

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atriance 5 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml contiene 5 mg di nelarabina.

Ogni flaconcino contiene 250 mg di nelarabina.

Eccipienti:

Ogni ml contiene 1.725 mg (75 micromoli) di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione per infusione.

Soluzione limpida, incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

La nelarabina è indicata per il trattamento di pazienti affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) e da linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL) che non hanno risposto o hanno avuto recidive dopo trattamento con almeno due regimi di chemioterapia.

Poiché le popolazioni dei pazienti che si trovano in queste condizioni patologiche sono poco numerose, le informazioni a supporto di tali indicazioni sono basate su dati limitati.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La nelarabina è solo per uso endovenoso e deve essere somministrata solo sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di agenti citotossici. La nelarabina è somministrata senza diluizione (vedere paragrafo 6.2).

Deve essere controllata regolarmente la conta ematica completa comprensiva delle piastrine (vedere paragrafi 4.4. e 4.8).

Si raccomanda che i pazienti in trattamento con nelarabina ricevano un'idratazione per via endovenosa in accordo con la pratica medica standard per la gestione della iperuricemia nei pazienti a rischio per la sindrome da lisi tumorale. Nei pazienti a rischio di iperuricemia, deve essere preso in considerazione l'uso di allopurinolo (vedere paragrafo 4.4).

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 16 anni)

La dose raccomandata di nelarabina negli adulti è di 1.500 mg/m² somministrati per via endovenosa, per la durata di due ore, nei giorni 1, 3 e 5 e ripetuta ogni 21 giorni.

Bambini e adolescenti (di età pari o inferiore ai 21 anni)

La dose raccomandata di nelarabina nei bambini è di 650 mg/m² somministrati per via endovenosa, per la durata di un'ora, giornalmente per 5 giorni consecutivi, ripetuta ogni 21 giorni.

Negli studi clinici sono state utilizzate, in pazienti di età compresa tra 16 e 21 anni, sia dosi da 650 mg/m² che da 1.500 mg/m². L'efficacia e la sicurezza sono state simili per entrambi i regimi. Il medico prescrittore deve considerare quale regime sia appropriato quando tratta pazienti di questo range di età.

Sono disponibili limitati dati di farmacologia clinica nei pazienti al di sotto dei 4 anni di età.

Modifica della dose

La nelarabina deve essere sospesa al primo segno di eventi neurologici di grado 2 o superiore, in base ai National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE). Nel caso di tossicità di altro tipo, compresa la tossicità ematologica, ritardare la dose successiva può rappresentare un'opzione.

Anziani

E' stato trattato con nelarabina un numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni non sufficiente per stabilire se essi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Insufficienza renale

La nelarabina non è stata studiata in soggetti con insufficienza renale. Nelarabina e 9-β-D-arabinofuranosilguanina (ara-G) sono escrete parzialmente per via renale (vedere paragrafo 5.2 - Insufficienza renale). Non vi sono dati sufficienti per raccomandare una modifica della dose nei pazienti con una *clearance* renale della creatinina Cl_{cr} inferiore a 50 ml/min. I pazienti con insufficienza renale che vengono trattati con nelarabina devono essere attentamente monitorati per la comparsa di tossicità.

Insufficienza epatica

La nelarabina non è stata studiata in pazienti con insufficienza epatica. Questi pazienti devono essere trattati con cautela.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

EVENTI AVVERSI NEUROLOGICI

Con l'utilizzo di nelarabina sono stati riportati eventi neurologici gravi. Tali eventi hanno compreso stati di alterazione mentale, inclusa sonnolenza grave, effetti sul sistema nervoso centrale, incluse convulsioni, e neuropatie periferiche che potevano variare da intorpidimento e parestesie a debolezza motoria e paralisi. Sono stati anche segnalati casi associati a demielinizzazione e neuropatie periferiche ascendenti simili alla sindrome di Guillain-Barré.

Non sempre con la sospensione di nelarabina si è ottenuta la guarigione completa da questi eventi. Pertanto, è fortemente raccomandato un attento monitoraggio di una eventuale comparsa di eventi neurologici e la nelarabina deve essere sospesa al primo segno di eventi neurologici di Grado 2 o superiore in base ai National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE).

La tossicità dose-limitante della nelarabina è la neurotossicità. Si consiglia di tenere sotto attenta osservazione i pazienti sottoposti a terapia con nelarabina per la comparsa di segni e sintomi di tossicità neurologica.

I comuni segni e sintomi correlati alla neurotossicità di nelarabina comprendono sonnolenza, confusione, convulsioni, atassia, parestesie e ipoestesia. La tossicità neurologica grave può manifestarsi sotto forma di coma, stato epilettico, demielinizzazione o neuropatie ascendenti simili alla sindrome di Guillain-Barré (vedere paragrafo 4.8).

Pazienti trattati in precedenza o in concomitanza con chemioterapia intratecale, o in precedenza con irradiazione craniospinale, sono potenzialmente a rischio maggiore di effetti indesiderati neurologici (vedere paragrafo 4.2 - Modifica della dose) e pertanto la terapia intratecale concomitante e/o l'irradiazione craniospinale non sono raccomandate.

Nei pazienti immunocompromessi, l'immunizzazione con vaccini vivi può potenzialmente causare infezione. Pertanto, l'immunizzazione con vaccini vivi non è raccomandata.

Sono state associate alla terapia con nelarabina leucopenia, trombocitopenia, anemia e neutropenia (compresa neutropenia febbrile). Deve essere controllata regolarmente la conta ematica completa comprensiva delle piastrine (vedere paragrafi 4.2 e 4.8).

Si raccomanda che i pazienti in trattamento con nelarabina ricevano un'idratazione per via endovenosa in accordo con la pratica medica standard per la gestione della iperuricemia nei pazienti a rischio di sindrome da lisi tumorale. Nei pazienti a rischio di iperuricemia, deve essere preso in considerazione l'uso di allopurinolo.

Anziani

Gli studi clinici con nelarabina non includono un numero di pazienti di età pari o superiore ai 65 anni sufficiente per stabilire se essi rispondano in modo diverso rispetto ai pazienti più giovani. In un'analisi esploratoria, l'aumento dell'età, soprattutto per età pari o superiore ai 65 anni, sembra essere associato ad un aumento della frequenza di effetti indesiderati neurologici.

Carcinogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti test di carcinogenesi con nelarabina. Tuttavia, è noto che nelarabina è genotossica per le cellule di mammifero (vedere paragrafo 5.3).

Avvertenza relativa al sodio

Questo medicinale contiene 1.725 mg/ml (75 mmol) di sodio. Ciò va tenuto in considerazione da parte dei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Nelarabina e ara-G *in vitro* non inibiscono in modo significativo le attività dei maggiori isoenzimi (CYP) del citocromo epatico P450, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 o CYP3A4.

Non è raccomandata la somministrazione concomitante di nelarabina in associazione con inibitori della adenosina deaminasi, quale la pentostatina. La somministrazione concomitante può ridurre l'efficacia della nelarabina e/o modificare il profilo degli eventi avversi di entrambi i principi attivi.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di nelarabina in donne in gravidanza.

Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva, incluse malformazioni (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per l'uomo non è noto, tuttavia l'esposizione durante la gravidanza probabilmente comporterà anomalie e malformazioni del feto.

La nelarabina non deve essere utilizzata durante la gravidanza, a meno che non sia strettamente necessario. Se le pazienti iniziano una gravidanza durante il trattamento con nelarabina, devono essere informate riguardo il possibile rischio per il feto.

Uomini e donne sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci, durante il trattamento e per almeno tre mesi dopo la cessazione del trattamento.

Non è noto l'effetto di nelarabina sulla fertilità nell'uomo. Sono possibili, in base all'azione farmacologica del prodotto, effetti indesiderati relativi alla fertilità. La pianificazione delle nascite deve essere adeguatamente discussa con i pazienti.

Non è noto se nelarabina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. L'escrezione di nelarabina nel latte non è stata studiata nell'animale. Tuttavia, a causa delle potenziali reazioni avverse gravi nei bambini, l'allattamento al seno deve essere interrotto.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari.

I pazienti trattati con nelarabina sono potenzialmente a rischio di sonnolenza durante il trattamento e per diversi giorni dopo il trattamento. I pazienti devono essere avvertiti che la sonnolenza può influire sull'esecuzione di attività che richiedono abilità, come guidare veicoli.

4.8 Effetti indesiderati

Dati da studi clinici

Dati dagli studi clinici principali

Il profilo di sicurezza ricavabile dagli studi clinici principali condotti con le dosi raccomandate di nelarabina in adulti (1.500 mg/m²) e bambini (650 mg/m²) si basa su dati relativi a 103 adulti e 84 pazienti pediatrici, rispettivamente. Gli eventi avversi più frequenti sono stati stanchezza, disturbi gastrointestinali, disturbi ematologici, disturbi respiratori, disturbi del sistema nervoso e ipertensione. La neurotossicità è risultata la tossicità dose-limitante associata alla terapia con nelarabina (vedere paragrafo 4.4).

La convenzione seguente è stata utilizzata per la classificazione della frequenza: Molto comune (≥1/10), Comune (da ≥1/100 a <1/10), Non comune (da ≥1/1.000 a <1/100), Raro (da ≥1/10.000 a <1/1.000), Molto raro (<1/10.000), non nota (non è possibile stimarla dai dati disponibili).

Termini definiti secondo MedDRA	Adulti (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Bambini (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Infezioni ed infestazioni</i>		
Infezioni (comprese ma non limitate a: sepsi, batteriemia, polmonite, infezioni fungine)	Molto comune: 40 (39)	Molto comune: 13 (15)
Nella popolazione adulta, vi è stato un solo ulteriore referto biotico che confermava una leucoencefalopatia multifocale progressiva. Vi sono state segnalazioni di infezioni opportunistiche a volte fatali in pazienti in terapia con nelarabina.		
<i>Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)</i>		
Sindrome da lisi tumorale (vedere anche Dati dal programma di uso compassionevole e da studi non principali)	Comune: 1 (1)	Non pertinente
<i>Patologie del sistema emolinfopoietico</i>		
Neutropenia febbrile	Molto comune: 12 (12)	Comune: 1 (1)
Neutropenia	Molto comune: 83 (81)	Molto comune: 79 (94)
Leucopenia	Comune: 3 (3)	Molto comune: 32 (38)
Trombocitopenia	Molto comune: 89 (86)	Molto comune: 74 (88)
Anemia	Molto comune: 102 (99)	Molto comune: 80 (95)
<i>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</i>		
Ipoglicemia	Non pertinente	Comune: 5 (6)
Ipocalcemia	Comune: 3 (3)	Comune: 7 (8)
Ipomagnesemia	Comune: 4 (4)	Comune: 5 (6)
Ipotassiemia	Comune: 4 (4)	Molto comune: 9 (11)
Anoressia	Comune: 9 (9)	Non pertinente

Termini definiti secondo MedDRA	Adulti (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Bambini (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Disturbi psichiatrici</i>		
Stato confusionale	Comune: 8 (8)	Comune: 2 (2)
<i>Patologie del sistema nervoso</i>		
Crisi epilettiche (compresi convulsioni, convulsioni da grande male, stato di male epilettico)	Comune: 1 (1)	Comune: 5 (6)
Amnesia	Comune: 3 (3)	Non pertinente
Sonnolenza	Molto comune: 24 (23)	Comune: 6 (7)
Patologie del sistema nervoso periferico (sensitivo e motorio)	Molto comune: 22 (21)	Molto comune: 10 (12)
Ipoestesia	Molto comune: 18 (17)	Comune: 5 (6)
Parestesia	Molto comune: 15 (15)	Comune: 3 (4)
Atassia	Comune: 9 (9)	Comune: 2 (2)
Disturbi dell'equilibrio	Comune: 2 (2)	Non pertinente
Tremori	Comune: 5 (5)	Comune: 3 (4)
Capogiri	Molto comune: 22 (21)	Non pertinente
Cefalea	Molto comune: 15 (15)	Molto comune: 14 (17)
Disgeusia	Comune: 3 (3)	Non pertinente
Sono stati anche segnalati casi associati a demielinizzazione e neuropatie periferiche ascendenti simili alla sindrome di Guillain-Barré. Un soggetto del gruppo pediatrico ha avuto un evento neurologico di stato di male epilettico ad esito fatale.		
<i>Patologie dell'occhio</i>		
Visione confusa	Comune: 4 (4)	Non pertinente
<i>Patologie vascolari</i>		
Ipotensione	Comune: 8 (8)	Non pertinente
<i>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</i>		
Versamento pleurico	Comune: 10 (10)	Non pertinente
Sibili respiratori	Comune: 5 (5)	Non pertinente
Dispnea	Molto comune: 21 (20)	Non pertinente
Tosse	Molto comune: 26 (25)	Non pertinente

