au début du traitement pourraient être plus prédisposés à présenter des effets neurologiques plus sévères (grade ≥ 3).

Les signes et symptômes neurotoxiques couramment associés à la nélarabine comprennent les suivants : somnolence, confusion, altération de la conscience, convulsions, ataxie, paresthésie et hypoesthésie. La neurotoxicité sévère peut se manifester par le coma, l'état de mal épileptique, la myélopathie, la démyélinisation craniospinale ou la neuropathie ascendante s'apparentant au syndrome de Guillain-Barré (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Rénal

Patients présentant une atteinte rénale : La nélarabine n'a pas été étudiée chez les personnes présentant une atteinte rénale. La nélarabine et l'ara-G sont partiellement excrétées par voie rénale. Étant donné que le risque d'effets indésirables causés par ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est réduite (clairance de la créatinine < 50 mL/min), on doit surveiller ces patients de près afin de déceler d'éventuels effets toxiques lorsqu'ils sont traités par ATRIANCE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Les effets de la nélarabine sur la fertilité humaine sont inconnus (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

- **Risque tératogène**

Femmes aptes à procréer : On doit informer les femmes aptes à procréer (c'est-à-dire les femmes qui ont leurs règles ou qui sont physiologiquement aptes à concevoir) d'éviter de devenir enceintes pendant le traitement par ATRIANCE.

Il faut les aviser d'utiliser une méthode de contraception très efficace pendant le traitement par ATRIANCE, c'est-à-dire une méthode associée à un taux d'échec faible (moins de 1 % par année) lorsqu'elle est utilisée systématiquement et correctement, seule ou en association avec une autre.

Il n'existe pas de données cliniques sur les interactions médicament-médicament entre ATRIANCE et les contraceptifs hormonaux. L'effet d'ATRIANCE sur ces derniers est inconnu.

Hommes : Les hommes sexuellement actifs doivent recourir à une méthode de contraception très efficace durant le traitement par ATRIANCE.

Les hommes dont la partenaire est apte à procréer, enceinte ou soupçonnée de l'être doivent utiliser des condoms durant leur traitement par ATRIANCE et au cours des 3 mois suivant celui-ci.

Il faut conseiller aux hommes de dire à leurs partenaires sexuelles qu'ils prennent ATRIANCE et de les informer des risques graves éventuels pour le fœtus si une grossesse survenait pendant le traitement par ATRIANCE (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Lorsqu'il est administré à une femme enceinte, ATRIANCE peut porter atteinte au fœtus. Il n'existe toutefois pas d'études portant sur l'emploi d'ATRIANCE chez la femme enceinte. Des études chez l'animal ont révélé des taux accrus de malformations fœtales et d'anomalies suivant l'administration de la nélarabine durant la grossesse comparativement aux témoins qui n'avaient pas reçu le médicament (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). Une grossesse qui s'est soldée par la mort du fœtus a été rapportée au cours d'un essai clinique. La relation de cause à effet n'a pu être établie, étant donné que la patiente recevait de nombreux autres agents chimiothérapeutiques qui auraient pu contribuer à la mort du fœtus.

Si ATRIANCE est administré à une femme enceinte ou si une patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, elle doit être informée qu'il y a un risque pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

La nélarabine est un promédicament de la 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ara-G), un analogue de la désoxyguanosine (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). On ignore si la nélarabine ou l'ara-G sont excrétées dans le lait maternel humain. Comme de nombreux médicaments le sont et étant donné le risque pour les nourrissons d'effets indésirables graves associés à ATRIANCE, il est recommandé de cesser l'allaitement pendant le traitement par ATRIANCE.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Lors d'une étude de phase III à laquelle ont pris part 685 patients âgés de < 16 ans et atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (LLA-T) ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T (LLB-T) nouvellement diagnostiqués, le profil d'innocuité observé était conforme à celui ayant été relevé au cours des études de phase I et de phase II. Voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#).

Le profil pharmacologique de la nélarabine n'a pas été étudié chez les enfants âgés de moins de 4 ans.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les essais cliniques sur ATRIANCE ne comptaient pas suffisamment de patients âgés de 65 ans et plus pour que l'on puisse déterminer si la réponse est différente dans ce groupe d'âge. Selon une analyse exploratoire, les patients plus âgés, particulièrement les patients de 65 ans et plus, présenteraient davantage d'effets indésirables de nature neurologique.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

LLA-T et LLB-T récidivants ou réfractaires

Adultes : ATRIANCE (nélarabine) a été étudié chez 459 patients participant à des essais cliniques de phase I et de phase II. Le profil d'innocuité pour la posologie recommandée chez les adultes est basé sur les données de 103 patients traités selon les doses et le schéma posologique recommandés dans le cadre de l'étude CALGB19801 et d'une étude portant sur la leucémie lymphocytaire chronique (PGAA2003).

Chez les adultes, les effets indésirables les plus fréquents, quelle qu'en soit la cause, ont été les suivants : fatigue, troubles gastro-intestinaux (nausées, diarrhée, vomissements et constipation), troubles hématologiques (anémie sévère, leucopénie, neutropénie et thrombocytopenie), symptômes respiratoires (toux et dyspnée), troubles du système nerveux (sommolence et étourdissements) et

pyrexie.

Les effets indésirables les plus fréquents par système/organe, quelle qu'en soit la cause, y compris les effets sévères ou menaçant le pronostic vital (grade 3 ou 4 selon les critères communs de toxicité du NCI) et les effets mortels (grade 5), sont présentés au tableau 4 dans le cas des enfants et au tableau 2 dans le cas des adultes.

Tableau 2 Effets indésirables le plus fréquemment signalés (fréquence globale ≥ 5 %) quelle qu'en soit la cause chez des ADULTES ayant reçu ATRIANCE à raison de 1 500 mg/m² par voie intraveineuse sur 2 heures aux jours 1, 3 et 5, tous les 21 jours

Système/organe Terme recommandé	Pourcentage de patients; n = 103		
	Degré de toxicité		
	Grade 3 %	Grade 4+ %	Tous grades confondus %
Troubles du système sanguin et lymphatique			
Anémie	20	14	99
Thrombocytopénie	37	22	86
Neutropénie	14	49	81
Neutropénie fébrile	9	1	12
Troubles cardiaques			
Tachycardie sinusale	1	0	8
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	0	0	41
Diarrhée	1	0	22
Vomissements	1	0	22
Constipation	1	0	21
Douleur abdominale	1	0	9
Stomatite	1	0	8
Distension abdominale	0	0	6
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Fatigue	10	2	50

Système/organe Terme recommandé	Pourcentage de patients; n = 103		
	Degré de toxicité		
	Grade 3 %	Grade 4+ %	Tous grades confondus %
Pyrexie	5	0	23
Asthénie	0	1	17
Œdème périphérique	0	0	15
Œdème	0	0	11
Douleur	3	0	11
Frissons	0	0	8
Démarche anormale	0	0	6
Douleur thoracique	0	0	5
Douleur thoracique non cardiaque	0	1	5
Infections			
Infection	2	1	9
Pneumonie	4	1	8
Troubles hépatobiliaires			
Hausse de l'AST	1	1	6
Hausse de la bilirubine dans le sang	2	0	3
Troubles du métabolisme et de la nutrition			
Anorexie	0	0	9
Déshydratation	3	1	7
Hyperglycémie	1	0	6
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif			
Myalgie	1	0	13
Arthralgie	1	0	9
Dorsalgie	0	0	8

Système/organe Terme recommandé	Pourcentage de patients; n = 103		
	Degré de toxicité		
	Grade 3 %	Grade 4+ %	Tous grades confondus %
Faiblesse musculaire	5	0	8
Douleurs aux membres	1	0	7
Troubles du système nerveux (voir le tableau 3)			
Troubles psychiatriques			
État de confusion	2	0	8
Insomnie	0	0	7
Dépression	1	0	6
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Toux	0	0	25
Dyspnée	4	2	20
Épanchement pleural	5	1	10
Épistaxis	0	0	8
Dyspnée d'effort	0	0	7
Respiration sifflante	0	0	5
Troubles vasculaires			
Pétéchies	2	0	12
Hypotension	1	1	8

Grade 4+ = grade 4 et grade 5

Cinq (5) décès ont été recensés : un cas d'hypotension (n = 1), un cas d'arrêt respiratoire (n = 1), un cas d'épanchement pleural/pneumothorax (n = 1), un cas de pneumonie (n = 1) et un cas d'hémorragie cérébrale/coma/leucoencéphalopathie (n = 1). Le cas d'hémorragie cérébrale/coma/leucoencéphalopathie serait lié au traitement par ATRIANCE. Les autres événements mortels n'étaient pas associés au traitement par ATRIANCE.

