

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atriance 5 mg/ml solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução contém 5 mg de nelarabina.

Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de nelarabina.

Excipiente com efeito conhecido

Cada ml de solução contém 1,770 mg (77 micromols) de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução para perfusão.

Solução límpida, incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

A nelarabina é indicada no tratamento de doentes com leucemia linfoblástica aguda das células T (LLA-T) e linfoma linfoblástico das células T (LLB-T), cuja doença não respondeu, ou recidivou após tratamento com, pelo menos, dois regimes de quimioterapia.

Devido à reduzida população de doentes nesta situação, a informação que sustenta estas indicações é baseada em dados limitados.

4.2 Posologia e modo de administração

A nelarabina deve ser administrada exclusivamente sob a supervisão de um médico experiente na utilização de agentes citotóxicos.

Posologia

Deve monitorizar-se com regularidade o hemograma completo incluindo plaquetas (ver secções 4.4 e 4.8).

Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 16 anos)

A dose recomendada de nelarabina em adultos e adolescentes com 16 anos ou mais é de 1.500 mg/m², administrado por via intravenosa durante duas horas, nos dias 1, 3 e 5 e repetidamente a cada 21 dias.

Crianças e adolescentes (idade igual ou inferior a 21 anos)

A dose recomendada de nelarabina em crianças e adolescentes (com 21 anos ou menos) é de 650 mg/m², administrada por via intravenosa durante uma hora diária, em 5 dias consecutivos, a cada

21 dias.

Nos estudos clínicos, ambas as dosagens de 650 mg/m² e 1.500 mg/m² foram usadas em doentes com idades entre os 16 a 21 anos. A eficácia e segurança foram semelhantes nos dois regimes. Caberá ao médico considerar qual o regime apropriado para o tratamento de doentes nesta faixa etária.

A informação clínica farmacológica é limitada em doentes com idade inferior a 4 anos (ver secção 5.2).

Ajuste da dose

A nelarabina deve ser interrompida ao primeiro sinal de efeitos neurológicos de grau ≥ 2 , do National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE). Para outro tipo de toxicidade, como toxicidade hematológica, poderá considerar-se atrasar as doses subsequentes.

Populações especiais

Idosos

O número de doentes com idade igual ou superior a 65 anos tratados com nelarabina, foi insuficiente para determinar se a sua resposta é diferente da dos doentes mais jovens (ver secções 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

A nelarabina não foi estudada em indivíduos com disfunção renal. A nelarabina e a 9- β -D-arabinofuranosilguanina (ara-G) são parcialmente excretadas pelo rim (ver secção 5.2). Não existem dados suficientes para recomendar um ajuste da dose em doentes com depuração da creatinina (Cl_{cr}) < 50 ml/min. Os doentes com disfunção renal tratados com nelarabina devem ser cuidadosamente monitorizados quanto à ocorrência de toxicidade.

Compromisso hepático

A nelarabina não foi estudada em indivíduos com disfunção hepática. Estes doentes devem ser tratados com precaução.

Modo de administração

A nelarabina é para administração intravenosa e não deve ser diluída antes da administração. A dose adequada de nelarabina deve ser transferida para sacos de perfusão de cloreto de polivinilo (PVC) ou acetato de etil vinil (EVA) ou para recipientes de vidro e administrada por via intravenosa durante duas horas em doentes adultos e em perfusão de uma hora em doentes pediátricos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

REAÇÕES ADVERSAS NEUROLÓGICAS

Foram notificadas reações neurológicas graves com a utilização da nelarabina. Estas reações incluem estado mental alterado incluindo sonolência grave, confusão e coma, efeitos no sistema nervoso central incluindo convulsões, ataxia e estado de mal epilético, e neuropatia periférica incluindo hipostesia, desde dormência e parestesias a fraqueza motora e paralesia. Foram também notificadas reações associadas a desmielinização e neuropatias periféricas ascendentes semelhantes em aparência ao Síndrome de Guillain-Barré. (ver secção 4.8).

