

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Atriance 5 mg/ml solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

1 ml de solution contient 5 mg de nélarabine.

Chaque flacon contient 250 mg de nélarabine.

Excipient à effet notoire

1 ml de solution contient 1,770 mg (77 micromoles) de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

Solution limpide et incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 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 (LLB-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.

4.2 Posologie et mode d'administration

La nélarabine doit être administrée sous le contrôle d'un médecin expérimenté dans l'utilisation des agents cytotoxiques.

Posologie

L'hémogramme comprenant la numération plaquettaire doit être régulièrement contrôlé (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Adultes et adolescents (âgés de 16 ans ou plus)

Chez l'adulte et l'adolescent âgé de 16 ans et plus, la posologie recommandée de nélarabine est de 1 500 mg/m², administrés 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 et l'adolescent (âgés de 21 ans ou moins), la posologie recommandée de nélarabine est de 650 mg/m², administrés 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 (voir rubrique 5.2).

Modification de la posologie

Le traitement par nélarabine doit être interrompu dès l'apparition des premiers signes d'effet indésirable neurologique 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.

Populations particulières

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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

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 (voir rubrique 5.2). Les données sont insuffisantes pour établir une recommandation en termes 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.

Mode d'administration

La nélarabine doit être administrée par voie intraveineuse uniquement et ne doit pas être diluée avant administration. La dose requise de nélarabine doit être transférée dans des poches pour perfusion en plastique (PVC ou EVA) ou dans des flacons en verre, et administrée par voie intraveineuse en perfusion de deux heures chez l'adulte, et d'une heure chez l'enfant.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 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, une confusion mentale et un coma, des effets sur le système nerveux central avec des convulsions, une ataxie et un état de mal épileptique, et une neuropathie périphérique incluant une hypoesthésie 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. (voir rubrique 4.8)

La neurotoxicité est la toxicité dose-limitante de la nélarabine. 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 éventuels effets indésirables neurologiques, 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.

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 (voir rubrique 4.2 - 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 (voir rubriques 4.2 et 4.8).

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 (voir rubrique 5.3).

Mise en garde relative au sodium

Ce médicament contient 88,51 mg (3,85 mmol) de sodium par flacon (50 ml), ce qui équivaut à 4,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

4.5 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 tels 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.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les hommes et femmes en âge de procréer devront avoir recours à des méthodes efficaces de contraception tout au long du traitement par la nélarabine. Les hommes dont la partenaire est enceinte ou susceptible de tomber enceinte doivent utiliser des préservatifs au cours du traitement par la nélarabine et pendant au moins trois mois après son arrêt.

Grossesse

Il n'existe qu'une quantité limitée de données concernant l'utilisation de la nélarabine chez la femme enceinte.

Les études chez l'animal ont montré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). 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.

Allaitement

Aucune donnée sur le passage de la nélarabine ou de ses métabolites dans le lait maternel humain n'est disponible. Les risques pour le nouveau né/nourisson ne peuvent être exclus. Il est préférable d'interrompre l'allaitement pendant la durée du traitement par Atriance.

Fertilité

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.

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

La nélarabine a un effet majeur 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.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

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 (sommolence, troubles neurologiques périphériques [sensitif et moteur], vertiges, hypoesthésie, paresthésie, céphalée), et pyrexie. La neurotoxicité est la toxicité dose-limitante de la nélarabine (voir rubrique 4.4).

Résumé tabulé des effets indésirables

La convention suivante a été utilisée pour leur classification : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ et $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ et $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ et $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effet(s) indésirable(s)	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%)
<i>Tumeurs bénignes, malignes et non définies (incluant kystes et polypes)</i>		
Syndrome de lyse tumorale (voir également les 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%)
Trombocytopénie	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%)
Anorexie	Fréquent: 9 (9%)	Non applicable
<i>Affections 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
<i>Affections oculaires</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>		
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%)
Douleur 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%)
Rhabdomyolyse, augmentation de la créatine phosphokinase sérique (voir « Données post-commercialisation »)	Rare : non applicable	Rare : non applicable
<i>Affections du rein et des voies urinaires</i>		
Elévation de la créatininémie	Fréquent: 2 (2%)	Fréquent: 5 (6%)
<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%)

Description de certains effets indésirables

Infections et infestations

Un seul cas de leucoencéphalopathie multifocale progressive confirmé par biopsie a été rapporté chez l'adulte.

Des cas d'infections opportunistes, parfois fatales, ont été rapportés chez des patients traités par nélarabine.

