

**ANEXO I**

**FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atriance 5 mg/ml solución para perfusión

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de solución contiene 5 mg de nelarabina.

Cada vial contiene 250 mg de nelarabina.

### Excipiente con efecto conocido

Cada ml de solución contiene 1,770 mg (77 micromoles) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión.

Solución transparente, incolora.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

Nelarabina está indicado para el tratamiento de pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) que no hayan respondido o que hayan recaído tras el tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia.

La información en la que se fundamenta esta indicación está basada en datos limitados debido al reducido número de pacientes que padecen estas enfermedades.

### 4.2 Posología y forma de administración

Nelarabina sólo debe administrarse bajo la supervisión de un médico experimentado en el manejo de agentes citotóxicos.

#### Posología

Se deben realizar, de forma periódica, recuentos sanguíneos completos que incluyan recuento de plaquetas (ver secciones 4.4 y 4.8).

#### Adultos y adolescentes (a partir de 16 años)

La dosis recomendada de nelarabina en adultos y adolescentes a partir de 16 años es de 1.500 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa, durante dos horas, en los días 1, 3 y 5 y repetida cada 21 días.

### Niños y adolescentes (21 años o menos)

La dosis recomendada de nelarabina en niños y adolescentes (21 años o menos) es de 650 mg/m<sup>2</sup>, administrada por vía intravenosa, durante una hora cada día, durante 5 días consecutivos y repetida cada 21 días.

En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de 650 mg/m<sup>2</sup> y 1.500 mg/m<sup>2</sup> en pacientes con edades comprendidas entre 16 y 21 años. La eficacia y seguridad fue similar para ambos regímenes. El médico prescriptor debe evaluar cuál es el régimen apropiado cuando esté tratando pacientes de este grupo de edad.

Los datos clínicos disponibles en pacientes menores de 4 años son limitados (ver sección 5.2).

### Modificación de dosis

Debe interrumpirse el tratamiento con nelarabina en cuanto aparezca el primer síntoma de acontecimiento neurológico de grado 2 o superior de acuerdo con la Terminología Frecuente de Criterios de Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE). Cuando aparezca otro tipo de toxicidad, incluyendo la toxicidad hematológica, existe la opción de retrasar la dosis siguiente.

### Poblaciones especiales

#### *Pacientes de edad avanzada*

El número de pacientes de 65 años y mayores que han sido tratados con nelarabina es insuficiente para determinar si su respuesta es diferente a la de pacientes más jóvenes (ver secciones 4.4 y 5.2)

#### *Insuficiencia renal*

No se ha estudiado el efecto de nelarabina en pacientes con insuficiencia renal. Nelarabina y 9-β-D-arabinofuranosilguanina (ara-G) son excretados parcialmente por vía renal (ver sección 5.2). No se dispone de datos suficientes que apoyen una recomendación de ajuste de dosis en pacientes con un aclaramiento renal de creatinina Cl<sub>cr</sub> menor de 50 ml/min. Los pacientes con insuficiencia renal tratados con nelarabina deben ser estrechamente controlados debido a la posible aparición de toxicidad.

#### *Insuficiencia hepática*

No se ha estudiado el efecto de nelarabina en pacientes con insuficiencia hepática. Estos pacientes deben ser tratados con precaución.

### Forma de administración

Nelarabina se debe administrar por vía intravenosa y no se debe diluir antes de la administración. La dosis apropiada de nelarabina debe ser transferida a bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de etil vinil acetato (EVA) o a envases de vidrio y debe ser administrada por vía intravenosa como una perfusión de dos horas en pacientes adultos y como una perfusión de una hora en pacientes pediátricos.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

#### 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

##### *REACCIONES ADVERSAS NEUROLÓGICAS*

Se han notificado reacciones neurológicas graves con el uso de nelarabina. Estas reacciones comprenden, estado mental alterado incluyendo somnolencia grave, confusión y coma, efectos en el sistema nervioso central como convulsiones, ataxia, estatus epiléptico y neuropatía periférica, incluido hipoestesia, que van desde entumecimiento y parestesias hasta debilidad motora y parálisis. También se han recibido informes de reacciones asociadas con desmielinización y neuropatías periféricas ascendentes similares en apariencia al Síndrome de Guillain-Barré (ver sección 4.8).

La neurotoxicidad es la toxicidad limitante de la dosis de nelarabina. No siempre se ha conseguido la desaparición de estas reacciones tras el cese del tratamiento con nelarabina. Por tanto, es muy recomendable hacer un estrecho seguimiento de las reacciones neurológicas y debe interrumpirse el tratamiento con nelarabina al primer síntoma de reacción neurológica de Grado 2 o superior, según los criterios NCI CTCAE.

Los pacientes tratados previa o simultáneamente con quimioterapia intratecal o tratados previamente con irradiación craneoespinal pueden tener mayor riesgo de padecer acontecimientos adversos neurológicos (ver sección 4.2 - modificación de dosis) y por tanto no se recomienda tratamiento concomitante intratecal y/o radiación craneoespinal.

La inmunización utilizando vacunas con organismos vivos puede causar infección en huéspedes inmunocomprometidos. Por tanto, no se recomienda la inmunización con vacunas con organismos vivos.

Se ha asociado la aparición de leucopenia, trombocitopenia, anemia y neutropenia (incluyendo neutropenia febril) con el tratamiento con nelarabina. Se deben realizar, de forma periódica, recuentos sanguíneos completos que incluyan recuento de plaquetas (ver secciones 4.2 y 4.8).

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con nelarabina reciban hidratación por vía intravenosa, de acuerdo con la práctica médica habitual para el manejo de hiperuricemia en pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe considerarse el uso de alopurinol en pacientes con riesgo de hiperuricemia.

##### Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos realizados con nelarabina no incluyeron el número suficiente de pacientes de 65 años y mayores para determinar si responden de forma diferente a pacientes más jóvenes. En un análisis exploratorio, el aumento de la edad, especialmente en pacientes de 65 años y mayores, mostró estar asociado con un aumento de la tasa de acontecimientos adversos neurológicos.

##### Carcinogenicidad y mutagenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nelarabina. Sin embargo, se sabe que nelarabina es genotóxica en células de mamíferos (ver sección 5.3).