A neurotoxicidade é a toxicidade limitante da dose da nelarabina. A total recuperação destas reações nem sempre ocorreu com a cessação do tratamento com nelarabina. Assim, recomenda-se vivamente a monitorização cuidadosa das reações neurológicas, devendo interromper-se a administração da nelarabina ao primeiro sinal de reações neurológicas de grau ≥ 2 , do NCI CTCAE.

Os doentes tratados anteriormente ou concomitantemente com quimioterapia intratecal ou sujeitos a irradiação crânio-espinal prévia têm um potencial aumento do risco de efeitos adversos neurológicos

(ver secção 4.2 - ajuste da dose), pelo que não se recomenda a terapêutica intratecal e/ou irradiação crânio-espinal concomitante.

A imunização por vacinas com organismos vivos tem potencial infeccioso em hospedeiros imunocomprometidos. Assim, não se recomenda a imunização por vacinas com organismos vivos.

Têm sido associadas leucopenia, trombocitopenia, anemia e neutropenia (incluindo neutropenia febril) à terapêutica com nelarabina. Deverá monitorizar-se regularmente o hemograma completo incluindo plaquetas (ver secções 4.2 e 4.8).

Recomenda-se que os doentes em tratamento com nelarabina sejam hidratados por via intravenosa, de acordo com a prática médica padrão para o tratamento de hiperuricemia em doentes com risco de síndrome de lise tumoral. Deverá considerar-se a utilização de alopurinol em doentes em risco de hiperuricemia.

Idosos

Os estudos clínicos de nelarabina não incluíram um número suficiente de doentes com idade ≥ 65 anos, de forma a determinar se estes respondem de forma diferente dos doentes mais jovens. Numa análise exploratória, a idade avançada, especialmente ≥ 65 anos, parece estar associada a um aumento da taxa de efeitos adversos neurológicos.

Carcinogenicidade e mutagenicidade

Não foram efetuados testes de carcinogenicidade à nelarabina. No entanto, é conhecida a genotoxicidade da nelarabina para as células dos mamíferos (ver secção 5.3).

Advertência para o sódio

Este medicamento contém 88,51 mg (3,85 mmol) de sódio por frasco, equivalente a 4,4 % da ingestão diária máxima recomendada pela OMS de 2 g de sódio para um adulto.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A nelarabina e a ara-G não inibiram significativamente *in vitro* a atividade das principais isoenzimas hepáticas do citocromo P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ou CYP3A4.

Não se recomenda a administração concomitante de nelarabina com inibidores da adenosina deaminase tais como a pentostatina. A administração concomitante pode reduzir a eficácia da nelarabina e/ou alterar o perfil de efeitos adversos de cada substância ativa.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção em homens e mulheres

Tanto os homens como as mulheres sexualmente ativos devem usar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com nelarabina. Homens com parceiras que estejam grávidas ou possam engravidar devem usar preservativos durante o tratamento com nelarabina e, pelo menos, três meses após suspensão do tratamento.

Gravidez

Não existe informação ou uma quantidade limitada de dados sobre a utilização de nelarabina na mulher grávida.

Estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). O risco potencial em seres

humanos é desconhecido, contudo, a exposição durante a gravidez levará provavelmente a anomalias e malformações do feto.

A nelarabina não deve ser utilizada durante a gravidez a menos que seja claramente necessário. Se uma doente ficar grávida durante o tratamento com nelarabina, esta deverá ser informada do potencial risco para o feto.

Amamentação

Desconhece-se se nelarabina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano. Não pode ser excluído risco para o recém-nascido/bebé. A amamentação deve ser interrompida durante o tratamento com Atriance.

Fertilidade

Desconhece-se o efeito da nelarabina na fertilidade humana. Com base na ação farmacológica da substância, são possíveis efeitos indesejáveis sobre a fertilidade. O planeamento familiar deve ser discutido com os doentes conforme apropriado.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Atriance tem influência importante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Os doentes tratados com nelarabina estão em risco potencial de sofrer de sonolência durante e após vários dias de tratamento. Os doentes deverão ser alertados de que a sonolência poderá afetar o desempenho de tarefas de destreza, tais como conduzir.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança retirado dos principais estudos clínicos, com as doses recomendadas de nelarabina (1.500 mg/m²) em adultos e (650 mg/m²) em crianças, teve como base dados de 103 adultos e 84 doentes pediátricos, respetivamente. Os efeitos adversos que ocorreram com maior frequência foram fadiga; doenças gastrointestinais; doenças hematológicas; doenças respiratórias; doenças do sistema nervoso (sonolência, distúrbios neurológicos periféricos [sensoriais e motores], tonturas, hipoestesia, parestesia, cefaleia) e pirexia. A neurotoxicidade é a toxicidade limitante da dose associada à terapêutica com nelarabina (ver secção 4.4).