Termini definiti secondo MedDRA	Adulti (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Bambini (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Patologie gastrointestinali</i>		
Diarrea	Molto comune: 23 (22)	Comune: 2 (2)
Stomatite	Comune: 8 (8)	Comune: 1 (1)
Vomito	Molto comune: 23 (22)	Comune: 8 (10)
Dolore addominale	Comune: 9 (9)	Non pertinente
Stipsi	Molto comune: 22 (21)	Comune: 1 (1)
Nausea	Molto comune: 42 (41)	Comune: 2 (2)
<i>Patologie epatobiliari</i>		
Iperbilirubinemia	Comune: 3 (3)	Comune: 8 (10)
Aumento delle transaminasi	Non pertinente	Molto comune: 10 (12)
Aumento della aspartato aminotransferasi	Comune: 6 (6)	Non pertinente
<i>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</i>		
Debolezza muscolare	Comune: 8 (8)	Non pertinente
Mialgia	Molto comune: 13 (13)	Non pertinente
Artralgia	Comune: 9 (9)	Comune: 1 (1)
Lombalgia	Comune: 8 (8)	Non pertinente
Dolore alle estremità	Comune: 7 (7)	Comune: 2 (2)
<i>Patologie renali e urinarie</i>		
Aumento della creatinina ematica	Comune: 2 (2)	Comune: 5 (6)
<i>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</i>		
Edema	Molto comune: 11 (11)	Non pertinente
Anomalie dell'andatura	Comune: 6 (6)	Non pertinente
Edema periferico	Molto comune: 15 (15)	Non pertinente
Piressia	Molto comune: 24 (23)	Comune: 2 (2)
Dolore	Molto comune: 11 (11)	Non pertinente
Stanchezza	Molto comune: 51 (50)	Comune: 1 (1)
Astenia	Molto comune: 18 (17)	Comune: 5 (6)

Dati da studi/programma di uso compassionevole del National Cancer Institute e da studi di Fase I

Oltre alle reazioni avverse osservate negli studi clinici principali, vi sono anche dati relativi a 875 pazienti compresi in studi/programma di uso compassionevole del National Cancer Institute (694 pazienti) e da studi di Fase I con nelarabina (181 pazienti). Sono state osservate le seguenti reazioni avverse:

Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)

Sindrome da lisi tumorale - 7 casi (vedere paragrafi 4.2 e 4.4)

4.9 Sovradosaggio

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio.

La nelarabina è stata somministrata in studi clinici fino a dosi di 75 mg/kg (circa 2.250 mg/m²) al giorno per 5 giorni in un paziente pediatrico, fino a dosi di 60 mg/kg (circa 2.400 mg/m²) al giorno per 5 giorni in 5 pazienti adulti e fino a 2.900 mg/m² in altri 2 adulti nei giorni 1, 3 e 5.

Sintomi e segni

E' probabile che il sovradosaggio di nelarabina causi neurotossicità grave (che può includere paralisi, coma), mielosoppressione e potenzialmente morte. Alla dose di 2200 mg/m² somministrati ai giorni 1, 3 e 5 ogni 21 giorni, 2 pazienti hanno sviluppato una significativa neuropatia sensoria ascendente di grado 3. La valutazione con la risonanza magnetica (MRI) dei 2 pazienti ha dato risultati compatibili con un processo di demielinizzazione a livello della colonna vertebrale cervicale.

Trattamento

Non è noto alcun antidoto per il sovradosaggio di nelarabina. Deve essere fornita la terapia di supporto compatibile con la buona pratica clinica.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, antimetaboliti, analoghi della purina, codice ATC: L01B B 07

La nelarabina è un pro-farmaco dell'ara-G, analogo della deossiguanosina. La nelarabina è rapidamente demetilata dalla adenosin deaminasi (ADA) ad ara-G e poi fosforilata intracellularmente dalla deossiguanosina kinasi e dalla deossicitidina kinasi al suo metabolita 5'-monofosfato. Il metabolita monofosfato è successivamente trasformato nella forma attiva 5'-trifosfato, ara-GTP. L'accumulo di ara-GTP nei blasti leucemici consente la incorporazione preferenziale di ara-GTP nell'acido desossiribonucleico (DNA), che porta alla inibizione della sintesi del DNA. Questo comporta la morte cellulare. Altri meccanismi possono contribuire agli effetti citotossici di nelarabina. *In vitro*, le cellule T sono più sensibili delle cellule B agli effetti citotossici della nelarabina.

Studi clinici

Studi negli adulti

In uno studio in aperto condotto dal Cancer and Leukaemia Group B e dal Southwest Oncology Group, sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di nelarabina in 39 adulti con leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) o linfoma linfoblastico (T-LBL). Ventotto dei 39 adulti avevano avuto recidive o erano refrattari ad almeno due precedenti regimi di induzione e avevano un'età compresa tra 16 e 65 anni (media 34 anni). Nelarabina è stata somministrata alla dose di 1500 mg/m² al giorno per via endovenosa, per la durata di due ore, nei giorni 1, 3 e 5 di un ciclo di 21 giorni. Cinque dei 28 pazienti (18%) [95% IC: 6%-37%] trattati con nelarabina hanno ottenuto una risposta completa (conta dei blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna altra evidenza di malattia, e pieno recupero della conta ematica periferica). Un totale di 6 pazienti (21%) [95% IC: 8%-41%] ha ottenuto una risposta completa con o senza recupero ematologico. Il tempo per raggiungere una risposta completa in entrambi i tipi di risposta era compreso tra 2.9 e 11.7 settimane. La durata della risposta (in entrambi i tipi di risposta (n=5) era compreso tra 15 e 195+ settimane. La mediana della sopravvivenza complessiva era di 20.6 settimane [95% IC: 10.4–36.4]. La sopravvivenza a un anno è stata del 29% [95% IC: 12%-45%].