##### Advertencia sobre sodio

Este medicamento contiene 88,51 mg (3,85 mmoles) de sodio por vial (50 ml), equivalente al 4,4% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

Nelarabina y ara-G no inhibieron de manera significativa la actividad *in vitro* de las principales isoenzimas del citocromo P450 hepático (CYP), CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, o CYP3A4.

No se recomienda la administración concomitante de nelarabina con inhibidores de adenosina desaminasa tales como pentostatina. La administración concomitante puede reducir la eficacia de nelarabina y/o cambiar el perfil de efectos adversos de ambos principios activos.

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

##### Anticoncepción en hombres y mujeres

Tanto hombres como mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con nelarabina. Los hombres con parejas embarazadas o que pudieran quedarse embarazadas deben utilizar preservativos durante el tratamiento con nelarabina y durante al menos tres meses después de cesar el tratamiento.

##### Embarazo

No existen datos suficientes o hay pocos datos sobre la utilización de nelarabina en mujeres embarazadas.

Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en humanos, no obstante, la exposición durante el embarazo podría causar anomalías y malformaciones en el feto.

Nelarabina no debe utilizarse durante el embarazo excepto en situaciones en que sea claramente necesario. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con nelarabina, debe ser informada del posible riesgo para el feto.

##### Lactancia

Se desconoce si nelarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se puede excluir que un riesgo en el recién nacido/lactante. Durante el tratamiento con Atriance debe interrumpirse la lactancia.

##### Fertilidad

Se desconoce el efecto de nelarabina sobre la fertilidad en humanos. En base a la acción farmacológica del compuesto, es posible la aparición de reacciones adversas relacionadas con la fertilidad. Si es necesario, debe acordarse con los pacientes un programa de planificación familiar.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Atriance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante.

Los pacientes tratados con nelarabina tienen el riesgo de sufrir somnolencia durante el tratamiento así como durante varios días una vez finalizado. Los pacientes deben ser advertidos de que la somnolencia puede afectar la capacidad de realizar tareas, tales como la conducción.

## 4.8 Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad obtenido a partir de estudios clínicos pivotaes, a las dosis recomendadas de nelarabina en adultos (1.500 mg/m<sup>2</sup>) y en niños (650 mg/m<sup>2</sup>) se basa en los datos de 103 pacientes adultos y 84 pacientes pediátricos, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, trastornos gastrointestinales, trastornos hematológicos, trastornos respiratorios, trastornos del sistema nervioso (somnolencia, alteraciones neurológicas periférica [sensoriales y motoras], mareos, hipoestesia, parestesia y cefalea) y pirexia. La neurotoxicidad es la toxicidad limitante de dosis asociada con el tratamiento con nelarabina (ver sección 4.4).

### Listado tabulado de reacciones adversas

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de las frecuencias: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ); y de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<b>Reacciones adversas</b>	<b>Adultos (1.500 mg/m<sup>2</sup>) N=103</b>	<b>Niños (650 mg/m<sup>2</sup>) N=84</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infección (incluyendo, pero no limitado a, sepsis, bacteriemia, neumonía, infección por hongos)	Muy frecuentes: 40 (39%)	Muy frecuentes: 13 (15%)
<b>Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluyendo quistes y pólipos)</b>		
Síndrome de lisis tumoral (ver también datos del programa de uso compasivo y estudios no pivotaes)	Frecuentes: 1 (1%)	N/A
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>		
Neutropenia febril	Muy frecuentes: 12 (12%)	Frecuentes: 1 (1%)
Neutropenia	Muy frecuentes: 83 (81%)	Muy frecuentes: 79 (94%)
Leucopenia	Frecuentes: 3 (3%)	Muy frecuentes: 32 (38%)
Trombocitopenia	Muy frecuentes: 89 (86%)	Muy frecuentes: 74 (88%)
Anemia	Muy frecuentes: 102 (99%)	Muy frecuentes: 80 (95%)
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		
Hipoglucemia	N/A	Frecuentes: 5 (6%)
Hipocalcemia	Frecuentes: 3 (3%)	Frecuentes: 7 (8%)
Hipomagnesemia	Frecuentes: 4 (4%)	Frecuentes: 5 (6%)
Hipocaliemia	Frecuentes: 4 (4%)	Muy frecuentes: 9 (11%)
Anorexia	Frecuentes: 9 (9%)	N/A
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Confusión	Frecuentes: 8 (8%)	Frecuentes: 2 (2%)

<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Crisis (incluyendo convulsiones, convulsiones de gran mal, status epiléptico)	Frecuentes: 1 (1%)	Frecuentes: 5 (6%)
Amnesia	Frecuentes: 3 (3%)	N/A
Somnolencia	Muy frecuentes: 24 (23%)	Frecuentes: 6 (7%)
Trastornos neurológicos periféricos (sensitivo y motor)	Muy frecuentes: 22 (21%)	Muy frecuentes: 10 (12%)
Hipoestesia	Muy frecuentes: 18 (17%)	Frecuentes: 5 (6%)
Parestesia	Muy frecuentes: 15 (15%)	Frecuentes: 3 (4%)
Ataxia	Frecuentes: 9 (9%)	Frecuentes: 2 (2%)
Trastornos del equilibrio	Frecuentes: 2 (2%)	N/A
Temblor	Frecuentes: 5 (5%)	Frecuentes: 3 (4%)
Mareo	Muy frecuentes: 22 (21%)	N/A
Cefalea	Muy frecuentes: 15 (15%)	Muy frecuentes: 14 (17%)
Disgeusia	Frecuentes: 3 (3%)	N/A
<b>Trastornos oculares</b>		
Visión borrosa	Frecuentes: 4 (4%)	N/A
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión	Frecuentes: 8 (8%)	N/A
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Derrame pleural	Frecuentes: 10 (10%)	N/A
Sibilancia	Frecuentes: 5 (5%)	N/A
Disnea	Muy frecuentes: 21 (20%)	N/A
Tos	Muy frecuentes: 26 (25%)	N/A
<b>Trastornos gastrointestinales</b>		
Diarrea	Muy frecuentes: 23 (22%)	Frecuentes: 2 (2%)
Estomatitis	Frecuentes: 8 (8%)	Frecuentes: 1 (1%)
Vómitos	Muy frecuentes: 23 (22%)	Frecuentes: 8 (10%)
Dolor abdominal	Frecuentes: 9 (9%)	N/A
Estreñimiento	Muy frecuentes: 22 (21%)	Frecuentes: 1 (1%)
Náuseas	Muy frecuentes: 42 (41%)	Frecuentes: 2 (2%)
<b>Trastornos hepatobiliares</b>		
Hiperbilirrubinemia	Frecuentes: 3 (3%)	Frecuentes: 8 (10)
Elevación de las transaminasas	N/A	Muy frecuentes: 10 (12%)
Elevación de la aspartato aminotransferasa	Frecuentes: 6 (6%)	N/A