Autres effets indésirables : Une vision trouble a aussi été signalée chez 4 % des patients adultes. Parmi la population de patients adultes, il y a eu un seul rapport de biopsie confirmant la présence d'une

leucoencéphalopathie multifocale progressive. Une cécité unilatérale a été signalée chez 1 % des patients adultes. Une diminution de l'acuité visuelle et des troubles de la vision ont été rapportés chez 2 % et 1 %, respectivement, des patients adultes. Des hausses de l'ALT de grades 3, 4 et 5 ont été signalées chez 1 % des adultes. Des hallucinations ont été signalées chez 1 % des patients adultes. En plus des données sur l'innocuité provenant des essais cliniques déterminants, le syndrome de lyse tumorale a été observé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités](#)). Des infections (incluant, sans s'y limiter : sepsis, bactériémie, pneumonie et infection fongique) ont été signalées chez des adultes et des enfants ayant pris part aux essais cliniques. On signale que le traitement par la nélarabine a causé des infections opportunistes parfois mortelles.

Effets indésirables neurologiques : Des effets sur le système nerveux, qu'ils soient ou non liés au médicament, ont été signalés chez 64 % des patients participant aux études de phase I et de phase II.

La plupart des patients ayant participé aux études cliniques sur ATRIANCE ne présentaient pas de signes neurologiques apparents associés à leur maladie au moment de la mise en route du traitement par ATRIANCE. Toutefois, dans une étude exploratoire réalisée auprès de 459 patients traités par la nélarabine administrée à des doses et selon des schémas variables, la présence d'une atteinte maligne du système nerveux central au début du traitement a été associée à un risque accru (rapport de cotes de 3,35 dans l'analyse de régression, $p = 0,0002$) de neurotoxicité de grade ≥ 3 durant le traitement.

Adultes : Les effets indésirables d'ordre neurologique les plus fréquents chez les adultes, quelle qu'en soit la cause, figurent au tableau 3 par grade de toxicité (critères communs de toxicité du NCI).

Tableau 3 Effets indésirables neurologiques (≥ 1 %) quelle qu'en soit la cause chez des ADULTES ayant reçu ATRIANCE à raison de 1 500 mg/m² par voie intraveineuse durant 2 heures aux jours 1, 3 et 5, tous les 21 jours

Système/organe Terme recommandé	Pourcentage de patients; n =103				
	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %
Somnolence	20	3	0	0	23
Étourdissements	14	8	0	0	21
Troubles neurologiques périphériques, quels qu'ils soient	8	12	2	0	21
Neuropathie	0	4	0	0	4
Neuropathie périphérique	2	2	1	0	5
Neuropathie motrice périphérique	3	3	1	0	7
Neuropathie sensitive périphérique	7	6	0	0	13

Tableau 3 Effets indésirables neurologiques (≥ 1 %) quelle qu'en soit la cause chez des ADULTES ayant reçu ATRIANCE à raison de 1 500 mg/m² par voie intraveineuse durant 2 heures aux jours 1, 3 et 5, tous les 21 jours

Système/organe Terme recommandé	Pourcentage de patients; n =103				
	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4 %	Tous grades confondus %
Hypoesthésie	5	10	2	0	17
Céphalée	11	3	1	0	15
Paresthésie	11	4	0	0	15
Ataxie	1	6	2	0	9
Niveau de conscience altéré	4	1	0	1	6
Tremblements	2	3	0	0	5
Amnésie	2	1	0	0	3
Dysgueusie	2	1	0	0	3
Trouble de l'équilibre	1	1	0	0	2
Perte sensorielle	0	2	0	0	2
Un (1) patient est mort par suite d'une hémorragie cérébrale/coma/leucoencéphalopathie. Cet effet serait lié au traitement par ATRIANCE.					

La plupart des effets sur le système nerveux qui sont survenus chez les patients adultes ont été de grade 1 ou 2. Les autres effets de grade 3 relevés parmi cette population, quelle qu'en soit la cause, ont été l'aphasie, les convulsions, l'hémiplégie et la perte de conscience, signalées dans chaque cas chez un patient (1 %). Les autres effets de grade 4, quelle qu'en soit la cause, ont été l'hémorragie cérébrale, le coma, l'hémorragie intracrânienne, la leucoencéphalopathie et l'encéphalopathie métabolique, chacune ayant été rapportée chez un patient (1 %).

Les autres effets indésirables d'ordre neurologique de grade 1, 2 ou inconnu, signalés chez les adultes, quelle qu'en soit la cause, ont été une anomalie de la coordination, la sensation de brûlure, le trouble de l'attention, la dysarthrie, l'hyporéflexie, la douleur neuropathique, le nystagmus, la paralysie du nerf péronier, la sciatique, le trouble sensoriel, la céphalée due à la sinusite et le trouble de la parole, chacun ayant été rapporté chez un patient (1 %).

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques – enfants

LLA-T et LLB-T récidivants ou réfractaires

Enfants : Dans le cas des enfants, le profil d'innocuité se fonde sur les données relatives à 84 patients traités selon les doses et le schéma posologique recommandés dans le cadre de l'étude COGP9673. Les effets indésirables les plus fréquents chez les enfants, quelle qu'en soit la cause, ont été les troubles hématologiques (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie). Parmi les effets indésirables non hématologiques observés chez les enfants, les plus fréquents ont été les céphalées, une hausse du taux de transaminases, une baisse du potassium et de l'albumine dans le sang, une augmentation du taux sanguin de bilirubine et les vomissements.

Tableau 4 Effets indésirables le plus fréquemment signalés (fréquence globale $\geq 5\%$) quelle qu'en soit la cause chez des ENFANTS ayant reçu ATRIANCE à raison de 650 mg/m² par voie intraveineuse pendant 1 heure par jour, durant 5 jours consécutifs, tous les 21 jours

Système/organe Terme recommandé	Pourcentage de patients : 650 mg/m ² ; n = 84		
	Degré de toxicité		
	Grade 3 %	Grade 4+ %	Tous grades confondus %
Troubles du système sanguin et lymphatique			
Anémie	45	10	95
Neutropénie	17	62	94
Thrombocytopénie	27	32	88
Leucopénie	14	7	38
Troubles hépatobiliaires			
Hausse du taux de transaminases	4	0	12
Baisse du taux d'albumine sanguin	5	1	10
Hausse du taux de bilirubine sanguin	7	2	10
Métabolisme/épreuves de laboratoire			
Baisse du taux de potassium sanguin	4	2	11
Baisse du taux de calcium sanguin	1	1	8
Hausse du taux de créatinine sanguin	0	0	6
Baisse du taux de glycémie	4	0	6

Baisse du taux de magnésium sanguin	2	0	6
Troubles du système nerveux (voir le tableau 5)			
Troubles gastro-intestinaux			
Vomissements	0	0	10
Troubles généraux et anomalies au point d'administration			
Asthénie	1	0	6
Infections et infestations			
Infection	2	1	5

Grade 4+ = grade 4 et grade 5

Trois (3) décès ont été recensés : un cas de neutropénie et pyrexie ($n = 1$), un cas d'état de mal épileptique et convulsions ($n = 1$) et un cas de pneumonie fongique ($n = 1$). Le cas d'état de mal épileptique et convulsions serait lié au traitement par ATRIANCE. Les autres événements mortels n'étaient pas associés au traitement par ATRIANCE.

Effets indésirables neurologiques

Enfants : Les effets indésirables d'ordre neurologique les plus fréquents chez les enfants, quelle qu'en soit la cause, figurent au Tableau par grade de toxicité (critères communs de toxicité du NCI).

Tableau 5 Effets indésirables neurologiques ($\geq 1\%$) quelle qu'en soit la cause chez des ENFANTS ayant reçu ATRIANCE à raison de 650 mg/m² par voie intraveineuse pendant 1 heure par jour durant 5 jours consécutifs, tous les 21 jours

Troubles du système nerveux central Terme recommandé	Pourcentage de patients; $n = 84$				
	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4+ %	Tous grades confondus %
Céphalée	8	2	4	2	17
Troubles neurologiques périphériques, quels qu'ils soient	1	4	7	0	12
Neuropathie périphérique	0	4	2	0	6
Neuropathie motrice périphérique	1	0	2	0	4
Neuropathie sensitive périphérique	0	0	6	0	6
Somnolence	1	4	1	1	7
Hypoesthésie	1	1	4	0	6
Crises convulsives	0	0	0	6	6

Tableau 5 Effets indésirables neurologiques ($\geq 1\%$) quelle qu'en soit la cause chez des ENFANTS ayant reçu ATRIANCE à raison de 650 mg/m² par voie intraveineuse pendant 1 heure par jour durant 5 jours consécutifs, tous les 21 jours

Troubles du système nerveux central Terme recommandé	Pourcentage de patients; n = 84				
	Grade 1 %	Grade 2 %	Grade 3 %	Grade 4+ %	Tous grades confondus %
Convulsions	0	0	0	3	4
Crise tonico-clonique	0	0	0	1	1
État de mal épileptique	0	0	0	1	1
Dysfonctionnement moteur	1	1	1	0	4
Trouble du système nerveux	1	2	0	0	4
Paresthésie	0	2	1	0	4
Tremblements	1	2	0	0	4
Ataxie	1	0	1	0	2

Grade 4+ = grade 4 et grade 5

L'état de mal épileptique a été mortel chez un (1) patient. Cet effet serait lié au traitement par ATRIANCE.