Studi in pediatria

In uno studio in aperto, multicentrico condotto dal Childrens Oncology Group, la nelarabina è stata somministrata per via endovenosa, per la durata di 1 ora, per 5 giorni a 151 pazienti di età ≤ 21 anni, 149 dei quali affetti da leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) o da linfoma linfoblastico a cellule T (LBL), refrattari o recidivati. Ottantaquattro (84) pazienti, 39 dei quali avevano ricevuto in precedenza due o più regimi di induzione e 31 dei quali avevano ricevuto in precedenza un regime di induzione, sono stati trattati con 650 mg/m² al giorno di nelarabina somministrata per via endovenosa, per la durata di 1 ora, giornalmente per 5 giorni consecutivi, ripetuti ogni 21 giorni.

Dei 39 pazienti che avevano ricevuto in precedenza due o più regimi di induzione, 5 (13%) [95% IC: 4%-27%] hanno ottenuto una risposta completa (conta dei blasti nel midollo osseo ≤ 5%, nessuna altra evidenza di malattia, e pieno recupero della conta ematica periferica) e 9 (23%) [95% IC: 11%-39%] hanno ottenuto una risposta completa con o senza recupero ematologico completo. La durata della risposta in entrambi i tipi di risposta era compresa tra 4.7 e 36.4 settimane e la mediana della sopravvivenza complessiva è stata di 13.1 settimane [95% IC: 8.7-17.4] e la sopravvivenza a un anno è stata del 14% [95% IC: 3%-26%].

Tredici (42%) dei 31 pazienti trattati in precedenza con un regime di induzione hanno ottenuto una risposta complessiva completa. Nove di questi 31 pazienti non hanno risposto alla induzione precedente (pazienti refrattari). Quattro (44%) dei nove pazienti refrattari presentavano una risposta completa alla nelarabina.

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”.

Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La nelarabina è un pro-farmaco dell'ara-G, analogo della deossiguanosina. La nelarabina è rapidamente demetilata dalla adenosin deaminasi (ADA) ad ara-G e poi fosforilata intracellularmente dalla deossiguanosina kinasi e dalla deossicitidina kinasi al suo metabolita 5'-monofosfato. Il metabolita monofosfato è successivamente trasformato nella forma attiva 5'-trifosfato, ara-GTP. L'accumulo di ara-GTP nei blasti leucemici consente la incorporazione preferenziale di ara-GTP nell'acido desossiribonucleico (DNA), che porta alla inibizione della sintesi del DNA. Questo comporta la morte cellulare. Altri meccanismi possono contribuire agli effetti citotossici di nelarabina. *In vitro*, le cellule T sono più sensibili delle cellule B agli effetti citotossici della nelarabina.

In un'analisi trasversale dei dati di quattro studi di Fase I, la farmacocinetica di nelarabina e di ara-G è stata definita in pazienti di età inferiore ai 18 anni e in pazienti adulti con leucemia refrattaria o linfoma.

Assorbimento

Adulti

I valori plasmatici di C_{max} di ara-G si presentavano generalmente alla fine dell'infusione di nelarabina ed erano generalmente più alti dei valori di C_{max} di nelarabina, indicando una rapida ed estensiva conversione di nelarabina ad ara-G. A seguito dell'infusione di 1.500 mg/m^2 di nelarabina nel corso di due ore in pazienti adulti, la media (%CV) della C_{max} plasmatica di nelarabina e i valori di AUC_{inf} sono stati di $13.9 \mu\text{M}$ (81%) e $13.5 \mu\text{M.h}$ (56%) rispettivamente. La media della C_{max} di ara-G ed i valori di AUC_{inf} nel plasma sono stati $115 \mu\text{M}$ (16%) e $571 \mu\text{M.h}$ (30%), rispettivamente.

La C_{max} intracellulare per ara-GTP compariva entro 3 - 25 ore al giorno 1. La media (%CV) della C_{max} intracellulare di ara-GTP e i valori di AUC erano a questa dose $95.6 \mu\text{M}$ (139%) e $2214 \mu\text{M.h}$ (263%).

Pazienti pediatrici

A seguito dell'infusione di 400 o 650 mg/m^2 di nelarabina per la durata di un'ora in 6 pazienti pediatrici, la media (%CV) della C_{max} di nelarabina e dei valori di AUC_{inf} nel plasma, aggiustati ad una dose di 650 mg/m^2 , era di $45.0 \mu\text{M}$ (40%) e $38.0 \mu\text{M.h}$ (39%), rispettivamente. La media della C_{max} di ara-G ed i valori di AUC_{inf} nel plasma sono stati $60.1 \mu\text{M}$ (17%) e $212 \mu\text{M.h}$ (18%), rispettivamente.

Distribuzione

Sulla base di dati combinati di farmacocinetica di Fase I con dosi di nelarabina da 104 a 2.900 mg/m^2 , nelarabina ed ara-G sono distribuite nell'organismo in modo estensivo. In modo specifico per nelarabina, la media (%CV) dei valori V_{SS} è stata di 115 l/m^2 (159%) e 89.4 l/m^2 (278%) nei pazienti adulti e pediatrici, rispettivamente. Per ara-G, la media dei valori V_{SS}/F è stata di 44.8 l/m^2 (32%) e 32.1 l/m^2 (25%) nei pazienti adulti e pediatrici, rispettivamente.

In vitro nelarabina e ara-G non sono legate in modo considerevole alle proteine plasmatiche umane (meno del 25%), e il legame è indipendente dalle concentrazioni di nelarabina o ara-G fino a $600 \mu\text{M}$. Non è stato osservato accumulo di nelarabina o ara-G nel plasma dopo somministrazione di nelarabina sia con lo schema di somministrazione giornaliera, sia nei giorni 1, 3, 5.

Dopo somministrazione di nelarabina, le concentrazioni di ara-GTP intracellulare nei blasti leucemici erano quantificabili per un periodo prolungato. L'ara-GTP intracellulare si accumulava a seguito di somministrazioni ripetute di nelarabina. Nello schema con somministrazione nei giorni 1, 3 e 5, i valori di C_{max} e di $AUC_{(0-t)}$ al giorno 3 sono stati circa del 50% e del 30%, rispettivamente, maggiori dei valori di C_{max} e di $AUC_{(0-t)}$ al giorno 1.