<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>		
Debilidad muscular	Frecuentes: 8 (8%)	N/A
Mialgia	Muy frecuentes: 13 (13%)	N/A
Artralgia	Frecuentes: 9 (9%)	Frecuentes: 1 (1%)
Dolor de espalda	Frecuentes: 8 (8%)	N/A
Dolor en las extremidades	Frecuentes: 7 (7%)	Frecuentes: 2 (2%)
Rabdomiolisis, incrementos de creatina fosfoquinasa (ver “Datos post-comercialización”)	Raros: N/A	Raros: N/A
<b>Trastornos renales y urinarios</b>		
Aumento de la creatinina sérica	Frecuentes: 2 (2%)	Frecuentes: 5 (6%)
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		
Edema	Muy frecuentes: 11 (11%)	N/A
Marcha anormal	Frecuentes: 6 (6%)	N/A
Edema periférico	Muy frecuentes: 15 (15%)	N/A
Pirexia	Muy frecuentes: 24 (23%)	Frecuentes: 2 (2%)
Dolor	Muy frecuentes: 11 (11%)	N/A
Fatiga	Muy frecuentes: 51 (50%)	Frecuentes: 1 (1%)
Astenia	Muy frecuentes: 18 (17%)	Frecuentes: 5 (6%)

#### Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

##### *Infecciones e infestaciones*

En población adulta, hubo una única notificación adicional de leucoencefalopatía multifocal progresiva confirmada a través de biopsia.

En pacientes en tratamiento con nelarabina se han notificado infecciones oportunistas, en ocasiones mortales.

##### *Trastornos del sistema nervioso*

Se han notificado acontecimientos asociados con desmielinización y neuropatía periférica ascendente similar en apariencia al Síndrome de Guillain-Barré.

Dos pacientes pediátricos presentaron reacciones neurológicas mortales.

#### Datos de estudios del NCI/programa de uso compasivo y ensayos fase I

Además de las reacciones adversas vistas en los estudios clínicos pivotaes, también se dispone de datos de 875 pacientes que participaron en ensayos del NCI/programa de uso compasivo (694 pacientes) y ensayos Fase I de nelarabina (181 pacientes). Se observaron las siguientes reacciones adversas adicionales:

##### *Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)*

Síndrome de lisis tumoral-7 casos (ver secciones 4.2 y 4.4)



## Datos post-comercialización

La rabdomiolisis y los incrementos de creatina fosfoquinasa en sangre han sido identificadas durante el uso post-autorización de nelarabina. Se incluyen notificaciones espontáneas y también acontecimientos adversos graves procedentes de los estudios en curso.

## Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

## **4.9 Sobredosis**

No se han notificado casos de sobredosis.

Nelarabina se ha administrado en estudios clínicos a una dosis diaria de hasta 75 mg/Kg (aproximadamente 2.250 mg/m<sup>2</sup>) durante 5 días en un paciente pediátrico, una dosis diaria de hasta 60 mg/Kg (aproximadamente 2.400 mg/m<sup>2</sup>) durante 5 días, a 5 pacientes adultos y hasta 2.900 mg/m<sup>2</sup> en otros 2 adultos, en los días 1, 3, y 5.

## Síntomas y signos

Es probable que la sobredosis con nelarabina de lugar a neurotoxicidad grave (incluyendo posiblemente parálisis, coma), mielosupresión y riesgo potencial para la vida. A una dosis de 2.200 mg/m<sup>2</sup> administrada en los días 1, 3 y 5, cada 21 días, 2 pacientes desarrollaron neuropatía sensorial ascendente grado 3. Las evaluaciones MRI de los 2 pacientes demostraron hallazgos consistentes con un proceso de desmielinización en la columna cervical.

## Tratamiento

No se conoce antídoto para la sobredosis con nelarabina. Deben proporcionarse cuidados paliativos de acuerdo a las normas de buena práctica clínica.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propiedades farmacodinámicas**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de purina, código ATC: L01B B 07

Nelarabina es un profármaco del análogo de desoxiguanosina ara-G. Nelarabina es desmetilado rápidamente por la adenosina desaminasa (ADA) a ara-G y posteriormente es fosforilado intracelularmente por la desoxiguanosina kinasa y la desoxicidina kinasa a su metabolito 5'-monofosfato. El metabolito monofosfato es convertido a la forma activa 5'-trifosfato, ara-GTP. La acumulación de ara-GTP en los blastos leucémicos permite la incorporación preferente de ara-GTP en el ácido desoxirribonucleico (ADN), conduciendo a la inhibición de la síntesis del ADN. Esto da lugar a la muerte celular. Otros mecanismos pueden contribuir a los efectos citotóxicos de nelarabina. *In vitro*, las células T son más sensibles que las células B a los efectos citotóxicos de nelarabina.

## Eficacia y datos clínicos

### Estudios clínicos en adultos en LLA-T y LLB-T en recaída o refractaria

En un ensayo abierto realizado por el Cancer and Leukaemia Group B y el Southwest Oncology Group, se evaluó la eficacia y seguridad de nelarabina en 39 adultos con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o linfoma linfoblástico de células T (LLB-T). Veintiocho de los 39 adultos de entre 16 y 65 años (media de 34 años) habían progresado o eran refractarios al menos a dos regímenes de inducción previos. Se administró nelarabina a una dosis de 1.500 mg/m<sup>2</sup>/día por vía intravenosa, durante dos horas, en los días 1, 3 y 5 y repetida cada 21 días. Cinco de los 28 pacientes (18 %) [IC 95 %: 6 %—37 %] tratados con nelarabina alcanzaron una respuesta completa (recuento de blastos en médula ósea ≤ 5 %, ninguna otra evidencia de la enfermedad y normalización absoluta de los recuentos celulares de sangre periférica). Un total de 6 pacientes (21 %) [IC 95 %: 8 %—41 %] alcanzaron una respuesta completa con o sin recuperación hematológica. El tiempo hasta alcanzar la respuesta completa en ambas clasificaciones de respuesta estuvo comprendido en el intervalo de 2,9 a 11,7 semanas. La duración de la respuesta (en ambas clasificaciones de respuesta (n = 5) fue de entre 15 y 195+ semanas. La mediana de la supervivencia global fue 20,6 semanas [IC 95 %: 10,4–36,4]. La supervivencia a un año fue del 29 % [IC 95 %: 12 %–45 %].