Affections du système nerveux

Des effets indésirables associés à une démyélinisation ainsi que des neuropathies périphériques ascendantes, d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré ont été rapportés.

Deux patients pédiatriques sont décédés suite à des événements neurologiques.

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 (voir rubriques 4.2 et 4.4)

Données post-commercialisation

Des cas de rhabdomyolyse et d'augmentation de la créatinine phosphokinase sérique ont été identifiés avec la nélarabine depuis sa mise sur le marché. Ils incluent les cas provenant de la notification spontanée, ainsi que les événements indésirables graves observés dans les essais cliniques en cours.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 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 moëlle 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, analogues des purines, code ATC: L01B B 07

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.

Efficacité et données cliniques

Etude clinique chez l'adulte dans la LAL-T et le LLB-T en rechute ou réfractaire

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 (LLB-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 moëlle 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 %].

Etude clinique pédiatrique dans la LAL-T et le LLB-T en rechute ou réfractaire

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 (LLB-T), en rechute ou réfractaire. Quarante-deux (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 moëlle 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 des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 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.

Biotransformation

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.

Population pédiatrique

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 plasmatique de la nélarabine ou 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 (voir rubrique 4.2). 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 (voir rubrique 4.2).

5.3 Données de sécurité préclinique

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 moëlle 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/m², pendant la période d'organogénèse. 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 foetus 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.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparation injectable
Acide chlorhydrique (ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

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

6.4 Précautions particulières de conservation

Pour les conditions de conservation du médicament après ouverture, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de verre transparents (type I) avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, et un sceau en aluminium avec un capuchon détachable rouge.

Un flacon contient 50 ml de solution. Atriance est conditionné par boîte de 1 flacon ou 6 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les procédures habituelles pour la manipulation correcte et l'élimination des médicaments anti-cancéreux cytotoxiques 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. Tout déchet liquide issu de la préparation de la solution pour perfusion de nélarabine peut être évacué 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 médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/07/403/001-002

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 22 août 2007
Date de dernier renouvellement : 16 juin 2017

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**
- E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION POUR L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ SOUS DES CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach am Attersee
Autriche

FAREVA Unterach GmbH
Mondseestraße 11
Unterach am Attersee, 4866,
Autriche

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

E. OBLIGATION SPÉCIFIQUE RELATIVE AUX MESURES POST-AUTORISATION CONCERNANT L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ « SOUS CIRCONSTANCES EXCEPTIONNELLES »

Une autorisation de mise sur le marché "sous circonstances exceptionnelles" ayant été délivrée et conformément à l'article 14, paragraphe 8, du règlement (CE) N° 726/2004, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit réaliser, selon le calendrier indiqué, les mesures suivantes :

Description	Date
Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit fournir des mises à jour annuelles de toute nouvelle information concernant l'efficacité et la sécurité du produit chez les patients ayant une leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T (LAL-T) ou un lymphome lymphoblastique à cellules T (LLB-T), non répondeurs ou en rechute après au moins deux lignes de chimiothérapie.	Annuelle

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atriance 5 mg/ml solution pour perfusion
nélarabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 5 mg de nélarabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium. Voir la notice pour plus d'information.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

6 flacons de 50 ml
250 mg/50 ml
1 flacon de 50 ml
250 mg/50 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

ATTENTION : agent cytotoxique, voir la notice pour les instructions particulières concernant la manipulation.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Stable pendant 8 heures à une température ne dépassant pas 30°C, après ouverture du flacon.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/403/001	6 flacons de 50 ml
EU/1/07/403/002	1 flacon de 50 ml

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Atriance 5 mg/ml solution pour perfusion
nélarabine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

1 ml contient 5 mg de nélarabine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Excipients : Chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution pour perfusion

250 mg/50 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Cytotoxique

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/07/403/001

6 flacons de 50 ml

EU/1/07/403/002

1 flacon de 50 ml

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Atriance 5 mg/ml solution pour perfusion

nélarabine

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce qu'Atriance et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Atriance ne vous soit administré
3. Comment Atriance est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Atriance
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce qu'Atriance et dans quel cas est-il utilisé ?

Atriance contient de la nélarabine qui appartient à une classe de médicaments appelés *agents antinéoplasiques*, utilisés en chimiothérapie pour détruire certains types de cellules cancéreuses.