Metabolismo

La via principale del metabolismo di nelarabina è la O-demetilazione da parte della adenosina deaminasi per formare ara-G, che viene idrolizzata a guanina. Inoltre, parte della nelarabina è idrolizzata a metilguanina, che a sua volta è O-demetilata a guanina. La guanina è N-deaminata a xantina, che è ulteriormente ossidata ad acido urico.

Eliminazione

Nelarabina e ara-G sono rapidamente eliminate dal plasma con un'emivita di circa 30 minuti e 3 ore, rispettivamente. Questi risultati si sono ottenuti in pazienti con leucemia o linfoma refrattari, a dosi di 1.500 mg/m^2 di nelarabina (adulti) o di 650 mg/m^2 (pazienti pediatrici).

Dati combinati di farmacocinetica di Fase 1 con dosi di nelarabina da 104 a 2.900 mg/m^2 indicano che la media (%CV) dei valori di *clearance* (Cl) per nelarabina è stata di 138 l/ora/m^2 (104%) e 125 l/ora/m^2 (214%) nei pazienti adulti e pediatrici, rispettivamente, al giorno 1 (n = 65 adulti, n = 21 pazienti pediatrici). La *clearance* apparente di ara-G (Cl/F) è comparabile tra i due gruppi al giorno 1 [9.5 l/ora/m^2 (35%) nei pazienti adulti e 10.8 l/ora/m^2 (36%) nei pazienti pediatrici].

Nelarabina e ara-G sono parzialmente eliminate dai reni. L'escrezione urinaria media di nelarabina e ara-G è stata, rispettivamente, il 5,3% e il 23,2% della dose somministrata, in 28 pazienti adulti durante le 24 ore seguenti l'infusione di nelarabina il giorno 1. La *clearance* renale era in media 9.0 l/ora/m^2 (151%) per nelarabina e 2.6 l/ora/m^2 (83%) per ara-G in 21 pazienti adulti.

Poiché il periodo di tempo intracellulare dell'ara-GTP è stato prolungato, non si è potuto stimare in modo accurato la sua emivita di eliminazione.

Bambini

Sono disponibili limitati dati di farmacologia clinica nei pazienti al di sotto dei 4 anni di età.

Dati combinati di farmacocinetica di Fase 1 con dosi di nelarabina da 104 a 2.900 mg/m² indicano che i valori di *clearance* (Cl) e di V_{ss} per nelarabina e ara-G sono comparabili tra i due gruppi. Ulteriori dati relativi alla farmacocinetica di nelarabina e ara-G nella popolazione pediatrica sono forniti in altri sottoparagrafi.

Sesso

Il sesso non ha effetto sulla farmacocinetica di nelarabina o di ara-G. I valori di C_{max} e AUC_(0-t) di ara-GTP intracellulare allo stesso livello di dose sono stati in media da 2 a 3 volte maggiori nelle donne adulte rispetto agli uomini adulti.

Razza

L'effetto della razza sulla farmacocinetica di nelarabina e ara-G non è stato studiato in modo specifico. In una analisi farmacocinetica/farmacodinamica trasversale agli studi, la razza non aveva un apparente effetto sulla farmacocinetica di nelarabina, ara-G o ara-GTP intracellulare.

Insufficienza renale

La farmacocinetica di nelarabina e ara-G non è stata studiata in modo specifico nei pazienti con insufficienza renale o emodializzati. La nelarabina è escreta in piccole quantità attraverso il rene (dal 5% al 10% della dose somministrata). Ara-G è escreta in grandi quantità attraverso il rene (dal 20% al 30% della dose somministrata di nelarabina). Gli adulti ed i bambini sono stati suddivisi negli studi clinici in tre gruppi in base alla funzionalità renale: normale, con Cl_{cr} maggiore di 80 ml/min (n = 56), insufficienza lieve, con Cl_{cr} pari a 50-80 ml/min (n = 12) e insufficienza moderata, con Cl_{cr} inferiore a 50 ml/min (n = 2). La *clearance* apparente (Cl/F) media di ara-G era inferiore di circa il 7% nei pazienti con insufficienza renale lieve rispetto ai pazienti con funzione renale normale (vedere paragrafo 4.2). Non sono disponibili dati per fornire una raccomandazione per il dosaggio nei pazienti con Cl_{cr} inferiore a 50 ml/min.

Anziani

L'età non ha effetto sulla farmacocinetica di nelarabina o di ara-G. La riduzione della funzionalità renale, che è più comune nell'anziano, può ridurre la *clearance* di ara-G (vedere paragrafo 4.2).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Le reazioni avverse non osservate negli studi clinici, ma osservate nell'animale a livelli di esposizione simili a quelli della clinica, e con una possibile rilevanza per l'impiego clinico, sono state le seguenti: nelarabina ha causato modifiche istopatologiche del sistema nervoso centrale (materia bianca), vacuolizzazione e modifiche degenerative nell'encefalo, nel cervelletto e nel midollo spinale di scimmie dopo trattamento giornaliero con nelarabina per 23 giorni, a livelli di esposizione inferiori a quelli terapeutici nell'uomo. Nelarabina ha mostrato citotossicità per i monociti ed i macrofagi *in vitro*.

Carcinogenesi

Non sono stati condotti test di carcinogenesi di nelarabina.

Mutagenesi

La nelarabina è risultata mutagena per le cellule di linfoma di topo L5178Y/TK, con e senza attivazione metabolica.

Tossicità riproduttiva

In confronto ai controlli, la nelarabina ha causato nel coniglio un aumento nell'incidenza di malformazioni fetali, anomalie e variazioni, quando è stata somministrata, durante il periodo dell'organogenesi, a dosi mg/m² pari a circa il 24% della dose nell'uomo adulto. È stata osservata palatoschisi nel coniglio somministrando una dose di circa 2 volte la dose nell'uomo adulto, assenza dei pollici nel coniglio somministrando una dose pari a circa il 79% della dose nell'uomo adulto, mentre sono stati osservati a tutte le dosi assenza della colecisti, lobi polmonari accessori, sternebre fuse o sovrannumerarie e ritardo nell'ossificazione. Nel coniglio l'incremento del peso corporeo materno e il peso corporeo fetale risultavano ridotti somministrando una dose di circa 2 volte la dose nell'uomo adulto.