L'autre effet de grade 3 relevé chez les enfants, quelle qu'en soit la cause, a été l'hypertonie, rapportée chez un patient (1 %). Les autres effets de grade 4+, quelle qu'en soit la cause, ont été la paralysie du 3^e nerf et la paralysie du 6^e nerf, chacune ayant été signalée chez un patient (1 %).

Les autres effets indésirables d'ordre neurologique de grade 1, 2 ou inconnu, signalés chez les enfants, quelle qu'en soit la cause, ont été la dysarthrie, l'encéphalopathie, l'hydrocéphalie, l'hyporéflexie, la léthargie, la déficience mentale, la paralysie et la perte sensorielle, chacune ayant été rapportée chez un patient (1 %).

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Autres effets neurologiques : Des cas d'effets liés à une démyélinisation et de neuropathie périphérique ascendante s'apparentant au syndrome de Guillain-Barré ont été signalés.

Données complémentaires sur l'emploi dans la LLA-T et le LLB-T nouvellement diagnostiqués

Adultes et enfants : ATRIANCE (nélarabine) a été évalué dans le cadre d'un essai clinique de phase III mené chez des patients atteints de LLA-T ou de LLB-T nouvellement diagnostiqués.

Au cours de cette étude clinique de phase III réalisée auprès de patients âgés de 1 à 30 ans (N = 825) et atteints de LLA-T ou de LLB-T nouvellement diagnostiqués, un traitement par le schéma Berlin-Frankfurt-Münster renforcé (BFMr) avec ou sans nélarabine a été administré aux patients. Le profil d'innocuité observé dans les groupes de traitement était conforme au profil d'innocuité connu des médicaments individuels composant le schéma. L'ajout de nélarabine au schéma de chimiothérapie BFMr n'a pas modifié de façon notable le profil d'innocuité du schéma de chimiothérapie BFMr, et ce, dans l'ensemble de la population à l'étude (patients atteints de LLA-T ou de LLB-T).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Au cours de l'utilisation postcommercialisation de la nélarabine à l'échelle mondiale, les effets indésirables suivants ont été signalés. Comme il s'agit de déclarations spontanées provenant d'une population de taille indéterminée et qui sont associées à des maladies concomitantes et à des pharmacothérapies multiples, il n'est pas toujours possible d'estimer de façon fiable leur fréquence ou d'établir un rapport de causalité avec l'exposition au médicament. La décision d'inclure ces effets dans la monographie se fonde habituellement sur au moins un des facteurs suivants : (1) gravité de la manifestation, (2) fréquence de signalement, ou (3) rapport causal possible avec l'exposition au médicament.

Système nerveux : Plusieurs cas de troubles graves de la moelle épinière comme la myélopathie, l'ischémie médullaire et la myélite transverse ont été signalés. Ces événements se sont manifestés notamment par les symptômes suivants : faiblesse au niveau des jambes, engourdissement, quadriplégie, incontinence fécale et incontinence urinaire.

Des cas de leucoencéphalopathie ont été signalés.

Musculo-squelettique : Des cas de rhabdomyolyse et une hausse de la créatine phosphokinase ont été rapportés.

Hépatobiliaire : Des cas d'élévation de grades 3 et 4 des taux de transaminases et de bilirubine sont survenus dans le cadre d'essais cliniques. Des cas d'insuffisance hépatique aiguë ont été signalés (y compris l'hépatite toxique mortelle), bien que le lien de causalité entre le médicament et cet effet n'ait pas été établi.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Manifestations neurologiques mortelles à la suite de l'administration concomitante d'une chimiothérapie intrathécale et de nélarabine par voie intraveineuse (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune étude n'a spécifiquement évalué les interactions médicamenteuses de la nélarabine.

Dans une étude pharmacocinétique menée chez 13 patients adultes recevant 1 200 mg/m² de nélarabine, l'administration de fludarabine à la dose de 30 mg/m² 4 heures avant la nélarabine n'a eu

aucun effet sur les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la nélarabine et de l'ara-G ou l'accumulation intracellulaire d'ara-GTP dans les blastes leucémiques.

Les études *in vitro* sur des microsomes de foie humain semblent indiquer que la nélarabine et l'ara-G n'inhibent pas de manière significative l'activité des principales isoenzymes hépatiques du cytochrome P₄₅₀ (CYP), soit CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 et CYP3A4, à des concentrations de nélarabine et d'ara-G atteignant 100 µM.

9.3 Interactions médicament-comportement

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines

Aucune étude n'a été menée sur les effets de la nélarabine sur la capacité de conduire et de faire fonctionner des machines. Les patients qui manifestent de la somnolence, des étourdissements, des troubles neurologiques ou tout autre effet indésirable pouvant avoir une influence sur la capacité de conduire ou de faire fonctionner des machines de manière sécuritaire doivent éviter de s'adonner à de telles activités tant que ces effets indésirables persistent (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les produits apparaissant dans le tableau ci-après ont été mis en cause dans des interactions rapportées dans des exposés de cas ou des comptes rendus d'études, ou sont susceptibles de causer des interactions.

Tableau 6 Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Médicaments qui peuvent altérer l'exposition à la nélarabine			
Pentostatine	T	Des études <i>in vitro</i> ont montré que la pentostatine est un puissant inhibiteur de l'adénosine désaminase. Cette activité pourrait entraîner une diminution de la conversion du promédicament, la nélarabine, en sa fraction active, et ainsi réduire l'efficacité de la nélarabine et/ou modifier le profil d'effets indésirables de l'un ou l'autre des médicaments.	L'administration de la nélarabine en association avec des inhibiteurs de l'adénosine désaminase, comme la pentostatine, n'est pas recommandée.

Légende : T = théorique

On ne dispose pas de données cliniques portant sur les interactions médicamenteuses entre ATRIANCE et la chimiothérapie. Cependant, des rapports de cas ont fait état de manifestations neurologiques

mortelles à la suite de l'administration concomitante de nélarabine et d'une chimiothérapie intrathécale.

Dans une étude pharmacocinétique, la fludarabine administrée avant la nélarabine n'a pas eu d'effet sur les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques de la nélarabine et de l'ara-G ou de l'ara-GTP (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses](#)).

Le rôle des enzymes du cytochrome P₄₅₀ dans le métabolisme de la nélarabine n'a pas été étudié.

Il n'existe pas de données cliniques sur les interactions médicament-médicament entre ATRIANCE et les contraceptifs hormonaux. L'effet d'ATRIANCE sur ces derniers est inconnu.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La nélarabine est un promédicament de la 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ara-G), un antimétabolite, analogue de la désoxyguanosine. La nélarabine est rapidement convertie par déméthylation en ara-G par l'adénosine désaminase (ADA), puis elle est phosphorylée à l'intérieur de la cellule par la désoxyguanosine kinase et la désoxycytidine kinase pour la transformer sous forme de 5'-monophosphate. Le monophosphate subit subséquentement une conversion intracellulaire en 5'-triphosphate actif, l'ara-GTP. L'accumulation de l'ara-GTP dans les cellules leucémiques permet son intégration dans l'acide désoxyribonucléique (ADN), inhibant la synthèse de l'ADN et entraînant la mort cellulaire. D'autres mécanismes peuvent contribuer à la cytotoxicité de la nélarabine. *In vitro*, les lymphocytes T sont plus sensibles que les lymphocytes B aux effets cytotoxiques de la nélarabine.

10.2 Pharmacocinétique

Dans une analyse inter-études utilisant les données de quatre études de phase I, les paramètres pharmacocinétiques de la nélarabine et de l'ara-G ont été caractérisés chez des patients de moins de 18 ans et des patients adultes atteints d'une leucémie ou d'un lymphome réfractaire.

Absorption

La C_{max} plasmatique de l'ara-G était généralement atteinte à la fin de la perfusion de nélarabine et était habituellement supérieure à celle de la nélarabine, ce qui semble indiquer une conversion rapide et complète de la nélarabine en ara-G. Chez les patients adultes, les C_{max} plasmatiques moyennes de la nélarabine et de l'ara-G étaient respectivement de 13,9 μM et 115 μM après perfusion d'une dose de 1 500 mg/m² sur 2 heures. Les ASC moyennes de la concentration plasmatique de nélarabine et d'ara-G étaient respectivement de 13,5 μM.h et 571 μM.h, après perfusion de 1 500 mg/m². La C_{max} intracellulaire de l'ara-GTP a été atteinte après 3 à 25 heures le jour 1. Les valeurs moyennes de C_{max} et d'ASC pour l'ara-GTP intracellulaire étaient de 95,6 et 2 214 μM.h à cette dose. On ne dispose d'aucune donnée pharmacocinétique chez les enfants traités par la nélarabine à raison de 650 mg/m² une fois par jour.

