

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Atriance 5 mg/ml soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione contiene 5 mg di nelarabina.

Ogni flaconcino contiene 250 mg di nelarabina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni ml di soluzione contiene 1,770 mg (77 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 deve essere somministrata solo sotto il controllo di un medico esperto nell'uso di agenti citotossici.

Posologia

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

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

La dose raccomandata di nelarabina negli adulti e negli adolescenti di età pari o superiore ai 16 anni 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 e negli adolescenti (di età pari o inferiore ai 21 anni) 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 (vedere paragrafo 5.2).

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.

Popolazioni speciali

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).

Compromissione renale

La nelarabina non è stata studiata in soggetti con compromissione renale. Nelarabina e 9-β-D-arabinofuranosilguanina (ara-G) sono escrete parzialmente per via renale (vedere paragrafo 5.2). 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 compromissione renale che vengono trattati con nelarabina devono essere attentamente monitorati per la comparsa di tossicità.

Compromissione epatica

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

Modo di somministrazione

La nelarabina è solo per uso endovenoso e non deve essere diluita prima della somministrazione. La dose appropriata di nelarabina deve essere trasferita in sacche infusionali in polivinilcloruro (PVC) o etilvinilacetato (EVA) o in contenitori di vetro e somministrata per via endovenosa nei pazienti adulti con una infusione della durata di due ore e nei pazienti pediatrici con una infusione della durata di un'ora.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

REAZIONI AVVERSE NEUROLOGICHE

Con l'utilizzo di nelarabina sono stati riportati reazioni neurologiche gravi. Tali reazioni hanno compreso stati di alterazione mentale, inclusa sonnolenza grave, confusione e coma, effetti sul sistema nervoso centrale, incluse convulsioni, atassia e stato epilettico e neuropatie periferiche inclusa ipoestesia che potevano variare da intorpidimento e parestesie a debolezza motoria e paralisi. Sono state anche segnalate reazioni associate a demielinizzazione e neuropatie periferiche ascendenti simili alla sindrome di Guillain-Barré (vedere paragrafo 4.8).

La tossicità dose-limitante della nelarabina è la neurotossicità. Non sempre con la sospensione di nelarabina si è ottenuta la guarigione completa da queste reazioni. Pertanto, è fortemente raccomandato un attento monitoraggio di una eventuale comparsa di reazioni neurologiche e la nelarabina deve essere sospesa al primo segno di reazioni neurologiche di Grado 2 o superiore in base ai National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE).

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.

Cancerogenesi e mutagenesi

Non sono stati condotti test di cancerogenesi 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 88,51 mg (3,85 mmol) di sodio per flaconcino (50 ml), equivalente al 4,4% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS con la dieta di un adulto che è di 2 mg.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'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 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

Uomini e donne sessualmente attivi devono usare metodi contraccettivi efficaci, durante il trattamento con nelarabina. Uomini con partner in gravidanza o che sono in età fertile devono usare preservativi durante il trattamento con nelarabina e per almeno tre mesi dopo la cessazione del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati adeguati o sono in numero limitato sull'uso di nelarabina in donne in gravidanza.

Studi nell'animale hanno mostrato tossicità riproduttiva (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.

Allattamento

Non è noto se nelarabina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. Un rischio per il neonato/bambino non può essere escluso. L'allattamento con latte materno deve essere interrotto durante il trattamento con Atriance.

Fertilità

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.

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

Atriance compromette la capacità di guidare veicoli e di usare 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

Riassunto del profilo di sicurezza

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 (sonnolenza, disturbi del sistema nervoso periferico [sensoriali e motori], vertigini, ipoestesia, parestesia, cefalea) e piressia. La neurotossicità è risultata la tossicità dose-limitante associata alla terapia con nelarabina (vedere paragrafo 4.4).

Tabella con l'elenco degli eventi avversi

La convenzione seguente è stata utilizzata per la classificazione della frequenza: molto comune ($\geq 1/10$), comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$), non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Reazioni avverse	Adulti (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Bambini (650 mg/m ²) N=84 (%)
Infezioni ed infestazioni		
Infezioni (comprese ma non limitate a: sepsi, batteriemia, polmonite, infezioni fungine)	Molto comune: 40 (39%)	Molto comune: 13 (15%)
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)		
Sindrome da lisi tumorale (vedere anche dati dal programma di uso compassionevole e da studi non principali)	Comune: 1 (1%)	Non pertinente
Patologie del sistema emolinfopoietico		
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%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
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
Disturbi psichiatrici		
Stato confusionale	Comune: 8 (8%)	Comune: 2 (2%)