Fertilità

Non sono stati condotti studi nell'animale per stabilire gli effetti di nelarabina sulla fertilità. Tuttavia, nessun effetto indesiderato è stato osservato nei testicoli o nelle ovaie di scimmie somministrando nelarabina per via endovenosa, per 30 giorni consecutivi, a dosi fino a circa il 32% della dose per mg/m^2 nell'uomo adulto.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Cloruro di sodio
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per aggiustare il pH)
Idrossido di sodio (per aggiustare il pH)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni
Atriance dopo l'apertura del flaconcino è stabile fino a 8 ore, fino a 30°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcini di vetro trasparente (Tipo I) con tappo di gomma bromobutilica privo di lattice, sigillato con una chiusura di alluminio.
Ogni flaconcino contiene 50 ml. Atriance è disponibile in confezioni da 6 flaconcini.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Si devono adottare le normali procedure per la corretta manipolazione e lo smaltimento dei medicinali antitumorali, cioè:

- Il personale deve essere istruito su come manipolare e trasportare il medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività relative all'impiego di questo medicinale.
- Il personale che maneggia questo medicinale durante la manipolazione/trasporto deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- Tutti gli oggetti utilizzati per la somministrazione o per la pulizia, compresi i guanti, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- Il contatto accidentale con la pelle o gli occhi deve essere trattato immediatamente con grandi quantità di acqua.
Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito

8. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.emea.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Regno Unito

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Non pertinente

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di farmacovigilanza

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 0 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio, sia operativo ed in funzione prima e durante la commercializzazione del prodotto.

Piano di Gestione del Rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio si impegna a condurre gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza riportate in dettaglio nel Piano di Farmacovigilanza, in accordo con la versione 3 del Piano di Gestione del Rischio (RMP) presentato nel Modulo 1.8.2 della domanda di Autorizzazione all'Immissione in Commercio e qualsiasi altro aggiornamento successivo del RMP, in accordo con il CHMP.

In accordo con la linea guida del CHMP sui sistemi di gestione del rischio per medicinali per uso umano, il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla prossima relazione periodica di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR).

Inoltre, deve essere presentato un Piano di Gestione del Rischio (RMP) aggiornato

- Quando vengono ricevute nuove informazioni che possono avere un effetto sulle attuali Specifiche di Sicurezza, sul Piano di Farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio
- Entro 60 giorni dal raggiungimento di un risultato importante (relativo alla farmacovigilanza o alla minimizzazione del rischio)
- Su richiesta dell'EMA

C. OBBLIGHI SPECIFICI PER IL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro i tempi stabiliti il seguente programma di studi, i cui risultati formeranno la base del riesame annuale del rapporto rischio/beneficio.

Aspetti clinici

1. Il Richiedente si impegna a fornire i dati dello studio COG in corso, AALL0434. I dati iniziali di sicurezza saranno presentati quando disponibili (attesi nel 2010), i dati finali saranno presentati quando disponibili (attesi nel 2016).
2. Il Richiedente si impegna a fornire dati da uno Studio di Sorveglianza Post-Marketing con Atriance nella popolazione di pazienti indicata, di età inferiore ai 21 anni, che ricevono una dose di 650 mg/m² di nelarabina. Il protocollo sarà presentato entro 1 mese dall'ottenimento della Autorizzazione all'Immissione in Commercio. I rapporti annuali saranno presentati come parte della rivalutazione annuale dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio, emessa in circostanze eccezionali. Una sinossi dello studio sarà presentata entro 6 mesi dal completamento dello studio (attesa nel 2012).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO ESTERNO

IMBALLAGGIO ESTERNO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atriance 5 mg/ml soluzione per infusione
Nelarabina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene 5 mg di nelarabina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico/idrossido di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione
50 ml x 6 flaconcini
250 mg/50 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Stabile fino a 8 ore, fino a 30°C dopo l'apertura del flaconcino.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito.

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atriance 5 mg/ml soluzione per infusione
Nelarabina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni ml contiene 5 mg di nelarabina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico/idrossido di sodio.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Soluzione per infusione

250 mg/50 ml

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso endovenoso.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Stabile fino a 8 ore, fino a 30°C dopo l'apertura del flaconcino.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito.

12. NUMERO DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Atriance 5 mg/ml soluzione per infusione

Nelarabina

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi.
- Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Atriance e a che cosa serve
2. Prima di usare Atriance
3. Come usare Atriance
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Atriance
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È ATRIANCE E A CHE COSA SERVE

Atriance appartiene ad un gruppo di medicinali usati per trattare alcuni tipi di tumore.

Atriance è utilizzato per il trattamento di pazienti con:

- un tipo di leucemia, chiamata leucemia linfoblastica acuta a cellule T. La leucemia causa un aumento anomalo del numero dei globuli bianchi (cellule del sangue), nel corpo e a volte anche nel sangue. Il tipo di leucemia è correlato al tipo di globuli bianchi principalmente coinvolto. In questo caso, sono chiamati linfoblasti.
- un tipo di linfoma, chiamato linfoma linfoblastico a cellule T. Questo linfoma è causato da una massa di linfoblasti, un tipo di globuli bianchi.

Per qualsiasi domanda relativa alla sua malattia, si rivolga al medico.

2. PRIMA DI USARE ATRIANCE

Lei (o suo/a figlio/a se è in trattamento) non deve ricevere Atriance

- se lei (o suo/a figlio/a se è in trattamento) è allergico (ipersensibile) alla nelarabina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Atriance.

Faccia particolare attenzione con Atriance

Con l'utilizzo di Atriance sono stati riportati effetti neurologici gravi. I sintomi comprendevano stato mentale alterato (ad es. stanchezza), effetti sul sistema nervoso (ad es. convulsioni, sensazione di intorpidimento o formicolio, debolezza e paralisi). **Il medico verificherà regolarmente la comparsa di questi sintomi (vedere anche Possibili effetti indesiderati)**

Il medico deve anche sapere quanto segue prima di somministrarle questo medicinale:

- **se lei (o suo/a figlio/a se è in trattamento) ha qualsiasi problema ai reni o al fegato.** Può essere necessario aggiustare la sua dose di Atriance
- **se lei (o suo/a figlio/a se è in trattamento) è stato di recente vaccinato, o prevede di esserlo,** con un vaccino vivo (ad es. per poliomielite, varicella, tifo).
- **se lei è incinta, o pensa di iniziare una gravidanza.**
- **se lei ha intenzione di diventare padre.**
Atriance può recare danno a un bambino concepito prima, durante o immediatamente dopo il trattamento. Lei deve utilizzare un efficace metodo contraccettivo. Chieda consiglio al medico.
- **se lei sta allattando al seno.** L'allattamento al seno non è raccomandato mentre lei è in trattamento con Atriance. Parli delle alternative con il medico

Informi il medico se qualcuno di questi casi la riguarda.