Distribution

La nélarabine et l'ara-G sont largement distribuées dans tout l'organisme à des doses de nélarabine de 104 à 2 900 mg/m² selon les données pharmacocinétiques groupées obtenues chez 135 patients atteints d'une leucémie ou d'un lymphome réfractaire dans quatre études de phase I. Plus précisément, les valeurs de V_{eq} pour la nélarabine étaient de 115 L/m² et 89,4 L/m² chez les adultes et

les enfants respectivement. Pour l'ara-G, les valeurs de V_{eq}/F étaient de 44,8 L/m² et 32,1 L/m² chez les adultes et les enfants respectivement. Le volume de distribution (V_{eq}) de la nélarabine et le V_{eq}/F de l'ara-G étaient influencés par la surface corporelle, ce qui appuie l'emploi d'une posologie basée sur ce paramètre.

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

Métabolisme

La principale voie métabolique pour la nélarabine est la O-déméthylation par l'adénosine désaminase pour former l'ara-G, qui est hydrolysée en guanine. En outre, une partie de la nélarabine est hydrolysée en méthylguanine, laquelle est O-déméthylée pour former la guanine. La guanine est N-désaminée en xanthine et est ensuite oxydée pour former l'acide urique.

Élimination

Les études pharmacocinétiques réalisées chez des patients adultes atteints d'une leucémie ou d'un lymphome réfractaire ont montré que la nélarabine était rapidement éliminée du plasma, sa demi-vie étant d'environ 30 minutes. L'ara-G est éliminée du plasma plus lentement que la nélarabine, sa demi-vie étant de 2,0 et 3,2 heures respectivement chez les enfants et les adultes.

Les données pharmacocinétiques groupées des études de phase I obtenues à des doses de nélarabine allant de 104 à 2 900 mg/m² le jour 1 indiquent que les moyennes géométriques de la clairance de la nélarabine étaient de 138 L/h/m² et 125 L/h/m² respectivement chez les adultes et les enfants, le jour 1 ($n = 65$ adultes, $n = 1$ enfant). La clairance apparente de l'ara-G (Cl/F) est comparable dans les deux groupes (9,5 L/h/m² chez les adultes et 10,8 L/h/m² chez les enfants) le jour 1. La Cl/F de l'ara-G était influencée par la surface corporelle, ce qui appuie l'emploi d'une posologie basée sur ce paramètre.

La nélarabine et l'ara-G sont partiellement éliminées par les reins. L'excrétion urinaire moyenne de la nélarabine et de l'ara-G représentait respectivement 5,3 % et 23,2 % de la dose administrée chez 28 patients adultes sur la période de 24 heures suivant l'administration de la nélarabine le jour 1. La clairance rénale se chiffrait en moyenne à 16,4 L/h pour la nélarabine et à 4,9 L/h pour l'ara-G chez 21 patients adultes. La clairance (Cl/F) de l'ara-G était influencée par la clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) calculée au départ.

On n'a observé aucune accumulation de nélarabine ou d'ara-G dans le plasma après administration quotidienne ou aux deux jours (jours 1, 3 et 5) de nélarabine.

Durée de l'effet

Les concentrations d'ara-GTP intracellulaire dans les blastes leucémiques étaient quantifiables longtemps après l'administration de la nélarabine, et il n'a pas été possible d'estimer la demi-vie d'élimination avec précision. On a noté une accumulation de l'ara-GTP intracellulaire après l'administration répétée de nélarabine; chez les sujets à qui on a administré la nélarabine aux jours 1, 3 et 5, la C_{max} et l' $ASC_{(0-t)}$ au jour 3 étaient supérieures d'environ 50 % et 30 % respectivement aux valeurs notées au jour 1. On constate une variabilité importante entre les sujets dans les paramètres pharmacocinétiques de la nélarabine, de l'ara-G et de l'ara-GTP intracellulaire. L' ASC et la C_{max} de l'ara-GTP intracellulaire étaient plus élevées chez les patients qui répondaient au traitement par la nélarabine que chez ceux qui n'y répondaient pas. L'exposition à la nélarabine et à l'ara-G n'était pas associée à la réponse.

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants (< 18 ans)** : Il n'existe pas de données sur la pharmacocinétique de la nélarabine administrée à des enfants à la posologie de 650 mg/m² une fois par jour. Les données pharmacocinétiques groupées des études de phase I obtenues à des doses de nélarabine allant de 104 à 2 900 mg/m² le jour 1 indiquent que les moyennes géométriques de la clairance de la nélarabine étaient de 138 L/h/m² et 125 L/h/m² respectivement chez les adultes et les enfants, le jour 1 ($n = 65$ adultes, $n = 21$ enfants). La clairance apparente de l'ara-G (Cl/F) est comparable dans les deux groupes (9,5 L/h/m² chez les adultes et 10,8 L/h/m² chez les enfants) le jour 1.

La nélarabine et l'ara-G sont largement distribuées dans tout l'organisme. Plus précisément, les valeurs de V_{eq} pour la nélarabine étaient de 115 L/m² et 89,4 L/m² chez les adultes et les enfants, respectivement. Le volume de distribution de l'ara-G (V_{eq}/F) est de 44,8 L/m² et 32,1 L/m² chez les adultes et les enfants, respectivement.

- **Personnes âgées (≥ 65 ans)** : La pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G n'a pas fait l'objet d'études portant particulièrement sur la population âgée. L'âge n'a aucun effet sur la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G. Une fonction rénale diminuée, plus fréquente chez les personnes âgées, pourrait réduire la clairance de l'ara-G (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- **Sexe** : L'effet du sexe sur la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G n'a pas été étudié spécifiquement. Dans une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique inter-études, on n'a observé aucune différence entre les sujets de sexe masculin et ceux de sexe féminin quant à la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G; toutefois, à dose égale, la C_{max} et l'ASC_(0-t) de l'ara-GTP intracellulaire ont été en moyenne 2 à 3 fois plus élevées chez les femmes adultes que chez les hommes adultes. Dans les essais cliniques, on n'a noté aucune différence apparente entre les deux sexes quant à l'efficacité ou à l'innocuité de la nélarabine.
- **Origine ethnique** : Il n'y a pas d'étude traitant particulièrement de l'effet de la race sur la pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G. Dans une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique inter-études, on n'a observé aucun effet apparent de la race (blanche/autres) sur la pharmacocinétique de la nélarabine, de l'ara-G ou de l'ara-GTP intracellulaire.
- **Atteinte hépatique** : L'effet de l'atteinte hépatique sur la pharmacocinétique de la nélarabine n'a pas été évalué.
- **Insuffisance rénale** : La pharmacocinétique de la nélarabine et de l'ara-G n'a pas fait l'objet d'études particulières chez les patients présentant une atteinte rénale ou les personnes sous hémodialyse. La nélarabine est excrétée par les reins dans une faible mesure (5 à 10 % de la dose administrée). L'excrétion rénale de l'ara-G est quelque peu plus élevée (20 à 30 % de la dose de nélarabine administrée). Dans une analyse pharmacocinétique et pharmacodynamique inter-études portant sur un nombre limité de sujets présentant une atteinte rénale ($n = 2$ patients affichant une $Cl_{Cr} < 50$ mL/min), la clairance de la créatinine (Cl_{Cr}) calculée au départ s'est avérée un prédicteur significatif de la clairance apparente de l'ara-G (Cl/F). La clairance apparente moyenne de l'ara-G était environ 7 % moins élevée chez les patients présentant une atteinte rénale légère (Cl_{Cr} de 50 à 80 mL/min) que chez les patients ayant une fonction rénale normale (> 80 mL/min). Comme le risque d'effets indésirables

associés à ce médicament peut être plus élevé chez les patients dont la fonction rénale est déficiente ($Cl_{Cr} < 50$ mL/min), on doit surveiller étroitement la survenue d'effets toxiques chez ces patients qui reçoivent un traitement par ATRIANCE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver entre 15 et 25 °C.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

On doit user de prudence lors de la manipulation, de la préparation et de l'élimination de la nélarabine. On recommande le port de gants et de vêtements protecteurs afin de prévenir tout contact du médicament avec la peau. Les techniques aseptiques appropriées doivent être utilisées.