Atriance est utilisé pour le traitement des patients ayant :

- un type de leucémie, appelée leucémie aiguë lymphoblastique à cellules-T. La leucémie est responsable d'une augmentation anormale du nombre de globules blancs. Un nombre anormalement élevé de globules blancs peut apparaître dans le sang et dans d'autres parties du corps. Le type de leucémie dépend du type de globules blancs principalement impliqués. Dans votre cas, ils s'appellent lymphoblastes.
- un type de lymphome, appelé lymphome lymphoblastique à cellules-T. Ces lymphomes sont causés par un amas de lymphoblastes, un type de globules blancs.

Si vous avez des questions concernant votre maladie, demandez plus d'informations à votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant qu'Atriance ne vous soit administré ?

Vous (ou votre enfant s'il reçoit le traitement) ne devez pas utiliser Atriance

- si vous (ou votre enfant s'il reçoit le traitement) êtes allergique à la nélarabine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Avertissements et précautions

Des effets indésirables sévères du système nerveux ont été rapportés lors de l'utilisation d'Atriance. Les symptômes peuvent être mentaux (par exemple : fatigue), ou physiques (exemple : convulsions, sensations d'engourdissement ou de fourmillements, faiblesse musculaire et paralysie). **Votre médecin procédera à des contrôles réguliers pendant le traitement afin de surveiller une éventuelle survenue de ces symptômes (voir également Rubrique 4, « Quels sont les effets indésirables éventuels ? »).**

Vous devrez informer votre médecin avant de débiter votre traitement :

- **si vous (ou votre enfant s'il reçoit le traitement) avez des problèmes au niveau des reins ou du foie.** Votre dose d'Atriance pourrait nécessiter un ajustement.
- **si vous (ou votre enfant s'il reçoit le traitement) avez récemment été, ou envisagez d'être, vacciné avec un vaccin vivant** (par exemple : polio, varicelle, typhoïde).
- **si vous (ou votre enfant s'il reçoit le traitement) avez des problèmes sanguins** (par exemple : anémie)

Analyses sanguines en cours de traitement

Votre médecin devra vous prescrire des analyses de sang régulières en cours de traitement à la recherche de problèmes sanguins associés à l'utilisation d'Atriance.

Personnes âgées

Si vous êtes une personne âgée, vous pouvez être plus sensible aux effets indésirables du système nerveux (voir la liste ci-dessous « Avertissements et précautions »). Votre médecin vérifiera régulièrement ces symptômes pendant le traitement.

Si vous vous trouvez dans l'un de ces cas, parlez-en à votre médecin.

Autres médicaments et Atriance

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, même s'il s'agit de produits à base de plantes ou de médicaments obtenus sans ordonnance.

Songez à informer votre médecin si vous commencez à prendre un autre médicament pendant votre traitement par Atriance.

Grossesse, allaitement et fertilité

Atriance n'est pas recommandé chez la femme enceinte. Il peut avoir un effet néfaste sur un bébé conçu avant, pendant ou peu de temps après le traitement. Une méthode de contraception efficace doit être envisagée en concertation avec votre médecin. N'envisagez pas de grossesse ni de paternité tant que votre médecin ne vous aura pas précisé qu'il était possible de le faire en toute sécurité.

Les patients de sexe masculin envisageant de concevoir un enfant devront s'adresser à leur médecin afin d'être conseillés en terme de planification de la conception ou du traitement. Si une grossesse survient pendant le traitement par Atriance, vous devez en informer votre médecin immédiatement.

Le passage d'Atriance dans le lait maternel n'est pas connu. L'allaitement devra être arrêté tant que vous prendrez Atriance. Demandez conseil à votre médecin avant de prendre tout médicament.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Atriance peut provoquer des somnolences, au cours du traitement, mais également pendant les quelques jours suivant son arrêt. Si vous vous sentez fatigué ou faible, ne conduisez pas de véhicules et n'utilisez pas d'outils ni de machines.

Atriance contient du sodium

Ce médicament contient 88,51 mg (3,85 mmol) de sodium (composant principal du sel de cuisine/table) par flacon (50 ml). Cela équivaut à 4,4% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé de sodium pour un adulte.

3. Comment Atriance est-il administré

La dose d'Atriance qui vous sera administrée sera définie en fonction :

- **de votre surface corporelle/de la surface corporelle de votre enfant, s'il reçoit le traitement** (que votre médecin calculera en fonction de la taille et du poids).
- **des résultats des analyses de sang** pratiquées avant le traitement

Adultes et adolescents (âgés de 16 ans et plus)

La dose habituelle est de 1 500 mg/m² de surface corporelle par jour.

Un médecin ou une infirmière vous administrera la dose d'Atriance sous forme de perfusion (en utilisant un goutte-à-goutte), généralement au niveau du bras, pendant environ 2 heures.