### Estudios clínicos en pediatría en LLA-T y LLB-T en recaída o refractaria

En un ensayo abierto, multicéntrico realizado por el Childrens Oncology Group, se administró nelarabina por vía intravenosa durante una hora, durante 5 días, a 151 pacientes ≤ 21 años, 149 de los cuales tenían leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) en recaída o refractarios. Ochenta y cuatro (84) pacientes, 39 de los cuales habían recibido dos o más regímenes de inducción previos y 31 habían recibido un régimen de inducción previo, se trataron con 650 mg/m<sup>2</sup>/día de nelarabina administrada por vía intravenosa durante 1 hora diaria durante 5 días, repetido cada 21 días.

De los 39 pacientes que habían recibido dos o más regímenes de inducción, 5 (13 %) [IC 95 %: 4 %–27 %] alcanzaron una respuesta completa (recuento de blastos en médula ósea ≤ 5 %, ninguna otra evidencia de la enfermedad y normalización absoluta de los recuentos celulares de sangre periférica) y 9 (23 %) [IC 95 %: 11 %–39 %] alcanzaron respuestas completas con o sin recuperación hematológica. La duración de la respuesta en ambas clasificaciones de respuesta fue de 4,7 y 36,4 semanas y la mediana de supervivencia global fue de 13,1 semanas [IC 95 %: 8,7–17,4] y la supervivencia a un año fue del 14 % [IC 95 %: 3 %–26 %].

Trece (42 %) de los 31 pacientes tratados con un régimen de inducción previo alcanzaron una respuesta global completa. Nueve de estos 31 pacientes no habían respondido a la inducción previa (pacientes refractarios). Cuatro (44 %) de los nueve pacientes refractarios experimentaron una respuesta completa a nelarabina.

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible, y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

## 5.2 Propiedades farmacocinéticas

Nelarabina es un profármaco del análogo de desoxiguanosina ara-G. Nelarabina es desmetilado rápidamente por la adenosina desaminasa (ADA) a ara-G y posteriormente es fosforilado intracelularmente por la desoxiguanosina kinasa y la desoxicitidina kinasa a su metabolito 5'-monofosfato. El metabolito monofosfato es convertido a la forma activa 5'-trifosfato, ara-GTP. La acumulación de ara-GTP en los blastos leucémicos permite la incorporación preferente de ara-GTP en el ácido desoxirribonucleico (ADN), conduciendo a la inhibición de la síntesis del ADN. Esto da lugar a la muerte celular. Otros mecanismos pueden contribuir a los efectos citotóxicos de nelarabina. *In vitro*, las células T son más sensibles que las células B a los efectos citotóxicos de nelarabina.

En un análisis de un estudio cruzado con datos de cuatro ensayos Fase I, se caracterizó la farmacocinética de nelarabina y ara-G en pacientes menores de 18 años y en adultos con leucemia refractaria o linfoma.

### Absorción

#### Adultos

Los valores de  $C_{max}$  de ara-G plasmático se alcanzaron generalmente al final de la perfusión y fueron generalmente mayores que los valores de  $C_{max}$  de nelarabina, lo que sugiere una conversión rápida y amplia de nelarabina a ara-G. Tras la perfusión de 1.500 mg/m<sup>2</sup> de nelarabina durante unas dos horas en adultos, la media (% CV) de los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  de nelarabina en plasma fueron 13,9 µM (81 %) y 13,5 µM.h (56 %) respectivamente. Las medias de los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  de ara-G en plasma fueron de 115 µM (16 %) y 571 µM.h (30 %), respectivamente.

La  $C_{max}$  intracelular para ara-GTP apareció entre las 3 y 25 horas del día 1. A esta dosis las medias (% CV) de los valores de  $C_{max}$  y  $AUC$  de ara-GTP intracelular fueron 95,6 µM (139 %) y 2.214 µM.h (263 %).

#### Población pediátrica

Tras la perfusión de 400 ó 650 mg/m<sup>2</sup> de nelarabina durante una hora, en 6 pacientes pediátricos, las medias (% CV) de los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  de nelarabina en plasma, ajustados a la dosis de 650 mg/m<sup>2</sup>, fueron de 45,0 µM (40 %) y 38,0 µM.h (39 %), respectivamente. Las medias de los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{inf}$  de ara-G en plasma fueron de 60,1 µM (17 %) y 212 µM.h (18 %), respectivamente.

### Distribución

De los datos farmacocinéticos combinados de los ensayos Fase I de nelarabina a dosis de 104 a 2.900 mg/m<sup>2</sup> se concluye que nelarabina y ara-G se distribuyen ampliamente en el organismo. Específicamente para nelarabina la media (% CV) de los valores de  $V_{ss}$  fueron 115 l/m<sup>2</sup> (159 %) y 89,4 l/m<sup>2</sup> (278 %) en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente. Para ara-G, la media de los valores de  $V_{ss}/F$  fueron 44,8 l/m<sup>2</sup> (32 %) y 32,1 l/m<sup>2</sup> (25 %) en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente.

Nelarabina y ara-G no se unen a proteínas plasmáticas humanas (menos del 25 %) *in vitro*, y la unión es independiente de las concentraciones de nelarabina o ara-G hasta 600 µM.

No se observó acumulación de nelarabina o ara-G en plasma tras la administración diaria o en los días 1, 3 y 5.