Lista tabulada das reações adversas

Foi utilizada a seguinte convenção para a classificação de frequência: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Reações adversas	Adultos (1.500 mg/m²) N=103	Crianças (650 mg/m²) N=84
Infeções e infestações		
Infeção (incluindo mas não limitado a: sepsis, bacteriemia, pneumonia, infeção fúngica)	Muito frequentes: 40 (39%)	Muito frequentes: 13 (15%)
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incluindo quistos e pólipos)		
Síndrome de lise tumoral (ver também dados do programa de uso compassivo e estudos não principais)	Frequentes: 1 (1%)	N/A

Doenças do sangue e do sistema linfático		
Neutropenia febril	Muito frequentes: 12 (12%)	Frequentes: 1 (1%)
Neutropenia	Muito frequentes: 83 (81%)	Muito frequentes: 79 (94%)
Leucopenia	Frequentes: 3 (3%)	Muito frequentes: 32 (38%)
Trombocitopenia	Muito frequentes: 89 (86%)	Muito frequentes: 74 (88%)
Anemia	Muito frequentes: 102 (99%)	Muito frequentes: 80 (95%)
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Hipoglicemia	N/A	Frequentes: 5 (6%)
Hipocalcemia	Frequentes: 3 (3%)	Frequentes: 7 (8%)
Hipomagnesemia	Frequentes: 4 (4%)	Frequentes: 5 (6%)
Hipocaliemia	Frequentes: 4 (4%)	Muito frequentes: 9 (11%)
Anorexia	Frequentes: 9 (9%)	N/A
Perturbações do foro psiquiátrico		
Confusão	Frequentes: 8 (8%)	Frequentes: 2 (2%)
Doenças do sistema nervoso		
Ataques (incluindo convulsões, convulsões de grande mal, estado de mal epilético)	Frequentes: 1 (1%)	Frequentes: 5 (6%)
Amnésia	Frequentes: 3 (3%)	N/A
Sonolência	Muito frequentes: 24 (23%)	Frequentes: 6 (7%)
Afeções neurológicas periféricas (sensoriais e motoras)	Muito frequentes: 22 (21%)	Muito frequentes: 10 (12%)
Hipoestesia	Muito frequentes: 18 (17%)	Frequentes: 5 (6%)
Parestesia	Muito frequentes: 15 (15%)	Frequentes: 3 (4%)
Ataxia	Frequentes: 9 (9%)	Frequentes: 2 (2%)
Afeções do equilíbrio	Frequentes: 2 (2%)	N/A
Tremor	Frequentes: 5 (5%)	Frequentes: 3 (4%)
Tonturas	Muito frequentes: 22 (21%)	N/A
Cefaleia	Muito frequentes: 15 (15%)	Muito frequentes: 14 (17%)
Disgeusia	Frequentes: 3 (3%)	N/A
Afeções oculares		
Visão turva	Frequentes: 4 (4%)	N/A
Vasculopatias		
Hipotensão	Frequentes: 8 (8%)	N/A
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Derrame pleural	Frequentes: 10 (10%)	N/A
Sibilos	Frequentes: 5 (5%)	N/A
Dispneia	Muito frequentes: 21 (20%)	N/A
Tosse	Muito frequentes: 26 (25%)	N/A