Il convient de consulter les lignes directrices sur les méthodes appropriées de manipulation et d'élimination des médicaments anticancéreux.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

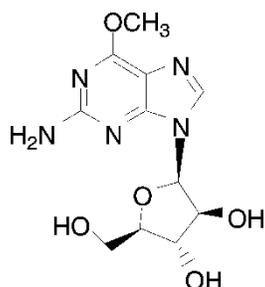
Substance pharmaceutique

Nom propre : nélarabine

Nom chimique : 2-amino-9-β-D-arabinofuranosyl-6-méthoxy-9H-purine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₁H₁₅N₅O₅ et 297,27

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La nélarabine est légèrement soluble à soluble dans l'eau et son point de fusion et de décomposition se situe entre 209° et 217 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'innocuité et l'efficacité d'ATRIANCE (nélarabine) ont été évaluées dans trois études multicentriques ouvertes commanditées par le National Cancer Institute des National Institutes of Health des États-Unis.

Étude clinique chez des enfants atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T récidivants ou réfractaires

L'innocuité et l'efficacité d'ATRIANCE chez les enfants ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique mené par le Children's Oncology Group (COG). Cette étude comprenait 151 patients sous traitement âgés de 21 ans ou moins, dont 149 étaient atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (LLA-T) ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T (LLB-T) récidivant ou réfractaire. Quarante-quatre (84) patients, dont 39 avaient reçu au moins deux traitements d'induction antérieurs, ont été traités au moyen d'ATRIANCE par voie intraveineuse à raison de 650 mg/m²/jour administré pendant une heure 5 jours consécutifs, tous les 21 jours (voir le Tableau 7). Chez les patients qui présentaient des signes ou des symptômes de neuropathie périphérique pendant le traitement, il était prévu de procéder à une évaluation pour décider s'il convenait d'arrêter le traitement par ATRIANCE.

Tableau 7 Étude clinique chez des enfants – Répartition des patients

Population de patients	N
Patients traités à raison de 650 mg/m ² /jour pendant 5 jours, tous les 21 jours	84

Patients atteints de LLA-T ou de LLB-T ayant reçu au moins deux traitements d'induction antérieurs et traités à raison de 650 mg/m ² /jour pendant 5 jours, tous les 21 jours	39
--	----

Les caractéristiques initiales des patients et de la maladie chez les 84 sujets traités par ATRIANCE à raison de 650 mg/m²/jour concordaient avec celles généralement observées chez les patients atteints de ces maladies. Les patients étaient âgés de 2,5 à 21,7 ans (moyenne globale, 11,9 ans), 52 % avaient de 3 à 12 ans et la plupart étaient de sexe masculin (74 %) et de race blanche (62 %). La majorité (77 %) des patients avaient reçu un diagnostic de LLA-T.

Étude clinique chez des adultes atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T récidivants ou réfractaires

L'innocuité et l'efficacité d'ATRIANCE chez les patients adultes ont été étudiées dans le cadre d'un essai clinique mené par le Cancer and Leukemia Group B (CALGB). Cette étude comprenait 39 patients sous traitement, parmi lesquels 28 étaient atteints d'une leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T (LLA-T) ou d'un lymphome lymphoblastique à cellules T (LLB-T) qui avait soit récidivé après au moins deux traitements d'induction antérieurs ou qui y avait été réfractaire. ATRIANCE a été administré par voie intraveineuse à raison de 1 500 mg/m² sur une période de 2 heures les jours 1, 3 et 5 de chaque cycle de 21 jours. Dix-sept patients avaient reçu un diagnostic de LLA-T et 11, de LLB-T. Les patients qui avaient reçu au moins deux traitements d'induction antérieurs étaient âgés de 16 à 65 ans (moyenne de 34 ans) et la plupart étaient des hommes (82 %) de race blanche (61 %). Les patients souffrant d'une maladie du système nerveux central (SNC) n'étaient pas admissibles. Règle générale, les patients chez qui est apparue une neuropathie périphérique de grade 2 ou plus pendant l'essai ont arrêté le traitement par ATRIANCE.

Étude clinique chez des adultes et des enfants atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T nouvellement diagnostiqués

L'efficacité et l'innocuité d'ATRIANCE, utilisé en association avec un schéma BFMr, ont été évaluées au cours d'une étude de phase III à répartition aléatoire. Des patients âgés de 1 à 30 ans et atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T nouvellement diagnostiqués ont été admis à l'étude. Au total, 825 patients ont été randomisés ou affectés à un groupe de traitement comportant ou non l'emploi d'ATRIANCE, selon une catégorisation du risque effectuée après le traitement d'induction et selon le type de maladie (LLA-T ou LLB-T). Parmi les 702 patients atteints de LLA-T, 659 ont reçu, à l'issue d'une répartition aléatoire, le schéma BFMr avec ATRIANCE (N = 323) ou sans ATRIANCE (N = 336).

Les patients du groupe traité par ATRIANCE ont reçu cet agent à raison de cycles de 5 jours de traitement à 650 mg/m²/jour en plus de la chimiothérapie de fond par le schéma BFMr; deux cycles ont été administrés durant la consolidation, un cycle, durant l'intensification retardée, et un cycle, durant chacune des trois premières phases du traitement d'entretien.

L'étude était conçue pour évaluer le bienfait clinique potentiel sur le plan de la survie sans événement (SSE) d'un traitement comportant l'ajout d'ATRIANCE à un schéma BFMr pour traiter les patients atteints de LLA-T ayant eu une rémission initiale après la chimiothérapie d'induction. Dans cette étude, pour les patients atteints de LLA-T, la SSE a été définie comme le temps écoulé avant la survenue d'un des événements en question, notamment la rechute tous types confondus, le décès pendant la rémission ou l'apparition d'un second néoplasme malin.

L'âge médian des patients atteints de LLA-T ayant fait l'objet de l'analyse de la SSE se situait entre 9 et

10 ans (extrêmes de 1 et 29 ans). La majorité des patients avaient entre 3 et 12 ans (environ 60 %) et étaient de sexe masculin (environ 75 %) et de race blanche (environ 70 %).

14.2 Résultats de l'étude

Étude clinique chez des enfants atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T récidivants ou réfractaires

Dans l'étude clinique réalisée chez des enfants, la réponse complète (RC) était définie comme une proportion de blastes n'excédant pas 5 % dans la moelle osseuse, aucun autre signe de maladie et le rétablissement complet de la numération globulaire dans le sang périphérique. Une réponse complète avec ou sans rétablissement hématologique complet (RC*) a également été considérée comme un résultat significatif dans cette population lourdement prétraitée. La durée de la RC s'étend de la date de la réponse jusqu'à la date de récurrence et peut inclure une greffe de cellules souches subséquente. Les mesures d'efficacité, y compris la survie à un an, sont présentées au Tableau 8.

Tableau 8 Mesures de l'efficacité chez des patients âgés de 21 ans et moins au diagnostic, ayant reçu ≥ 2 traitements d'induction antérieurs et traités par 650 mg/m² d'ATRIANCE administré par voie intraveineuse en 1 heure chaque jour pendant 5 jours consécutifs, tous les 21 jours

	<i>n</i> = 39
RC <i>n</i> (%) [IC à 95 %]	5 (13 %) [4 %, 27 %]
RC* <i>n</i> (%) [IC à 95 %]	9 (23 %) [11 %, 39 %]
Durée de la RC (intervalle en semaines)**	3,3 à 9,3
Médiane de la survie globale (semaines) [IC à 95 %]	13,1 [8,7, 17,4]
Survie à 1 an selon l'estimation de Kaplan-Meier [IC à 95 %]	14 % [3 %, 26 %]

RC = réponse complète

RC* = réponse complète avec ou sans rétablissement hématologique (comprend les patients qui ont obtenu une RC)

** Ne comprend pas 5 patients qui ont reçu une greffe ou qui ont reçu une chimiothérapie systémique subséquente (la durée de la réponse chez ces 5 patients a été de 4,7 à 42,1 semaines).

Le nombre moyen de jours sous traitement a été de 46 (intervalle de 7 à 129 jours). L'intervalle jusqu'à la réponse complète s'étendait de 3,4 à 12 semaines et le délai médian avant la RC* a été de 3,4 semaines (IC à 95 % : 3,0 - 3,7).

Étude clinique chez des adultes atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T récidivants ou réfractaires

Dans l'étude clinique menée chez des adultes, la réponse complète (RC) était définie comme une proportion de blastes n'excédant pas ≤ 5 % dans la moelle osseuse, aucun autre signe de maladie et le rétablissement complet de la numération globulaire dans le sang périphérique. Une réponse complète avec ou sans rétablissement hématologique complet (RC*) a également été considérée comme un résultat significatif dans cette population lourdement prétraitée. Les résultats de l'étude pour les

patients qui avaient reçu au moins \geq deux traitements d'induction antérieurs sont présentés au Tableau 9.