Ara-GTP se mantuvo en concentraciones intracelulares cuantificables en los blastos leucémicos durante un largo periodo de tiempo tras la administración de nelarabina. Ara-GTP intracelular se acumuló tras la administración repetida de nelarabina. En el esquema de tratamiento en los días 1, 3 y 5, los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-t)}$  en el día 3, fueron aproximadamente del 50 % y 30 % respectivamente, siendo mayores que los valores de  $C_{max}$  y  $AUC_{(0-t)}$  en el día 1.

### Biotransformación

La principal vía de metabolismo de nelarabina es la O-desmetilación por la adenosina desaminasa a la forma ara-G, que posteriormente sufre hidrólisis a la forma guanina. Además, una proporción de nelarabina se hidroliza a la forma metilguanina, que es O-desmetilada a la forma guanina. La guanina es N-desaminada a la forma xantina, que posteriormente es oxidada para producir ácido úrico.

### Eliminación

Nelarabina y ara-G son rápidamente eliminados del plasma, con una semivida de aproximadamente 30 minutos y 3 horas, respectivamente. Estos hallazgos se demostraron en pacientes con leucemia o linfoma refractarios, a los que se les administró una dosis de 1.500 mg/m<sup>2</sup> de nelarabina (adultos) o 650 mg/m<sup>2</sup> (pediátricos).

Los datos farmacocinéticos combinados obtenidos de ensayos Fase I, a dosis de nelarabina entre 104 y 2.900 mg/m<sup>2</sup>, indican que la media (% CV) de los valores de aclaramiento (Cl) de nelarabina en el día 1 son 138 l/h/m<sup>2</sup> (104 %) y 125 l/h/m<sup>2</sup> (214 %) en pacientes adultos y pediátricos respectivamente (n = 65 adultos, n = 21 pediátricos). El aclaramiento aparente (Cl/F) de ara-G es comparable entre los dos grupos [9,5 l/h/m<sup>2</sup> (35 %) en adultos y 10,8 l/h/m<sup>2</sup> (36 %) en pediátricos] en el día 1.

Nelarabina y ara-G son eliminados parcialmente por los riñones. En 28 adultos, 24 horas después de la perfusión de nelarabina del día 1, la excreción urinaria media de nelarabina y ara-G fue del 5,3 % y 23,2 % de la dosis administrada, respectivamente. En 21 pacientes adultos se obtuvo un aclaramiento renal de 9,0 l/h/m<sup>2</sup> (151 %) para nelarabina y 2,6 l/h/m<sup>2</sup> (83 %) para ara-G.

Debido a que el tiempo de permanencia de ara-GTP intracelular fue prolongado, no se pudo estimar con precisión su semivida de eliminación.

### Población pediátrica

En pacientes menores de 4 años los datos farmacológicos clínicos son limitados.

Los datos farmacocinéticos combinados obtenidos de ensayos Fase I, a dosis de nelarabina entre 104 y 2.900 mg/m<sup>2</sup>, indican que los valores de aclaramiento (Cl) y V<sub>ss</sub> para nelarabina y ara-G son comparables entre los dos grupos. En otras subsecciones de la ficha técnica se proporcionan datos adicionales respecto a la farmacocinética de nelarabina y ara-G en pacientes pediátricos.

### Género

El género no tiene efecto en la farmacocinética de nelarabina y ara-G plasmático. Los valores de C<sub>max</sub> and AUC<sub>(0-t)</sub> de ara-GTP intracelular para un mismo nivel de dosis fueron de 2 a 3 veces mayores en mujeres adultas que en hombres adultos.

### Raza

No se ha estudiado específicamente el efecto de la raza en las farmacocinéticas de nelarabina y ara-G. En un análisis cruzado de la farmacocinética/farmacodinamia, la raza no mostró efecto aparente en las farmacocinéticas de nelarabina, ara-G o ara-GTP intracelular.

### Insuficiencia renal

No se ha estudiado específicamente la farmacocinética de nelarabina y ara-G en pacientes con insuficiencia renal o hemodializados. Nelarabina es excretada por el riñón en una baja proporción (del 5 al 10 % de la dosis administrada). Ara-G es excretado por el riñón en una proporción mayor (del 20 al 30 % de la dosis administrada de nelarabina). Los adultos y niños que participaron en los ensayos clínicos se categorizaron en tres grupos, de acuerdo con la insuficiencia renal: normal con  $Cl_{cr}$  mayor de 80 ml/min ( $n = 56$ ), leve con  $Cl_{cr}$  entre 50 y 80 ml/min ( $n = 12$ ), y moderada con  $Cl_{cr}$  menor de 50 ml/min ( $n = 2$ ). La media del aclaramiento aparente ( $Cl/F$ ) de ara-G fue alrededor del 7 % menor en pacientes con insuficiencia renal leve que en pacientes con función renal normal (ver sección 4.2). No se dispone de datos para aconsejar una dosis en pacientes con  $Cl_{cr}$  menor de 50 ml/min.

### Pacientes de edad avanzada

La edad no tiene efecto en la farmacocinética de nelarabina o ara-G. Una función renal disminuida, que es más común en pacientes de edad avanzada, puede reducir el aclaramiento de ara-G (ver sección 4.2).

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

A continuación se enumeran las reacciones adversas no observadas en los ensayos clínicos, pero que sí se observaron en animales con niveles de exposición similares a los niveles de exposición en clínica, y con posible relevancia clínica: nelarabina causó cambios histopatológicos en el sistema nervioso central (materia blanca), vacuolización y cambios degenerativos en cerebro, cerebelo y médula espinal de monos, tras el tratamiento diario con nelarabina durante 23 días, a exposiciones por debajo de la exposición terapéutica en humanos. Nelarabina mostró citotoxicidad *in vitro* en monocitos y macrófagos.

### Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nelarabina.

### Mutagenicidad

Nelarabina presentó actividad mutagénica en células de linfoma de ratón L5178Y/TK, con y sin activación metabólica.

### Toxicidad en la reproducción

En comparación con los controles, nelarabina causó mayores incidencias de malformaciones fetales, anomalías y variaciones en conejos cuando se administró a dosis de aproximadamente el 24 % de la dosis en adultos humanos, calculada como  $mg/m^2$ , durante el periodo de organogénesis. Se observó paladar hendido en conejos cuando se les administró una dosis de aproximadamente 2 veces la dosis de adultos humanos, ausencia de pulgares en conejos cuando se administró una dosis de aproximadamente el 79 % de la dosis de adultos humanos; mientras que se observó ausencia de vesícula biliar, lóbulos pulmonares accesorios, vértebras fusionadas o adicionales y osificación retrasada con todas las dosis. En conejos, las ganancias de peso corporal materno y del feto se redujeron cuando se les administró una dosis aproximadamente dos veces la dosis en adultos humanos.