Doenças gastrointestinais		
Diarreia	Muito frequentes: 23 (22%)	Frequentes: 2 (2%)
Estomatite	Frequentes: 8 (8%)	Frequentes: 1 (1%)
Vómitos	Muito frequentes: 23 (22%)	Frequentes: 8 (10%)
Dor abdominal	Frequentes: 9 (9%)	N/A
Obstipação	Muito frequentes: 22 (21%)	Frequentes: 1 (1%)
Náusea	Muito frequentes: 42 (41%)	Frequentes: 2 (2%)
Afeções hepatobiliares		
Hiperbilirrubinemia	Frequentes: 3 (3%)	Frequentes: 8 (10%)
Transaminases aumentadas	N/A	Muito frequentes: 10 (12%)
Aspartato aminotransferase aumentada	Frequentes: 6 (6%)	N/A
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Fraqueza muscular	Frequentes: 8 (8%)	N/A
Mialgia	Muito frequentes: 13 (13%)	N/A
Artralgia	Frequentes: 9 (9%)	Frequentes: 1 (1%)
Dor nas costas	Frequentes: 8 (8%)	N/A
Dor nas extremidades	Frequentes: 7 (7%)	Frequentes: 2 (2%)
Rabdomiólise, creatina fosfoquinase no sangue aumentada (ver “Dados de pós-comercialização”)	Raros: N/A	Raros: N/A
Doenças renais e urinárias		
Creatinina sérica aumentada	Frequentes: 2 (2%)	Frequentes: 5 (6%)
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Edema	Muito frequentes: 11 (11%)	N/A
Marcha anormal	Frequentes: 6 (6%)	N/A
Edema periférico	Muito frequentes: 15 (15%)	N/A
Pirexia	Muito frequentes: 24 (23%)	Frequentes: 2 (2%)
Dor	Muito frequentes: 11 (11%)	N/A
Fadiga	Muito frequentes: 51 (50%)	Frequentes: 1 (1%)
Astenia	Muito frequentes: 18 (17%)	Frequentes: 5 (6%)

Descrição das reações adversas selecionadas

Infeções e infestações

Houve uma única notificação adicional de leucoencefalopatia multifocal progressiva na população adulta, confirmada por biopsia.

Foram notificadas infeções oportunistas, por vezes fatais, em doentes tratados com nelarabina.

Doenças do sistema nervoso

Foram também notificados efeitos associados a desmielinização, e neuropatias periféricas ascendentes semelhantes ao Síndrome de Guillain-Barré.

Dois doentes pediátricos sofreram acontecimentos neurológicos fatais.

Dados do programa de uso compassivo/estudos do NCI e dos estudos de fase I.

Adicionalmente às reações adversas observadas nos estudos clínicos principais, existe também informação de 875 doentes, incluídos em estudos do NCI ou em programas de uso compassivo (694 doentes), bem como nos estudos de Fase I da nelarabina (181 doentes). Foram observadas as

seguintes reações adversas adicionais:

Neoplasmas benignos e malignos (incluindo quistos e polipos)

Síndrome de lise tumoral - 7 casos (ver secções 4.2 e 4.4)

Dados de pós-comercialização

Rabdomiólise e elevação da creatinina fosfoquinase no sangue foram identificadas durante o uso da nelarabina após aprovação. Incluem notificações espontâneas assim como acontecimentos adversos graves dos estudos em curso.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Não foram notificados casos de sobredosagem.

Nos estudos clínicos, a nelarabina foi administrada em doses até 75 mg/kg (aproximadamente 2.250 mg/m²) diariamente, durante 5 dias em doentes pediátricos, até uma dose de 60 mg/kg (aproximadamente 2.400 mg/m²) diariamente, durante 5 dias em 5 doentes adultos e até 2.900 mg/m² em 2 adultos adicionais nos dias 1, 3 e 5.

Sintomas e sinais

É provável que a sobredosagem com nelarabina resulte em neurotoxicidade grave (possivelmente incluindo paralisia e coma), mielossupressão e potencialmente morte. Com uma dose de 2.200 mg/m² administrada nos dias 1, 3 e 5 a cada 21 dias, 2 doentes desenvolveram neuropatias periféricas ascendentes de grau 3 significativas. A avaliação das ressonâncias magnéticas (RM) dos 2 doentes revelou dados consistentes com o processo de desmielinização na medula cervical.