Uso di Atriance con altri medicinali

Informi il medico se sta assumendo, o ha recentemente assunto, **qualsiasi altro medicinale.** Ciò include qualsiasi prodotto erboristico o medicinali acquistati senza prescrizione medica. Si ricordi di riferire al medico se inizia a prendere qualsiasi altro medicinale mentre è in trattamento con Atriance.

Gravidanza e allattamento

Atriance non è raccomandato nelle donne in gravidanza. Può recare danno a un bambino concepito prima, durante o immediatamente dopo il trattamento. Si raccomanda di discutere con il medico la valutazione di un appropriato metodo di controllo delle nascite. Non tenti di iniziare una gravidanza/diventare padre fino a che il medico non le dica che ciò sia sicuro.

I pazienti maschi, che possono avere il desiderio di diventare padri, devono chiedere al medico un consiglio o un trattamento relativo alla pianificazione delle nascite. Se la gravidanza inizia durante il trattamento con Atriance, lo deve riferire al medico immediatamente.

Non è noto se Atriance sia escreto nel latte materno. L'allattamento al seno deve essere sospeso mentre lei è in trattamento con Atriance. Chieda consiglio al medico prima di prendere qualsiasi medicinale. Vedere "Faccia particolare attenzione con Atriance".

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Atriance può dare una sensazione di torpore o sonnolenza, sia durante il trattamento, sia per alcuni giorni dopo il trattamento stesso. Se lei si sente stanco o debole, non guidi veicoli e non usi qualsiasi strumento o macchinario.

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Atriance

Questo medicinale contiene almeno 23 mg di sodio per dose. Ciò è da tenere in considerazione da parte dei pazienti che seguono una dieta a ridotto contenuto di sodio.

3. COME USARE ATRIANCE

La dose di Atriance che le viene somministrata si baserà su:

- **la superficie corporea sua/di suo/a figlio/a (se è in trattamento)** (questa sarà calcolata dal medico in base all'altezza e al peso).
- **i risultati dell'esame del sangue** effettuato prima del trattamento

Adulti e adolescenti (di età pari o superiore ai 16 anni)

La dose abituale è di 1.500 mg/m² di superficie corporea al giorno.

Un medico o un infermiere le somministrerà una dose appropriata di Atriance con un'infusione goccia a goccia (fleboclisi). Generalmente l'infusione viene somministrata nel braccio per la durata di circa 2 ore.

Le verrà somministrata una infusione (fleboclisi) una volta al giorno nei giorni di trattamento 1, 3 e 5. Questo schema di trattamento sarà di norma ripetuto ogni tre settimane. Questo trattamento può variare, a seconda dei risultati delle analisi del sangue effettuate ad intervalli regolari.

Bambini e adolescenti (di età pari o inferiore ai 21 anni)

La dose abituale è di 650 mg/m² di superficie corporea al giorno.

Un medico o un infermiere somministrerà a lei/a suo/a figlio/a (se è in trattamento) una dose appropriata di Atriance con una *infusione* (fleboclisi). Generalmente l'infusione viene somministrata nel braccio per la durata di circa 1 ora.

A lei/a suo/a figlio/a (se è in trattamento) le verrà somministrata una infusione (fleboclisi) una volta al giorno per 5 giorni. Questo schema di trattamento sarà di norma ripetuto ogni tre settimane. Questo trattamento può variare, a seconda dei risultati delle analisi del sangue effettuate ad intervalli regolari.

Se si interrompe il trattamento con Atriance

Il medico deciderà quando interrompere il trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Atriance può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggioranza degli effetti indesiderati riportati con Atriance sono stati osservati in adulti, bambini e adolescenti. Alcuni effetti indesiderati sono stati riportati più spesso nei pazienti adulti. La ragione di ciò non è nota.

Se ha qualsiasi dubbio, ne parli con il medico.

Effetti indesiderati molto comuni

Questi possono presentarsi **in più di 1 su 10 persone** trattate con Atriance.

- **Segni di infezione.** Atriance può ridurre il numero dei globuli bianchi del sangue e ridurre la resistenza alle infezioni (compresa la polmonite). Ciò può anche mettere in pericolo di vita. I segni di infezione includono:

febbre

grave peggioramento delle condizioni generali

sintomi locali quali mal di gola, male alla bocca o problemi urinari (per esempio, una

sensazione di bruciore quando si urina, che può essere causata da una infezione urinaria)

Se presenta uno qualsiasi di questi segni, **informi il medico immediatamente.** Dovrà essere eseguito un esame del sangue per verificare una possibile riduzione dei globuli bianchi nel sangue.

Altri effetti indesiderati molto comuni

- Modifiche nella percezione delle sensazioni alle mani e ai piedi, debolezza muscolare che si manifesta come difficoltà ad alzarsi da una sedia, o come difficoltà nel camminare (*neuropatia periferica*); ridotta sensibilità al contatto leggero, o dolore; sensazioni anomale quali sensazione di bruciore, formicolio, sensazione di qualcosa che striscia sulla pelle.
- Sensazione generale di debolezza e stanchezza (*anemia temporanea*). In alcuni casi lei potrà avere bisogno di una trasfusione di sangue.
- Lividi o sanguinamenti non usuali, causati dalla diminuzione del numero delle cellule responsabili della coagulazione del sangue. Questo può portare a sanguinamenti gravi in seguito a ferite relativamente piccole, quali piccoli tagli. Raramente può dar luogo a sanguinamenti anche più gravi (*emorragie*). Parli con il medico per avere un consiglio su come ridurre al minimo il rischio di sanguinamenti.
- Sensazione di torpore e sonnolenza; mal di testa; capogiri.
- Respiro corto, difficoltà e fatica nel respirare; tosse.
- Sensazione di stomaco indisposto (*nausea*); malessere/vomito; diarrea; stipsi
- Dolore muscolare.
- Gonfiore di parti del corpo causato da accumulo di quantità anomale di liquidi (*edema*).
- Temperatura corporea alta (*febbre*); stanchezza; sensazione di debolezza/perdita di forza.