Patologie del sistema nervoso		
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
Patologie dell'occhio		
Visione confusa	Comune: 4 (4%)	Non pertinente
Patologie vascolari		
Ipotensione	Comune: 8 (8%)	Non pertinente
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
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
Patologie gastrointestinali		
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%)

Patologie epatobiliari		
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
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
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%)
Rabdomiolisi, aumento della creatinfosfochinasi ematica (vedere "Dati post-marketing")	Raro: Non pertinente	Raro: Non pertinente
Patologie renali e urinarie		
Aumento della creatinina ematica	Comune: 2 (2%)	Comune: 5 (6%)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		
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%)

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Infezioni e infestazioni

Nella popolazione adulta, vi è stato un solo ulteriore referto biotipico che confermava una leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Vi sono state segnalazioni di infezioni opportunistiche a volte fatali in pazienti in terapia con nelarabina.

Patologie del sistema nervoso

Sono stati anche segnalati casi associati a demielinizzazione e neuropatie periferiche ascendenti simili alla sindrome di Guillain-Barré.

Due pazienti pediatriche hanno avuto eventi neurologici a esito fatale.

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)

Dati post-marketing

Durante l'utilizzo di nelarabina dopo l'autorizzazione sono state identificati rhabdomiolisi e aumento della creatinfosfochinasi ematica. Questo include sia segnalazioni spontanee sia eventi avversi gravi dagli studi in corso.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

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.

Efficacia e dati clinici

Studio negli adulti con T-ALL e T-LBL in recidiva o refrattari

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 %].

Studio clinico pediatrico in pazienti con T-ALL e T-LBL in recidiva o refrattari

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 esaminerà 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/m² 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 µM (81%) e 13,5 µM.h (56 %) rispettivamente. La media della C_{max} di ara-G ed i valori di AUC_{inf} nel plasma sono stati 115 µM (16%) e 571 µM.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 µM (139 %) e 2214 µM.h (263 %).

Pazienti pediatrici

A seguito dell'infusione di 400 o 650 mg/m² 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/m², era di 45,0 µM (40%) e 38,0 µM.h (39 %), rispettivamente. La media della C_{max} di ara-G ed i valori di AUC_{inf} nel plasma sono stati 60.1 µM (17 %) e 212 µM.h (18 %), rispettivamente.

Distribuzione

Sulla base di dati combinati di farmacocinetica di Fase I con dosi di nelarabina da 104 a 2.900 mg/m², 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/m² (159 %) e 89,4 l/m² (278 %) nei pazienti adulti e pediatrici, rispettivamente. Per ara-G, la media dei valori V_{ss}/F è stata di 44,8 l/m² (32 %) e 32,1 l/m² (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 µM.

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.

Biotrasformazione

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/m² di nelarabina (adulti) o di 650 mg/m² (pazienti pediatrici).

Dati combinati di farmacocinetica di Fase 1 con dosi di nelarabina da 104 a 2.900 mg/m² indicano che la media (%CV) dei valori di *clearance* (Cl) per nelarabina è stata di 138 l/ora/m² (104 %) e 125 l/ora/m² (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/m² (35 %) nei pazienti adulti e 10.8 l/ora/m² (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/m² (151 %) per nelarabina e 2.6 l/ora/m² (83 %) per ara-G in 21 pazienti adulti.

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

Popolazione pediatrica

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.

Compromissione renale

La farmacocinetica di nelarabina e ara-G non è stata studiata in modo specifico nei pazienti con compromissione 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), compromissione lieve, con Cl_{cr} pari a 50-80 ml/min (n = 12) e compromissione 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 compromissione 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*.

Cancerogenesi

Non sono stati condotti test di cancerogenesi 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, sternbre fuse o sovranumerarie 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/m² 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

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Per le condizioni di conservazione dopo la prima apertura, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro trasparente (Tipo I) con tappo di gomma bromobutilica e un sigillo in alluminio con chiusura a scatto rossa.

Ogni flaconcino contiene 50 ml di soluzione. Atriance è disponibile in confezioni da 1 flaconcino o 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 citotossici, 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. Qualsiasi rifiuto liquido proveniente dalla preparazione della soluzione per infusione di nelarabina può essere disperso 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 e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/07/403/001-002

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 22 agosto 2007

Data del rinnovo più recente: 16 giugno 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Germania

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali; pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8, del Regolamento N 726/2004/CE, e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio fornisce aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione relativa all'efficacia e alla sicurezza del prodotto in pazienti con leucemia linfoblastica acuta a cellule T (T-ALL) e linfoma linfoblastico a cellule T (T-LBL) la cui malattia non ha risposto o ha recidivato dopo il trattamento con almeno due regimi chemioterapici.	Annuale

Agenzia Italiana del Farmaco