

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

MAJ 05/2020 - Extraits EPAR Source : EMA révision 23 du 23/03/2020

http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000752/WC500027918.pdf

MODALITÉS DE PRESCRIPTION

- Médicament réservé à l'usage hospitalier.
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie, ou aux médecins compétents en cancérologie
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

POSOLOGIE

Population	Posologie	Commentaire
Adultes (>21 ans)	1500 mg/m² en perfusion IV les 1^{er}, 3^{ème} et 5^{ème} jours tous les 21 jours	
Adolescents entre 16 et 21 ans	L'efficacité et la tolérance ont été similaires pour les 2 schémas posologiques suivants : - 1500 mg/m² en perfusion IV les 1^{er}, 3^{ème} et 5^{ème} jours tous les 21 jours. - 650 mg/m² en perfusion IV pendant 5 jours consécutifs tous les 21 jours. Le médecin devra considérer la posologie la plus adaptée lorsqu'il traite un patient dans cette tranche d'âge.	Administration par perfusion intraveineuse uniquement (de 2 heures chez l'adulte et d'une heure chez l'enfant). Ne pas diluer. La dose requise de nélarabine doit être transférée dans des poches pour perfusion en plastique (PVC ou EVA) ou dans des flacons en verre
Enfants et adolescents entre 4 et 16 ans	- 650 mg/m² en perfusion IV pendant 5 jours consécutifs tous les 21 jours	
Enfants <4 ans	Données limitées	
Sujets âgés (≥ 65 ans)	Données insuffisantes pour déterminer si la réponse au traitement diffère de celle des patients plus jeunes <i>Un âge ≥ 65 ans semble être associé à une augmentation de la fréquence des EI neurologiques (analyse exploratoire)</i>	
Insuffisance rénale	Surveillance étroite. Absence d'études. La nélarabine et la 9-β-D-arabinofuranosyl guanine (ara-G) sont partiellement excrétées par les reins. Clairance < 50 ml/min : les données sont insuffisantes pour établir une recommandation en terme d'ajustement posologique.	
Insuffisance hépatique	Attention particulière chez ces patients. Absence d'étude.	

Modification de la posologie :

- **Interruption du traitement** dès l'apparition des premiers signes d'effets indésirables **neurologiques** de grade ≥ 2 (classification NCI – CTCAE).
- **Report** de la cure à envisager si autres toxicités, y compris hématologiques.

PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Neurotoxicité	<p>Surveillance++</p> <p>Interruption du traitement si effets indésirables neurologiques de grade ≥ 2</p> <p>Un traitement concomitant par voie intrathécale et/ou par irradiation crani-spinale n'est pas recommandé.</p>	<p><i>Toxicité dose-limitante. L'arrêt du traitement par nélarabine n'a pas toujours permis une récupération complète.</i></p> <p><i>Des EI sévères ont été rapportés dont : des altérations de l'état mental incluant une somnolence importante, une confusion mentale et un coma, des effets sur le SNC 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 EI associés à une démyélinisation et des neuropathies périphériques ascendantes d'apparence similaire à un syndrome de Guillain-Barré ont également été rapportés</i></p>
Vaccins vivants	<p>Contre-indiqués (ANSM/thesaurus IM) Non recommandés (EMA/EPAR)</p>	<p><i>Risque d'infection chez les sujets immunodéprimés</i></p>
Toxicité hématologique	<p>Contrôle régulier de la NFS</p>	<p><i>Des leucopénies, thrombopénies, anémies et neutropénies (incluant des neutropénies fébriles) ont été associées à un traitement par nélarabine.</i></p>
Hyperuricémie/syndrome de lyse tumorale	<p>Hydratation intraveineuse pour la prise en charge de l'hyperuricémie chez les patients à risque de développer un syndrome de lyse tumorale.</p> <p>Allopurinol pour les patients susceptibles de développer une hyperuricémie.</p>	
Mise en garde relative au sodium	<p>Ce médicament contient 1,725 mg/ml (75 micromoles) de sodium. Les patients suivant un régime pauvre en sel devront tenir compte de cette information</p>	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

► Source EPAR

- **In vitro : pas d'inhibition significative** de l'activité des isoenzymes du cytochrome hépatique P450 : 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.
- **Vaccins vivants non recommandés (risque d'infection chez les sujets immunodéprimés).**

► Source ANSM/ thésaurus des interactions médicamenteuses ([09/2019](#))

CYTOTOXIQUES

(altretamine, amsacrine, asparaginase, azacitidine, azathioprine, bendamustine, bleomycine, bortezomib, busulfan, cabazitaxel, capecitabine, carboplatine, carmustine, chlorambucil, cisplatine, cladribine, clofarabine, cyclophosphamide, cytarabine, dacarbazine, dactinomycine, daunorubicine, décitabine, dexrazoxane, docetaxel, doxorubicine, epirubicine, éribuline, estramustine, etoposide, fludarabine, fluorouracile, fotemustine, gemcitabine, giméracil, hydroxycarbamide, idarubicine, ifosfamide, irinotecan, lomustine, melphalan, mercaptopurine, méthotrexate, mitomycine c, mitoxantrone, nélarabine, otéracil, oxaliplatine, paclitaxel, pemetrexed, pentostatine, pipobroman, pixantrone, procarbazine, raltitrexed, streptozocine, tegafur, temozolomide, thiotépa, tioguanine, topotecane, vinblastine, vincristine, vindesine, vinflunine, vinorelbine)

+ ANTIVITAMINES K

	Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.	Précaution d'emploi Contrôle plus fréquent de l'INR.
--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------

+ FLUCYTOSINE

	Risque de majoration de la toxicité hématologique	A prendre en compte
--	---------------------------------------------------	----------------------------

+ IMMUNOSUPPRESSEURS

	Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.	A prendre en compte
--	------------------------------------------------------------------------	----------------------------

+ OLAPARIB

	Risque de majoration de l'effet myélosuppresseur du cytotoxique	Association DECONSEILLEE
--	-----------------------------------------------------------------	---------------------------------

+ PHÉNYTOÏNE (ET, PAR EXTRAPOLATION, FOSPHÉNYTOÏNE)

	Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.	Association DECONSEILLEE
--	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------

+ VACCINS VIVANTS ATTÉNUÉS

	Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.	CONTRE-INDICATION - Et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie. - Et, à l'exception de l'hydroxycarbamide dans son indication chez le patient drépanocytaire.
--	------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

NELARABINE

Nom commercial :

ATRIANCE®

OMEDIT IDF 2020

Version : 5

Création : Mars 2008
 Révision : Mai 2020

GROSSESSE/ALLAITEMENT

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Contraception	<ul style="list-style-type: none"> - Hommes et femmes en âge de procréer : contraception efficace tout au long du traitement par la nélarabine. - Hommes dont la partenaire est enceinte ou susceptible de tomber enceinte : utilisation de préservatifs au cours du traitement par la nélarabine et pendant au moins trois mois après son arrêt. 	
Grossesse	<ul style="list-style-type: none"> - Ne pas utiliser pendant la grossesse à moins d'une nécessité absolue. Risque d'anomalies et de malformations fœtales. - Si survenue d'une grossesse : informer la patiente des risques potentiels encourus par le fœtus. 	Données limitées Chez l'animal : toxicité sur la reproduction
Allaitement	Interruption de l'allaitement recommandée pendant la durée du traitement	Aucune donnée sur le passage de la nélarabine dans le lait maternel
Fertilité	Absence de données. De par l'action pharmacologique du produit, des EI sur la fertilité sont possibles. Si la conception d'un enfant est envisagée, sa planification devra être discutée avec les patients.	