Ne parli con il medico se uno qualsiasi di questi effetti le causa problemi.

Effetti indesiderati comuni

Questi possono presentarsi **fino a 1 su 10 persone** trattate con Atriance.

- Contrazioni muscolari violente, incontrollabili, spesso accompagnate da stato di incoscienza, che possono essere dovute ad un attacco epilettico (*convulsioni*).
- Goffaggine e mancanza di coordinamento, che influiscono sull'equilibrio, sul camminare, sui movimenti degli arti o degli occhi, o sul linguaggio.
- Tremori ritmici non intenzionali di uno o più arti (*tremori*).
- Debolezza muscolare (possibilmente associata con *neuropatia periferica* - vedere sopra), dolore alle articolazioni, dolore alla schiena; dolore alle mani e ai piedi compresi formicolio e intorpidimento.
- Abbassamento della pressione del sangue.
- Perdita di peso e perdita dell'appetito (*anoressia*); dolori allo stomaco; dolore alla bocca, ulcere o infiammazioni nella bocca.
- Problemi con la memoria, sensazione di disorientamento; visione offuscata; alterazione o perdita del senso del gusto (*disgeusia*).
- Accumulo di liquido intorno ai polmoni che causa dolore al torace e difficoltà nella respirazione (*versamento pleurico*); sibili respiratori
- Aumento della quantità di bilirubina nel sangue, che può causare un colore giallo della pelle e torpore (sentirsi assonnato).
- Aumento dei livelli degli enzimi epatici (del fegato) nel sangue.
- Aumento dei livelli di creatinina nel sangue (un segno di problemi ai reni, che può portare a urinare meno di frequente).
- Il rilascio del contenuto delle cellule tumorali (*sindrome da lisi tumorale*), che può causare un ulteriore stress al suo organismo. I sintomi iniziali includono nausea e vomito, respiro corto, battiti cardiaci irregolari, intorpidimento delle urine, stato di torpore e/o dolore alle articolazioni. Se ciò si dovesse presentare, è più probabile che si presenti alla prima dose. Il medico prenderà le precauzioni appropriate per minimizzare il rischio che questo accada.
- Riduzione dei livelli di alcune sostanze nel sangue:
 - bassi livelli di calcio, che possono causare crampi muscolari, crampi addominali o spasmi
 - bassi livelli di magnesio, che possono causare debolezza muscolare, confusione, movimenti "a scatti", pressione del sangue alta, ritmo cardiaco irregolare e rallentamento dei riflessi a livelli di magnesio nel sangue notevolmente bassi.
 - bassi livelli di potassio che possono causare una sensazione di debolezza
 - bassi livelli di glucosio, che possono causare nausea, sudorazione, debolezza, svenimenti, confusione o allucinazioni

Se uno qualsiasi di questi effetti le causa problemi, **ne parli con il medico**.

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE ATRIANCE

Tenere Atriance fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Atriance dopo la data di scadenza che è riportata astuccio e flaconcino.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Atriance dopo l'apertura del flaconcino è stabile fino a 8 ore, fino a 30°C.

6. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Atriance

- Il principio attivo di Atriance è la nelarabina. Ogni ml di Atriance soluzione per infusione contiene 5 mg di nelarabina. Ogni flaconcino contiene 250 mg di nelarabina.
- Gli eccipienti sono cloruro di sodio, acqua per preparazioni iniettabili, acido cloridrico/idrossido di sodio

Descrizione dell'aspetto di Atriance e contenuto della confezione

Atriance soluzione per infusione è una soluzione limpida, incolore. E' disponibile in flaconcini di vetro trasparente con tappo di gomma privo di lattice e sigillato con una chiusura di alluminio.

Ogni flaconcino contiene 50 ml.

Atriance è disponibile in confezioni da 6 flaconcini.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Regno Unito.

Produttore

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Regno Unito.

Per ulteriori informazioni su Atriance , contatti il rappresentate locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OU
Tel: + 372 6676 900
estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.
Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.
Tel: + 34 902 202 700
es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline
Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44
diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited
Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.
Tel: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.
Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd
Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA
Tel: + 371 7312687
lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB
Tel: + 370 5 264 90 00
info.lt@gsk.com

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0
at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos
Farmacêuticos, Lda.
Tel: + 351 21 412 95 00
FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.
Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.
Tel: + 386 (0)1 280 25 00
medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.
Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11
repcia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy
Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30
Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB
Tel: + 46 (0)31 67 09 00
info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK
Tel: + 44 (0)800 221441
customercontactuk@gsk.com

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il

A questo medicinale è stata rilasciata una autorizzazione in “circostanze eccezionali”.

Ciò significa che data la rarità della sua malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) revisionerà annualmente qualsiasi nuova informazione sul medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali (EMA): <http://www.ema.europa.eu/>. Inoltre, sono riportati link ad altri siti web su malattie rare e relativi trattamenti terapeutici.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente ai professionisti medici o operatori sanitari:

ISTRUZIONI SU COME CONSERVARE E SMALTIRE ATRIANCE

Conservazione di Atriance soluzione per infusione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Atriance dopo l'apertura del flaconcino è stabile fino a 8 ore, fino a 30°C.

Istruzioni per la manipolazione e lo smaltimento di Atriance

Si devono adottare le normali procedure per la corretta manipolazione e il corretto smaltimento dei medicinali antitumorali, cioè:

- Il personale deve essere istruito su come manipolare e trasportare il medicinale.
- Il personale in stato di gravidanza deve essere escluso dalle attività relative all'impiego di questo medicinale.
- Il personale che maneggia questo medicinale durante la manipolazione/trasporto deve indossare indumenti protettivi, compresi maschera, occhiali e guanti.
- Tutti gli oggetti utilizzati per la somministrazione o per la pulizia, compresi i guanti, devono essere riposti in buste per lo smaltimento di materiali ad alto rischio, da incenerire ad alta temperatura. I rifiuti liquidi possono essere dispersi con grandi quantità di acqua.
- Il contatto accidentale con la pelle o gli occhi deve essere trattato immediatamente con grandi quantità di acqua.