### Fertilidad

No se han realizado estudios en animales para evaluar los efectos de nelarabina sobre la fertilidad. Sin embargo, no se observaron reacciones adversas en los testículos u ovarios de monos tras la administración intravenosa de nelarabina a dosis de hasta aproximadamente el 32 % de la dosis en adultos humanos, calculada como  $mg/m^2$ , durante 30 días consecutivos.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Cloruro de sodio

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

### **6.2 Incompatibilidades**

No procede.

### **6.3 Periodo de validez**

3 años

Una vez abierto el vial, Atriance es estable durante 8 horas a una temperatura de hasta 30°C.

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Para las condiciones de conservación tras la primera apertura del medicamento, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Vial de vidrio transparente (Tipo I) con tapón de goma de bromobutilo, y un anillo de aluminio con un tapón rojo de cierre.

Cada vial contiene 50 ml de solución. Atriance se suministra en envases de 1 vial o 6 viales.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Deben seguirse los procesos habituales para la manipulación y eliminación de los medicamentos antitumorales citotóxicos:

- El personal debe estar entrenado en cómo manipular y transferir el medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- Durante la manipulación/transferencia el personal sanitario debe utilizar ropa protectora, incluyendo máscara, gafas protectoras y guantes.
- Todos los artículos utilizados para la administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas desechables de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura. Cualquier desecho líquido procedente de la preparación de la solución para perfusión de nelarabina puede eliminarse con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/403/001-002

**9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización: 22/agosto/2007  
Fecha de la última renovación: 16/junio/2017

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**



## **A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**

Nombre y dirección de los fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

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

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

## **B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

## **C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107<sup>quarter</sup>, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

**D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

• **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

**E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

<b>Descripción</b>	<b>Fecha límite</b>
El Titular presentará actualizaciones anuales de cualquier nueva información sobre la eficacia o seguridad del medicamento en pacientes con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) y linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) que no hayan respondido o que hayan recaído tras el tratamiento con al menos dos regímenes de quimioterapia.	Anual

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR**

**CAJA**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Atriance 5 mg/ml solución para perfusión  
nelarabina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 5 mg de nelarabina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión

6 viales x 50 ml  
250 mg/50 ml  
1 vial x 50 ml  
250 mg/50 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

ADVERTENCIA: medicamento citotóxico, instrucciones especiales de manejo (ver Prospecto).

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD

**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

Una vez abierto el vial, es estable durante 8 horas a una temperatura de hasta 30°C.

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)****11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/403/001	6 viales x 50 ml
EU/1/07/403/002	1 vial x 50 ml

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN****15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

PC  
SN  
NN

**INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO**

**ETIQUETA DEL VIAL**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Atriance 5 mg/ml solución para perfusión  
nelarabina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada ml contiene 5 mg de nelarabina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Excipientes: Cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido de sodio.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Solución para perfusión

250 mg/50 ml

**5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN**

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.  
Vía intravenosa

**6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

**7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO**

Citotóxico

**8. FECHA DE CADUCIDAD**

CAD



**9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN**

**10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)**

**11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Novartis Europharm Limited

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/07/403/001  
EU/1/07/403/002

6 viales x 50 ml  
1 vial x 50 ml

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES**

## **B. PROSPECTO**

## Prospecto: información para el paciente

### Atriance 5 mg/ml solución para perfusión

nelarabina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

#### **Contenido del prospecto**

1. Qué es Atriance y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que empiecen a administrarle Atriance
3. Cómo se administra Atriance
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Atriance
6. Contenido del envase e información adicional

#### **1. Qué es Atriance y para qué se utiliza**

Atriance contiene nelarabina, que pertenece a un grupo de medicamentos conocidos como *agentes antineoplásicos* utilizados en quimioterapia para eliminar algunos tipos de células cancerígenas.

#### **Atriance se utiliza para tratar pacientes con:**

- un tipo de leucemia llamada leucemia linfoblástica aguda de células T. La leucemia provoca un aumento anormal en el número de leucocitos. Esta elevación anormal en el número de leucocitos puede aparecer en la sangre o en otras partes del organismo. El tipo de leucemia se refiere al tipo de leucocitos principalmente afectados. En este caso, las células se llaman linfoblastos.
- un tipo de linfoma llamado linfoma linfoblástico de células T. Este linfoma está provocado por una acumulación de linfoblastos, un tipo de leucocitos.

Si tiene preguntas sobre su enfermedad, consulte con su médico.

## 2. Qué necesita saber antes de que empiecen a administrarle Atriance

### **Usted o su hijo (si él/ella está siendo tratado) no debe recibir Atriance**

- si usted (o su hijo, si él/ella está siendo tratado) es alérgico a nelarabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

### **Advertencias y precauciones**

Se han comunicado efectos adversos del sistema nervioso graves con el uso de Atriance. Los síntomas pueden ser mentales (p. ej. cansancio) o físicos (p.ej. convulsiones, sensación de entumecimiento u hormigueo, debilidad y parálisis). **Su médico comprobará estos síntomas de manera regular durante el tratamiento (ver también sección 6 “Posibles efectos adversos”).**

Además, su médico necesita conocer la siguiente información antes de que le administre este medicamento:

- **si usted (o su hijo, si él/ella está siendo tratado) tiene cualquier problema de riñón o de hígado.** Puede requerir un ajuste de la dosis de Atriance
- **si usted (o su hijo, si él/ella está siendo tratado) ha sido recientemente vacunado o va a ser vacunado** con una vacuna con organismos vivos (por ejemplo polio, varicela, tifoideas).
- **si usted (o su hijo, si él/ella está siendo tratado) tiene cualquier problema de sangre** (por ejemplo anemia).

### **Análisis de sangre durante el tratamiento**

Su médico debe realizar análisis de sangre regularmente durante el tratamiento para detectar problemas en la sangre asociados con el uso de Atriance.