Tableau 9 Mesures de l'efficacité chez des patients adultes ayant reçu \geq 2 traitements d'induction antérieurs et traités par 1 500 mg/m² d'ATRIANCE administré par voie intraveineuse en 2 heures les jours 1, 3 et 5, tous les 21 jours

	<i>n</i> = 28
RC <i>n</i> (%) [IC à 95 %]	5 (18 %) [6 %, 37 %]
RC* <i>n</i> (%) [IC à 95 %]	6 (21 %) [8 %, 41 %]
Durée de la RC (intervalle en semaines)**	15 à 195+
Médiane de la survie globale (semaines) [IC à 95 %]	20,6 semaines [10,4, 36,4]
Survie à 1 an selon l'estimation de Kaplan-Meier [IC à 95 %]	29 % [12 %, 45 %]

RC = réponse complète

RC* = réponse complète avec ou sans rétablissement hématologique (comprend les patients qui ont obtenu une RC)

** Ne comprend pas 1 patient qui a reçu une greffe (durée de la réponse de 156+ semaines)

Le nombre moyen de jours sous traitement a été de 56 (intervalle de 10 à 136 jours). L'intervalle avant la réponse complète et le délai avant la RC* allaient de 2,9 à 11,7 semaines.

Étude clinique chez des adultes et des enfants atteints d'une LLA-T ou d'un LLB-T nouvellement diagnostiqués

L'ajout d'ATRIANCE à un schéma BFMr a eu pour résultat de réduire de 31 % le risque de subir un événement (c.-à-d. un décès, un cancer secondaire ou une rechute) au sein de la population atteinte de LLA-T, le RRI s'établissant à 0,691 (IC à 90 % : 0,486, 0,981), $p = 0,081$. La SSE médiane n'avait pas été atteinte dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Le taux de SSE à 4 ans était de 88,9 % dans le groupe recevant ATRIANCE et le schéma BFMr et de 83,5 % dans le groupe traité par le schéma BFMr seul.

Chez les patients atteints de LLB-T, l'analyse de la SSE était un objectif exploratoire. En ce qui a trait aux patients atteints de LLB-T, l'étude n'avait pas la puissance nécessaire pour déceler une différence au chapitre de la SSE entre les groupes recevant ou non ATRIANCE. Neuf patients (15,0 %) du groupe recevant ATRIANCE et 10 patients (16,4 %) du groupe ne recevant pas ATRIANCE ont subi un événement pris en compte dans l'analyse de la SSE (RRI de 0,947, IC à 90 % : 0,445, 2,016). La SSE médiane n'avait pas été atteinte dans l'un ou l'autre des groupes de traitement. Le taux de SSE à 4 ans était de 86,5 % dans le groupe recevant ATRIANCE et le schéma BFMr et de 86,6 % dans le groupe traité par le schéma BFMr seul.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Aucune étude pharmacologique préclinique sur l'innocuité n'a été effectuée pour examiner les effets de la nélarabine sur les systèmes organiques vitaux (appareil cardiovasculaire, appareil respiratoire et système nerveux central).

Toxicologie générale :

Toxicité de doses multiples : Le risque de toxicité de la nélarabine a été examiné dans des études portant sur l'administration intraveineuse de doses multiples de 600 à 1 800 mg/m²/jour pendant 5 jours à des souris, de doses de 720 à 3 600 mg/m²/jour pendant 5 jours à des singes cynomolgus sous sédation à la kétamine et de doses de 120 à 480 mg/m²/jour pendant 30 jours à des singes qui n'étaient pas sous sédatifs.

Chez la souris, aucun signe clinique de neurotoxicité n'a été observé. De plus, aucun changement macroscopique n'a été constaté à l'autopsie.

Une neurotoxicité limitant la dose caractérisée par des crises convulsives, des tremblements et de la faiblesse musculaires, de l'incoordination, de l'ataxie, une altération de la perception de la profondeur et une absence de réponse s'est manifestée chez des singes cynomolgus mâles et femelles qui avaient reçu ≥ 720 mg/m²/jour pendant 5 jours ou ≥ 240 mg/m²/jour pendant une période allant jusqu'à 30 jours. Aucune neurotoxicité n'est apparue chez les singes qui avaient reçu 120 mg/m²/jour pendant 30 jours.

L'apparition de la neurotoxicité clinique était liée à la dose, les manifestations commençant immédiatement après la période d'administration chez certains singes qui recevaient 3 600 mg/m²/jour pendant 5 jours, aussi tardivement que 10 et 13 jours après l'administration chez les singes qui recevaient respectivement 720 ou 1 800 mg/m²/jour pendant 5 jours et le jour 19 chez les singes qui recevaient 240 ou 480 mg/m²/jour pendant 30 jours. La neurotoxicité clinique était entièrement réversible après 5 jours et après 30 jours d'administration à 240 mg/m²/jour, mais elle n'était que partiellement réversible à la dose de 480 mg/m²/jour administrée pendant 23 jours. Dans les 3 semaines suivant la fin de l'administration, chez des singes qui avaient reçu une dose de 480 mg/m²/jour pendant 23 jours, les tremblements musculaires ont diminué et l'état général s'est amélioré; toutefois, la neurotoxicité clinique ne s'était pas entièrement résorbée à la fin de la période de rétablissement de deux mois. Aucune lésion histopathologique n'a été observée dans les tissus des systèmes nerveux central et périphérique des singes qui avaient reçu de la nélarabine pendant 5 jours. Des modifications histopathologiques prenant la forme de dégénérescence et de vacuolisation dans la substance blanche du cerveau et de la moelle épinière ont été notées chez 3 des 10 singes qui avaient reçu 480 mg/m²/jour pendant 23 jours. Ces lésions du SNC ne sont apparues qu'à la dose de 480 mg/m²/jour et étaient toujours présentes deux mois après la fin de l'administration. Il y avait généralement une corrélation entre la neurotoxicité et une plus importante exposition systémique à l'ara-G.

La neurotoxicité clinique observée chez les singes qui avaient reçu de la nélarabine pendant 5 ou 30 jours était qualitativement semblable à celle observée chez des sujets humains à des doses thérapeutiques.

Les principales observations des études sur l'administration de doses multiples pendant 5 et 30 jours

chez les singes indiquent que la nélarabine s'attaque aux cellules présentant une activité mitotique dans la moelle osseuse, les organes lymphoïdes et le tube digestif. La fréquence et la gravité des manifestations de toxicité étaient liées à la dose et à la durée de l'administration, et tous les effets se sont résorbés pendant la période de rétablissement.

Les baisses du nombre total de globules blancs, principalement attribuables à une neutropénie et à une monocytopenie, se sont produites à toutes les doses chez les singes recevant de la nélarabine à une dose ≥ 720 mg/m²/jour pendant 5 jours ou ≥ 120 mg/m²/jour pendant 30 jours. Des baisses du nombre de globules rouges et de plaquettes se sont également produites, mais à des doses plus élevées. Aucun saignement décelable sur le plan clinique n'a accompagné la baisse du nombre de plaquettes. Une hypocellularité de la moelle osseuse n'a été observée que chez les singes recevant 3 600 mg/m²/jour pendant 5 jours. Tous les changements se sont résorbés durant la période de rétablissement, une période de leucocytose de rebond étant observée chez certains singes.

Le poids du thymus était réduit après 30 jours chez les femelles recevant ≥ 120 mg/m²/jour et les mâles recevant ≥ 240 mg/m²/jour. Cet effet était réversible, étant donné que le poids du thymus était revenu à la normale au moment de l'autopsie suivant la période de rétablissement. Les singes ayant un thymus de faible poids avaient un nombre normal de lymphocytes périphériques.

Des changements histopathologiques au niveau des tissus présentant une activité mitotique ont été observés chez trois singes (sur quatre) qui avaient reçu 3 600 mg/m²/jour pendant 5 jours. Ces observations comprenaient une déplétion lymphoïde des ganglions lymphatiques cervicaux et mésentériques, une involution de la rate, une atrophie du thymus, une hypocellularité de la moelle osseuse et l'arrêt de la maturation des cellules épithéliales du tube digestif. Un autre singe femelle qui avait reçu 3 600 mg/m²/jour ne présentait aucune anomalie histopathologique après une période de rétablissement de 60 jours, ce qui indique que ces lésions étaient réversibles.

Chez les singes, les effets sur les tissus présentant une activité mitotique, objectivés par des baisses du nombre de globules rouges, de leucocytes, de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes, étaient qualitativement semblables à ceux qui ont été observés chez des sujets humains à des doses thérapeutiques.