Vous serez perfusé (goutte-à-goutte) une fois par jour, le 1^{er} jour, le 3^{ème} jour et le 5^{ème} jour de votre traitement. Ce schéma sera reproduit normalement toutes les trois semaines. Ce traitement peut éventuellement être modifié, en fonction des résultats de vos examens sanguins réalisés régulièrement. Votre médecin décidera combien de cycles de traitement sont nécessaires.

Enfants et adolescents (âgés de 21 ans ou moins)

La dose recommandée est de 650 mg/m² de surface corporelle par jour.

Un médecin ou une infirmière vous administrera, ou à votre enfant (s'il reçoit le traitement), une dose adéquate d'Atriance sous forme de perfusion (en utilisant un goutte-à-goutte), généralement au niveau du bras, pendant environ 1 heure.

Vous, ou votre enfant (s'il reçoit le traitement), serez perfusé (goutte-à-goutte) une fois par jour pendant 5 jours. Ce schéma sera reproduit normalement toutes les trois semaines. Ce traitement peut éventuellement être modifié, en fonction des résultats des examens sanguins réalisés régulièrement. Votre médecin décidera combien de cycles de traitement sont nécessaires.

Si vous arrêtez votre traitement par Atriance

Votre médecin décidera du moment auquel le traitement sera arrêté.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La plupart des effets indésirables rapportés avec Atriance ont été observés chez l'adulte, l'enfant et l'adolescent. Certains effets indésirables ont plus souvent été rapportés chez l'adulte. La raison n'en est pas connue.

Si vous êtes inquiet, parlez-en à votre médecin.

Effets indésirables les plus graves

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** traitées par Atriance.

- **Signes évocateurs d'une infection.** Atriance peut entraîner une réduction du nombre de globules blancs et diminuer votre résistance aux infections (incluant des pneumonies). Ceci peut mettre votre vie en danger. Les signes évocateurs d'une infection incluent :
 - une fièvre,
 - une détérioration sévère de votre état général,
 - des symptômes locaux tels que maux de gorge, irritation de la bouche ou problèmes urinaires (par exemple, sensation de brûlure en urinant, pouvant se révéler être une infection urinaire).

Informez immédiatement votre médecin si l'un de ces signes se manifeste. Une analyse de sang sera pratiquée afin de détecter une éventuelle diminution du nombre de vos globules blancs.

Autres effets indésirables très fréquents

Ils peuvent concerner **plus d'1 personne sur 10** traitées par Atriance.

- Modifications de la sensibilité au niveau des mains et/ou des pieds, faiblesse musculaire se traduisant par des difficultés pour se relever d'une chaise, ou pour marcher (*neuropathie périphérique*) ; diminution de la sensibilité à un contact léger, douleurs ; sensations anormales telles qu'une sensation de brûlure, de picotement, ou une sensation de fourmillements sur la peau.
- Une sensation généralisée de faiblesse et de fatigue (*anémie transitoire*), pouvant dans certains cas nécessiter une transfusion sanguine.
- Apparition inhabituelle de bleus ou de saignements, causés par une diminution du nombre de plaquettes dans le sang, pouvant aller jusqu'à des saignements importants à la suite de blessures relativement mineures telles que des coupures légères. Dans de rares cas, des saignements graves peuvent se produire (*hémorragie*). Demandez conseil à votre médecin sur les précautions à prendre pour minimiser le risque de saignement.
- Sensation de somnolence, maux de tête, sensation de vertige.
- Essoufflement, respiration difficile ou pénible, toux.
- Mal au coeur (*nausée*) ; vomissements ; diarrhée ; constipation.
- Douleurs musculaires.
- Gonflement de certaines parties du corps dû à une accumulation de quantités anormales de liquide (*oedème*).
- Température corporelle élevée (*fièvre*) ; fatigue ; sensation de faiblesse/de perte de force.

Si l'un de ces effets devient gênant, **parlez-en à un médecin**.

Effets indésirables fréquents

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 10** traitées par Atriance.