### **Personas de edad avanzada**

Si usted es una persona de edad avanzada, podría ser más sensible a los efectos adversos que afectan al sistema nervioso (vea la lista anterior en “Advertencias y precauciones”). Su médico revisará estos síntomas regularmente durante el tratamiento.

**Informe a su médico si se encuentra en alguna de estas situaciones.**

### **Otros medicamentos y Atriance**

**Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.** Esto incluye cualquier producto a base de plantas o los medicamentos adquiridos sin receta.

Recuerde informar a su médico si empieza a usar cualquier medicamento mientras está en tratamiento con Atriance.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Atriance no está recomendado en mujeres embarazadas. Puede dañar al bebé si es concebido antes, durante o poco después del tratamiento. Se recomienda que consulte con su médico para realizar un control de la natalidad apropiado. No intente quedarse embarazada o dejar embarazada a su pareja hasta que su médico le indique que es seguro hacerlo.

Los hombres que deseen tener un hijo, deben pedir consejo a su médico sobre la planificación familiar o tratamiento. Informe a su médico inmediatamente si se produce un embarazo durante el tratamiento con Atriance.

Se desconoce si Atriance pasa a la leche materna. Se debe interrumpir el periodo de lactancia mientras esté siendo tratada con Atriance. Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

### **Conducción y uso de máquinas**

Atriance puede producir somnolencia durante el tratamiento y algunos días después del tratamiento. Si se siente cansado o débil, no conduzca y no maneje herramientas o máquinas.

### **Atriance contiene sodio**

Este medicamento contiene 88,51 mg (3,85 mmoles) de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocina) en cada vial (50 ml). Esto equivale al 4,4% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

## **3. Cómo se administra Atriance**

La dosis que va a recibir de Atriance estará basada en:

- **su superficie corporal/ la superficie corporal de su hijo (si el/ella está siendo tratado)** (que calculará su médico en función de su altura y peso).
- **los resultados de los análisis de sangre** realizados antes del tratamiento

### **Adultos y adolescentes (a partir de 16 años)**

La dosis recomendada es 1.500 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día.

**Un médico o una enfermera** le administrará la dosis de Atriance mediante una perfusión (un gotero). Normalmente se coloca en el brazo y la administración suele durar unas 2 horas.

**Recibirá una perfusión (un gotero) una vez al día, en los días 1, 3 y 5 de tratamiento.** Esta pauta de tratamiento se repetirá generalmente cada tres semanas. Este tratamiento puede variar, dependiendo de los resultados obtenidos en sus análisis de sangre periódicos. Su médico decidirá cuantos ciclos de tratamiento puede necesitar.

### **Niños y adolescentes (21 años o menos)**

La dosis recomendada es 650 mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal por día.

**Un médico o una enfermera** le administrará a usted/su hijo (si el/ella está siendo tratado) una dosis apropiada de Atriance mediante una perfusión (un gotero). Normalmente se coloca en el brazo y la administración suele durar alrededor de 1 hora.

**A usted/su hijo (si el/ella está siendo tratado) le administrarán Atriance mediante una perfusión (un gotero) una vez al día durante 5 días.** Esta pauta de tratamiento se repetirá generalmente cada tres semanas. Este tratamiento puede variar, dependiendo de los resultados obtenidos en los análisis de sangre periódicos. Su médico decidirá cuantos ciclos de tratamiento puede necesitar.

### **Interrupción del tratamiento con Atriance**

Su médico decidirá cuándo interrumpir el tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de los efectos adversos notificados con Atriance se observaron en adultos, niños y adolescentes. Algunos efectos adversos se notificaron con mayor frecuencia en adultos. Se desconoce el motivo.

Si tiene alguna duda, consulte con su médico.

##### Efectos adversos graves

Pueden afectar **a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Atriance.

- **Signos de infección.** Atriance puede reducir el número de leucocitos y disminuir su resistencia a la infección (incluyendo neumonía). Esto puede suponer un riesgo para la vida. Entre los signos de una infección se incluyen:
  - fiebre
  - deterioro grave de su estado general
  - síntomas locales tales como dolor de garganta o boca o problemas urinarios (por ejemplo, sensación de quemazón al orinar, que puede ser debida a una infección urinaria)

**Informe a su médico inmediatamente** si nota alguno de estos signos. Deberá realizarse un análisis de sangre para comprobar una posible reducción en el número de leucocitos.

##### Otros efectos adversos muy frecuentes

Pueden afectar **a más de 1 de cada 10 personas** tratadas con Atriance

- Cambios en el sentido del tacto en manos o pies, debilidad muscular que aparece como dificultad para levantarse de una silla o dificultad para caminar (*neuropatía periférica*); sensibilidad reducida al contacto leve o dolor; sensaciones anormales como quemazón y pinchazos, una sensación de hormigueo en la piel.
- Sensación de debilidad general y cansancio (*anemia temporal*). En algunos casos puede ser necesario hacerle una transfusión de sangre.
- Moratones o sangrado no justificados, causados por un descenso en el número de células que participan en la coagulación de la sangre. Esto puede dar lugar a un sangrado grave a partir de heridas relativamente pequeñas como pequeños cortes. Raramente, esto puede derivar en un sangrado más grave (*hemorragia*). Hable con su médico para que le aconseje sobre cómo minimizar el riesgo de sangrado.
- Somnolencia; dolor de cabeza; mareo.
- Respiración entrecortada o con dificultad; tos.
- Sensación de malestar en el estómago (*náuseas*); *vómitos*; diarrea, estreñimiento.
- Dolor muscular.
- Hinchazón de algunas zonas del cuerpo, causada por retención de cantidades anormales de líquidos (*edema*).
- Temperatura corporal elevada (*fiebre*); cansancio; sensación de debilidad/pérdida de fuerza.