Génotoxicité :

À l'instar d'autres médicaments de la classe des analogues de nucléosides, la nélarabine s'est révélée mutagène dans la version en plaque de microtitration du test du lymphome de souris L5178Y TK+/- en présence et en l'absence d'activation métabolique par un extrait S9 de foie de rat. Des augmentations significatives de la fréquence de mutations ont été observées lorsque les cellules étaient traitées i) pendant trois heures en l'absence d'activation métabolique par un extrait S9 de foie de rat et ii) pendant trois heures en présence d'activation métabolique par un extrait S9 à des concentrations allant jusqu'à 5 000 µg/mL de nélarabine. Étant donné que la nélarabine et d'autres analogues de nucléosides sont des agents génotoxiques connus, l'administration de nélarabine à des patients devrait être envisagée au cas par cas, après une évaluation des risques et des avantages escomptés.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Comparativement au traitement témoin, la nélarabine administrée en perfusion intraveineuse de 8 heures à des doses ≥ 354 mg/m²/jour (environ 24 % de la dose pour adulte en mg/m²) durant les jours 7 à 19 de la gestation chez le lapin a provoqué une augmentation de la fréquence de malformations, d'anomalies et de variations fœtales. Des cas de fente palatine ont été observés chez des lapins qui avaient reçu 3 540 mg/m²/jour (environ 2 fois la dose pour adulte), des cas d'absence de

pouce, chez des lapins qui avaient reçu $\geq 1\ 180\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ (environ 79 % de la dose pour adulte) et des cas d'absence de vésicule biliaire, d'absence de lobe pulmonaire accessoire, de sternèbres fusionnées ou surnuméraires et de retard d'ossification à toutes les doses. Le gain de poids maternel et le poids fœtal étaient réduits chez les lapins qui avaient reçu $3\ 540\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ (environ 2 fois la dose pour adulte). L'administration de nélarabine n'a pas eu d'effet sur le nombre de corps jaunes, de sites d'implantation, de fœtus vivants et de fœtus morts, sur la proportion des sexes ou sur les avortements spontanés avant l'implantation.

Aucune étude n'a été effectuée chez des animaux pour évaluer les effets sur la fertilité. Toutefois, aucun effet indésirable n'a été observé sur les testicules ou les ovaires de singes qui avaient reçu par voie intraveineuse des doses de nélarabine allant jusqu'à $480\ \text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ (environ 32 % de la dose pour adulte en mg/m^2) pendant 30 jours consécutifs. L'effet sur la fertilité humaine n'est pas connu.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

Pr **ATRIANCE^{MD}**

Nélarabine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **ATRIANCE^{MD}** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ATRIANCE**.

Mises en garde et précautions importantes

ATRIANCE doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des médicaments anticancéreux.

ATRIANCE doit être administré uniquement par injection dans une veine.

ATRIANCE peut causer des troubles du cerveau ou du système nerveux pouvant être mortels. Vous pourriez courir un risque accru d'effets indésirables plus graves, notamment si :

- vous souffrez déjà d'un trouble du cerveau ou du système nerveux; ou
- vous avez reçu une injection dans la région de la moelle épinière au cours d'une chimiothérapie; ou
- vous avez reçu une irradiation à la tête ou à la colonne vertébrale.

Les effets indésirables graves comprennent les suivants :

- Somnolence extrême
- Perte de sensations. Picotements ou engourdissements dans les doigts, les mains, les orteils ou les pieds
- Difficulté à se lever de la position assise ou à emprunter les escaliers
- Confusion
- Évanouissement, perte de conscience ou absence de reconnaissance
- Lésions importantes à la moelle épinière pouvant être permanentes et invalidantes
- Difficulté à parler et à comprendre les propos d'autrui
- Trouble de la mémoire
- Difficulté à se réveiller
- Difficulté à maîtriser les yeux
- Crises convulsives (convulsions) ou coma
- Trouble de l'équilibre, instabilité lors de la marche ou tendance à trébucher
- Troubles de la motricité fine, comme difficulté à boutonner un vêtement

Communiquez avec le médecin immédiatement si l'un des symptômes ci-dessus se manifeste. Votre médecin surveillera votre état et pourrait arrêter votre traitement s'il décèle l'un ou l'autre de ces symptômes. Ces symptômes ne vont pas nécessairement disparaître, même lorsque le traitement par ATRIANCE est arrêté.

Pour quoi ATRIANCE est-il utilisé?

ATRIANCE est utilisé pour traiter les adultes et les enfants atteints d'un certain type de leucémie (leucémie lymphoblastique aiguë à cellules T) ou de lymphome (lymphome lymphoblastique à cellules T). ATRIANCE est utilisé uniquement lorsqu'au moins deux autres traitements contre le cancer ont été administrés et que le cancer :

- ne répond pas à ces traitements; ou
- est réapparu.

Comment ATRIANCE agit-il?

ATRIANCE endommage les cellules cancéreuses, causant ainsi leur mort.

Quels sont les ingrédients dans ATRIANCE?

Ingrédient médicamenteux : nélarabine

Ingrédients non médicamenteux : chlorure de sodium, eau pour injection. Il est possible qu'on ait ajouté de l'acide chlorhydrique ou de l'hydroxyde de sodium afin d'équilibrer le pH.

ATRIANCE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Solution pour injection dosée à 5 mg/mL

N'utilisez pas ATRIANCE si :

- Vous ou votre enfant êtes allergique à la nélarabine ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition de ce médicament. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ATRIANCE.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ATRIANCE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous ou votre enfant avez reçu récemment ou prévoyez recevoir un vaccin vivant, comme le vaccin contre la poliomyélite, la varicelle ou la typhoïde;
- vous avez eu des problèmes musculaires (douleur, sensibilité);
- votre nombre de globules blancs est faible;
- votre nombre de globules rouges est faible;
- vous avez eu un problème de saignements ou des caillots sanguins;
- vous avez une maladie des reins;
- vous avez une maladie du foie. ATRIANCE peut causer des lésions au foie pouvant entraîner de graves troubles de santé, tels que l'hépatite et l'insuffisance hépatique, lesquels peuvent être mortels. Les signes ci-dessous peuvent indiquer que votre foie ne fonctionne pas correctement :
 - Perte d'appétit
 - Mal de cœur (nausées)
 - Vomissements
 - Mal d'estomac (douleur abdominale)
 - Jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse [ictère])
 - Urine foncée
 - Démangeaisons

Autres mises en garde à connaître :

Taux élevé d'acide urique dans le sang (hyperuricémie)

Vous ou votre enfant pourriez recevoir une hydratation par voie intraveineuse pour traiter une hyperuricémie. Ce traitement vous sera administré si vous ou votre enfant présentez un risque de syndrome de lyse tumorale (mort rapide et soudaine des cellules cancéreuses provoquée par le traitement).

Troubles sanguins

ATRIANCE peut augmenter le risque de certains effets indésirables, notamment :

- Diminution du nombre de globules rouges pouvant mettre la vie du patient en danger (anémie sévère). Les signes ci-dessous peuvent indiquer un faible taux de globules rouges :
 - Manque d'énergie marqué
 - Pâleur
 - Faiblesse
 - Essoufflement
- Diminution du nombre de globules blancs (leucopénie et neutropénie). Une diminution du nombre de globules blancs pouvant entraîner une infection potentiellement mortelle ou des ecchymoses (des bleus) ou des saignements inexplicables. Les signes ci-dessous peuvent indiquer un faible taux de globules blancs :
 - Symptômes d'infection (fièvre, frissons, mal de gorge)
 - Ecchymoses (bleus) ou saignements survenant plus facilement
 - Rhume

Votre médecin surveillera votre état à intervalles réguliers. Il effectuera régulièrement des analyses de votre sang durant le traitement afin de vérifier si vous présentez des troubles sanguins associés à l'utilisation d'ATRIANCE.

Troubles musculaires ou osseux

ATRIANCE peut causer de la douleur ou de la faiblesse musculaire pouvant persister après l'interruption du traitement médicamenteux.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Avant d'effectuer des tâches pouvant nécessiter une attention particulière, attendez de savoir comment vous répondez à ATRIANCE.

Grossesse, contraception, fertilité chez les hommes et les femmes et allaitement

Si vous êtes enceinte, êtes apte à le devenir ou pensez l'être, il existe des risques particuliers dont vous devez parler avec votre professionnel de la santé.

- Ne prenez pas ATRIANCE si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir. Cela pourrait causer du tort à l'enfant à naître ou exposer celui-ci à de graves risques.
- Si vous devenez enceinte pendant que vous ou votre partenaire suivez un traitement par ATRIANCE, informez-en votre médecin.