- Contractions musculaires violentes, incontrôlables, souvent accompagnées d'une perte de conscience, pouvant être causées par une crise d'épilepsie (*convulsions*).
- Maladresse et manque de coordination des mouvements ayant des répercussions sur l'équilibre, la marche, les mouvements des membres ou des yeux, ou sur la parole.
- Tremblements rythmiques involontaires d'un ou plusieurs membres.
- Faiblesse musculaire (pouvant être liée à une *neuropathie périphérique* - voir ci-dessus), douleurs au niveau des articulations ou du dos ; douleurs au niveau des mains et des pieds incluant des sensations de picotements et un engourdissement.
- Tension artérielle diminuée.
- Perte de poids et d'appétit (*anorexie*) ; douleurs gastriques ; irritations, ulcérations ou inflammation de la bouche.
- Troubles de la mémoire, sensation de désorientation ; vision floue ; modification ou perte du goût (*dysgueusie*).
- Accumulation de liquide autour des poumons, entraînant une douleur au niveau de la poitrine et des difficultés pour respirer (*épanchement pleural*) ; respiration bruyante ou sifflante.
- Augmentation de bilirubine dans votre sang, pouvant entraîner une coloration jaunâtre de la peau et une sensation de léthargie.

- Augmentation des enzymes hépatiques dans le sang.
- Augmentation des taux de créatinine dans le sang (signe révélateur d'un problème au niveau du rein, pouvant entraîner une diminution de la fréquence des émissions d'urine).
- Relargage du contenu des cellules tumorales (*syndrome de lyse tumorale*), pouvant entraîner un stress supplémentaire pour votre corps. Les symptômes initiaux incluent des nausées et vomissements, un essoufflement, des battements de cœur irréguliers, des urines foncées, une léthargie et/ou une sensation d'inconfort au niveau des articulations. Cet effet indésirable, s'il se produit, est plus susceptible de se manifester à la première dose. Votre médecin vous indiquera les précautions à prendre afin de minimiser ce risque.
- Taux abaissés de certaines substances dans le sang :
 - faible taux de calcium, pouvant entraîner des crampes musculaires, abdominales ou des spasmes
 - faible taux de magnésium, pouvant entraîner une faiblesse musculaire, une confusion, des mouvements saccadés, une pression artérielle élevée, des battements de cœur irréguliers et une diminution des réflexes si le taux de magnésium est très sévèrement abaissé.
 - faible taux de potassium pouvant entraîner une sensation de faiblesse
 - faible taux de glucose, pouvant entraîner des nausées, des sueurs, une sensation de faiblesse, un malaise, une confusion ou des hallucinations.

Si l'un de ces effets devient gênant, **parlez-en à un médecin.**

Effets indésirables rares

Ils peuvent concerner **jusqu'à 1 personne sur 1 000** traitées par Atriance.

- Maladie grave détruisant les muscles squelettiques caractérisée par la présence de myoglobine (produit de dégradation des cellules musculaires) dans l'urine (*rhabdomyolyse*) et augmentation de la créatine phosphokinase sérique.

Si l'un de ces effets devient gênant, **parlez-en à un médecin.**

Déclaration des effets indésirables

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Atriance

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et le flacon.

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

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

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Atriance

- La substance active est la nélarabine. Atriance est une solution injectable contenant 5 mg de nélarabine par millilitre. Chaque flacon contient 250 mg de nélarabine.

- Les autres composants sont : chlorure de sodium, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium (Voir rubrique 2 « Atriance contient du sodium »).

Comment se présente Atriance et contenu de l’emballage extérieur

Atriance solution pour perfusion est une solution limpide et incolore, conditionnée en flacons de verre transparent avec un bouchon en caoutchouc, scellé par un film détachable en aluminium.

Un flacon contient 50 ml.

Atriance est conditionné par boîte de 1 flacon ou 6 flacons.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovénie

Fabricant

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Espagne

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Allemagne

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestrasse 11
4866 Unterach am Attersee
Autriche

FAREVA Unterach GmbH
Mondseestraße 11
Unterach am Attersee, 4866,
Autriche

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l’autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740-255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Latvija

Sandoz d.d. Latvija filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

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 est impossible d'obtenir des informations complètes sur ce médicament. L'Agence européenne des médicaments réévaluera chaque année toute nouvelle information sur ce médicament, et si nécessaire cette notice sera mise à jour.

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de santé :

INSTRUCTIONS SUR LA CONSERVATION ET L'ELIMINATION D'ATRIANCE

Conservation d'Atriance solution pour perfusion

Ce médicament ne requiert pas de conditions particulières de conservation.

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

Instructions concernant la manipulation et l'élimination d'Atriance

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 du médicament.
- 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 incinéré à température élevée. Tout déchet liquide issu de la préparation de la solution pour perfusion de nélarabine peut être évacué dans les canalisations d'eau en lavant à grande eau.
- En cas de contact accidentel avec la peau ou les yeux, rincer immédiatement avec de grandes quantités d'eau.