**Informe a su médico** si cualquiera de estos efectos llega a ser molesto.

## Efectos adversos frecuentes

Pueden afectar **hasta 1 de cada 10 personas** tratadas con Atriance:

- Contracciones musculares violentas, incontrolables, a menudo acompañadas por inconsciencia que puede deberse a un ataque epiléptico (*crisis*).
- Torpeza y falta de coordinación, que afecta al equilibrio, al caminar, a los movimientos de las extremidades o de los ojos, o al habla.
- Agitación rítmica accidental de una o más extremidades (*temblores*).
- Debilidad muscular (posiblemente asociada con la *neuropatía periférica* – ver arriba), dolor de articulaciones, dolor de espalda, dolores en manos y pies, incluyendo sensación de hormigueo y entumecimiento.
- Presión arterial disminuida.
- Pérdida de peso y de apetito (*anorexia*), dolor de estómago, dolor de boca, úlceras o inflamación de la boca.
- Problemas de memoria, desorientación, visión borrosa, pérdida o alteración del sentido del gusto (*disgeusia*).
- Aparición de líquido alrededor de los pulmones, que provoca dolor de pecho y dificultad para respirar (*derrame pleural*), pitos.
- Cantidades de bilirrubina en sangre aumentadas, que pueden causar piel amarillenta y le puede hacer sentir adormilado.
- Aumento de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas.
- Aumento de los niveles de creatinina en sangre (un signo de problemas de riñón, que puede producir disminución en la frecuencia de orinar).
- Liberación del contenido de la célula tumoral (*síndrome de lisis tumoral*), que puede provocar un estado de estrés a su cuerpo. Los síntomas iniciales son náuseas, vómitos, respiración difícil, un latido del corazón irregular, oscurecimiento de la orina, adormecimiento y/o malestar de las articulaciones. Si esto le sucede, es más probable que ocurra con la primera dosis. Su médico tomará las precauciones adecuadas para minimizar el riesgo de que esto ocurra.
- Disminución de los niveles en sangre de algunas sustancias:
  - disminución de los niveles de calcio, que puede originar calambres musculares, calambres abdominales o espasmos.
  - disminución de los niveles de magnesio, que pueden ocasionar debilidad muscular, confusión, movimientos de “sacudida”, presión sanguínea elevada, ritmo cardíaco irregular y reflejos disminuidos con niveles de magnesio en sangre gravemente disminuidos.
  - disminución de los niveles de potasio, que puede causar sensación de debilidad.
  - disminución de los niveles de glucosa, que pueden causar náuseas, sudoración, debilidad, desmayos, confusión o alucinaciones.

**Informe a su médico** si cualquiera de estos efectos llega a ser molesto.

## Efectos adversos raros

Estos pueden afectar **hasta 1 de cada 1.000 personas** tratadas con Atriance

- Enfermedad grave (*Rhabdomyolisis*) que destruye el músculo esquelético, caracterizada por la presencia de mioglobina (producto de la ruptura de células musculares) en la orina, y aumento en sangre de creatina fosfoquinasa.

**Informe a su médico** si cualquiera de estos efectos llega a ser molesto.

## Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

## **5. Conservación de Atriance**

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja y en el vial.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el vial, Atriance es estable durante 8 horas a una temperatura de hasta 30°C.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

## **6. Contenido del envase e información adicional**

### **Composición de Atriance**

- El principio activo es nelarabina. Cada ml de solución para perfusión de Atriance contiene 5 mg de nelarabina. Cada vial contiene 250 mg de nelarabina.
- Los demás componentes son cloruro de sodio, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico/ hidróxido de sodio (ver sección 2 “Atriance contiene sodio”).

### **Aspecto del producto y contenido del envase**

Atriance solución para perfusión es una solución transparente, incolora. Se suministra en viales de vidrio transparente, con tapones de goma sellados con un anillo de aluminio.

Cada vial contiene 50 ml.

Atriance se suministra en envases de 1 vial o 6 viales.

### **Titular de la autorización de comercialización**

Novartis Europharm Limited  
Vista Building  
Elm Park, Merrion Road  
Dublin 4  
Irlanda



**Responsable de la fabricación**

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

Novartis Farmacéutica SA  
Ronda de Santa Maria 158  
08210 Barberà del Vallès, Barcelona  
España

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nuremberg  
Alemania

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

Novartis s.r.o.  
Tel: +420 225 775 111

**Danmark**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.  
Τηλ: +30 210 281 17 12

**España**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.  
Tel: +34 900 456 856

**Lietuva**

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +32 2 246 16 11

**Magyarország**

Novartis Hungária Kft.  
Tel.: +36 1 457 65 00

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 88 04 52 555

**Norge**

Sandoz A/S  
Tlf: +45 63 95 10 00

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 375 4888

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.  
Tel. +385 1 6274 220

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Novartis Farma S.p.A.  
Tel: +39 02 96 54 1

**Κύπρος**

Novartis Pharma Services Inc.  
Τηλ: +357 22 690 690

**Latvija**

SIA Novartis Baltics  
Tel: +371 67 887 070

**Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.  
Tel: +351 21 000 8600

**România**

Sandoz S.R.L.  
Tel: +40 021 4075160

**Slovenija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +386 1 300 75 50

**Slovenská republika**

Novartis Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 5542 5439

**Suomi/Finland**

Novartis Finland Oy  
Puh/Tel: +358 (0)10 6133 200

**Sverige**

Sandoz A/S  
Tel: +45 63 95 10 00

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Fecha de la última revisión de este prospecto:**

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales». Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva de este medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

Esta información está destinada únicamente a médicos o profesionales del sector sanitario:

## **INSTRUCCIONES SOBRE COMO ALMACENAR Y ELIMINAR ATRIANCE**

### **Almacenamiento de Atriance solución para perfusión**

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

Una vez abierto el vial, Atriance es estable durante 8 horas a una temperatura de hasta 30°C.

### **Instrucciones para el manejo y eliminación de Atriance**

Deben seguirse los procesos habituales para la manipulación y eliminación de los medicamentos antitumorales:

- El personal debe estar entrenado en cómo manipular y transferir el medicamento.
- El personal sanitario no debe manipular este medicamento durante el embarazo.
- Durante la manipulación/transferencia del medicamento el personal sanitario debe utilizar ropa protectora, incluyendo máscara, gafas protectoras y guantes.
- Todos los artículos utilizados para la administración o limpieza, incluidos guantes, se deben colocar en bolsas desechables de residuos de alto riesgo para su incineración a alta temperatura. Cualquier desecho líquido procedente de la preparación de la solución para perfusión de nelarabina puede eliminarse con agua abundante.
- El contacto accidental con la piel o los ojos debe tratarse inmediatamente con agua abundante.