- Les hommes et les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive très efficace pendant le traitement par ATRIANCE. Consultez votre médecin pour discuter des méthodes contraceptives qui pourraient vous convenir.
 - **Femmes** : Prévenez la grossesse pendant que vous prenez ATRIANCE.
 - **Hommes** : Informez vos partenaires sexuelles que vous suivez un traitement par ATRIANCE. Expliquez-leur le risque grave de porter atteinte à un enfant à naître. Prévenez la grossesse chez votre partenaire pendant que vous prenez ATRIANCE.
- On ignore si ATRIANCE pourrait réduire l'efficacité de votre contraceptif oral et ainsi donner lieu à une grossesse.
- ATRIANCE peut nuire à votre capacité de devenir enceinte ou de devenir père.
- ATRIANCE peut passer dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant le traitement par ATRIANCE.
- Les hommes dont la partenaire est apte à procréer, enceinte ou soupçonnée de l'être doivent utiliser des condoms durant leur traitement par ATRIANCE et au cours des 3 mois suivant celui-ci.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ATRIANCE :

- Médicaments anticancéreux qui ciblent le liquide céphalorachidien
- Inhibiteurs de l'adénosine désaminase, comme la pentostatine
- On ignore si ATRIANCE peut nuire à l'efficacité de votre contraceptif oral. Le cas échéant, cela pourrait entraîner une grossesse.

Comment prendre ATRIANCE :

- ATRIANCE est administré par un professionnel de la santé.
- La dose d'ATRIANCE est déterminée en fonction de la surface corporelle (calculée par le médecin selon la taille et le poids du patient).
- Avant de commencer le traitement, le professionnel de la santé prendra les mesures appropriées pour prévenir l'apparition d'une hyperuricémie.
- ATRIANCE est administré par voie intraveineuse (dans une veine).

Dose habituelle :

Adultes : La dose recommandée est de 1500 mg/m²/jour. ATRIANCE est administré sur une période de 2 heures, les jours 1, 3 et 5. Ce schéma de traitement est répété tous les 21 jours.

Enfants : La dose recommandée chez les enfants de 15 ans et moins est de 650 mg/m²/jour. ATRIANCE est administré sur une période de 1 heure, les jours 1 à 5. Ce schéma de traitement est répété tous les 21 jours.

Surdosage :

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

Dose oubliée :

Si vous ou votre enfant omettez de prendre votre dose d'ATRIANCE au moment prévu, communiquez avec votre médecin ou celui de votre enfant. Il vous indiquera ce qu'il convient de faire pour la dose suivante.

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

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez ATRIANCE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Adultes :

- distension abdominale;
- déshydratation;
- somnolence, étourdissements, essoufflement, respiration difficile ou laborieuse, toux, nausées (maux de cœur) ou vomissements, diarrhée, constipation, douleur musculaire, enflure due à l'accumulation de liquide, température corporelle élevée ou fièvre, fatigue, sensation de faiblesse ou perte de force;
- perte de la coordination musculaire, perte de poids et perte d'appétit, problèmes de mémoire ou désorientation, difficulté à dormir, vision trouble;
- ulcères dans la bouche, rougeur et enflure de la muqueuse qui tapisse la bouche;
- saignements de nez;
- douleurs aux articulations, au dos ou aux mains et aux pieds;
- douleur à l'estomac;
- altération ou perte du goût;
- présence de petites taches rouges sur la peau;
- tremblements;
- démarche anormale.

Enfants :

- taux de sucre anormalement bas dans le sang (ce qui peut causer des symptômes tels que nausées, transpiration, faiblesse, sensation d'évanouissement, confusion ou hallucinations);
- taux de calcium anormalement bas dans le sang (ce qui peut causer des symptômes tels que crampes musculaires, crampes ou spasmes abdominaux);
- taux de magnésium anormalement bas dans le sang; augmentation de la créatinine (substance produite par les reins) dans le sang;
- somnolence;
- température corporelle élevée ou fièvre, sensation de faiblesse ou perte de force;
- perte de la coordination musculaire ou de l'équilibre;
- tremblements.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Troubles touchant le cerveau ou le système nerveux , y compris maux de tête; somnolence; picotements ou engourdissement dans les doigts, les mains, les orteils ou les pieds; sensibilité réduite au toucher léger ou à la douleur; troubles de l'équilibre; troubles de la parole; évanouissement; perte de conscience ou moments d'absence; ou crises d'épilepsie/convulsions.		✓	
Baisse du nombre de globules blancs , qui peut augmenter le risque d'infections (y compris, sans s'y limiter, la septicémie, la bactériémie, les infections fongiques), dont certaines peuvent mettre votre vie en danger. Symptômes d'infection : fièvre, détérioration importante de l'état général, fièvre accompagnée de symptômes locaux tels que mal de gorge/bouche ou problèmes urinaires.		✓	
Hypokaliémie (faible taux de potassium dans le sang; chez les enfants seulement) : faiblesse musculaire, spasmes et crampes musculaires, constipation, sensation de battements cardiaques sautés ou palpitations, fatigue, fourmillements ou engourdissement.		✓	
Accumulation de liquide autour des poumons (chez les adultes seulement) : douleur à la poitrine, respiration difficile ou douloureuse, toux.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Pneumonie (infection des poumons) : douleur à la poitrine en respirant ou en toussant, confusion, toux pouvant produire des mucosités, fatigue, fièvre, transpiration et tremblements, frissons, nausées, vomissements ou diarrhée, essoufflement, accumulation de liquide autour des poumons.		✓	
Baisse du nombre de plaquettes , qui peut augmenter le risque d'hémorragie. Les symptômes peuvent comprendre une plus grande facilité à avoir des bleus ou des saignements inhabituels en se brossant les dents, ou encore des saignements d'autres sources.		✓	
Baisse du nombre de globules rouges : fatigue, manque d'énergie, battements cardiaques irréguliers, pâleur, essoufflement, faiblesse.		✓	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides; chez les adultes seulement) : étourdissements, vertiges, essoufflement, sensation de cœur qui s'emballe.		✓	
COURANT			
Accident vasculaire cérébral : difficulté à parler, faiblesse d'un côté du corps, étourdissements, perte d'équilibre.		✓	
Taux de sucre anormalement bas dans le sang (chez les enfants seulement) : nausées, transpiration, faiblesse, sensation d'évanouissement, confusion ou hallucinations.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Taux de calcium anormalement bas dans le sang (chez les enfants seulement) : crampes musculaires, crampes ou spasmes abdominaux.		✓	
Taux de magnésium anormalement bas dans le sang (chez les enfants seulement) : mouvements anormaux des yeux, fatigue, spasmes ou crampes musculaires, faiblesse musculaire, engourdissement.		✓	
Augmentation de la créatinine (substance produite par les reins) dans le sang : signe d'un trouble rénal, pouvant entraîner une réduction de la fréquence des mictions.		✓	
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses provoquée par le traitement; chez les adultes seulement) : nausées, essoufflement, battements cardiaques irréguliers, perturbation du rythme cardiaque, absence de mictions (vous n'urinez plus), urine trouble, spasmes ou contractions musculaires, fatigue et/ou douleur articulaire, faiblesse musculaire importante, convulsions.		✓	
Hypotension (tension artérielle basse; chez les adultes seulement) : étourdissements, évanouissement, vertiges, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent se produire lors du passage à la position debout à partir de la position assise ou couchée).		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Dépression (sensation de tristesse permanente; chez les adultes seulement) : difficulté à dormir ou excès de sommeil; variations de l'appétit ou du poids; sentiments d'inutilité, de culpabilité, de regret, de détresse ou de désespoir; retrait des situations sociales, des réunions de famille et des activités avec les amis; baisse de la libido (pulsion sexuelle).		✓	
Hausse du taux d'enzymes du foie (AST) dans le sang : urine foncée, fatigue, perte d'appétit, jaunissement de la peau ou du blanc des yeux.		✓	
Hyperglycémie (taux de sucre élevé dans le sang; chez les adultes seulement) : augmentation de la soif, fréquent besoin d'uriner, sécheresse de la peau, maux de tête, vision trouble, fatigue.		✓	
Douleur dans la poitrine (chez les adultes seulement)		✓	
RARE			
Cécité		✓	
Hallucinations : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas.		✓	
Mal de tête soudain ou très intense.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Problèmes liés à la moelle épinière (arrêt de l'irrigation sanguine ou inflammation de la moelle épinière) : faiblesse dans les jambes, engourdissement, paralysie des bras et des jambes, incontinence fécale et/ou urinaire.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Leucoencéphalopathie (infection rare du cerveau) : maladresse des membres; troubles visuels; modifications de la pensée, de la mémoire et de l'orientation; confusion; changements de personnalité.			
Rhabdomyolyse (dégradation anormale des tissus musculaires) : couleur anormale de l'urine, douleurs musculaires, faiblesse des muscles touchés.		✓	
Insuffisance hépatique soudaine : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, douleur à l'estomac, nausées et/ou vomissements.		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffect-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 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 :

Conserver entre 15° et 25°C.

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

Pour en savoir davantage au sujet d'ATRIANCE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui referme également les renseignements sur le médicament pour les patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant <http://www.sandoz.ca>, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 361-3062.

Sandoz Canada inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 30 novembre 2022

ATRIANCE est une marque déposée.