Tratamento

Não existe antídoto conhecido para a sobredosagem com nelarabina. Deve ser utilizado tratamento de suporte consistente com as boas práticas clínicas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos da purina, código ATC: L01B B 07

A nelarabina é um pró-fármaco do análogo desoxiguanosina ara-G. A nelarabina é rapidamente desmetilada pela adenosina deaminase (ADA) em ara-G e posteriormente fosforilada intracelularmente pela desoxiguanosina cinase e desoxicidina cinase, no seu metabolito 5'-monofosfato. O metabolito monofosfato é subsequentemente convertido na forma 5'-trifosfato ativa, ara-GTP. A acumulação de ara-GTP nos blastos leucémicos permite a incorporação preferencial de ara-GTP no ácido desoxirribonucleico (ADN), levando à inibição da síntese de ADN, resultando na morte celular. Outros mecanismos podem contribuir para os efeitos citotóxicos da nelarabina. *In vitro*, as células T são mais sensíveis que as células B aos efeitos citotóxicos da nelarabina.

Dados e eficácia clínicos

Estudo clínico em adultos com LLA-T e LLB-T em recidiva ou refratária

Num estudo aberto, desenvolvido pelo Cancer and Leukaemia Group B e pelo Southwest Oncology Group, a segurança e a eficácia da nelarabina foram avaliadas em 39 adultos com leucemia linfoblástica aguda das células T (LLA-T) ou linfoma linfoblástico (LLB-T). Vinte e oito dos 39 adultos recidivaram ou foram refratários, a pelo menos dois regimes anteriores de indução, com idades entre os 16 a 65 anos (média 34 anos). A nelarabina foi administrada por via intravenosa a uma dose de 1.500 mg/m²/dia durante duas horas, nos dias 1, 3 e 5 num ciclo de 21 dias. Cinco dos 28 doentes (18%) [IC 95%: 6%-37%] tratados com nelarabina obtiveram resposta completa (contagem de blastos da medula óssea ≤ 5%, sem outra evidência de doença, e recuperação total das contagens de sangue periférico). Um total de 6 doentes (21%) [IC 95%: 8%-41%] obteve resposta completa com ou sem recuperação hematológica. O tempo para resposta completa, em ambas as classificações de resposta, variou de 2,9 a 11,7 semanas. A duração da resposta (em ambas as classificações de resposta (n=5)), variou entre 15 e 195+ semanas. A mediana da sobrevivência total foi de 20,6 semanas [IC 95%: 10,4-36,4]. A sobrevivência no primeiro ano foi 29% [IC 95%: 12%-45%].

Estudo clínico pediátrico em LLA-T e LLB-T recidivante ou refratária

Num estudo aberto, multicêntrico desenvolvido pelo Childrens Oncology Group, a nelarabina foi administrada por via intravenosa durante 1 hora, durante 5 dias a 151 doentes com idades ≤ 21 anos, dos quais 149 tinham leucemia linfoblástica aguda das células T (LLA-T) ou linfoma linfoblástico das células T (LLB-T), recidivante ou refratária. Oitenta e quatro (84) doentes, dos quais 39 tinham já recebido dois ou mais regimes de indução e 31 um regime de indução, foram tratados com 650 mg/m²/dia de nelarabina, administrada por via intravenosa durante 1 hora, diariamente, em 5 dias consecutivos, repetido a cada 21 dias.

Dos 39 doentes que já tinham recebido anteriormente dois ou mais regimes de indução, 5 (13%) [IC 95%: 4%-27%] obtiveram resposta completa (contagem de blastos da medula óssea ≤ 5%, sem outra evidência de doença, e recuperação total das contagens de sangue periférico) e 9 (23%) [IC 95%: 11%-39%] obtiveram resposta completa com ou sem recuperação hematológica. A duração da resposta em ambas as classificações de resposta, variou entre 4,7 e 36,4 semanas, a mediana da sobrevivência global foi de 13,1 semanas [IC 95%: 8,7-17,4] e a sobrevivência no primeiro ano foi de 14% [IC 95%: 3%-26%].

Treze (42%) dos 31 doentes tratados previamente com um regime de indução obtiveram uma resposta global completa. Nove destes 31 doentes não responderam a induções anteriores (doentes refratários). Quatro (44%) dos nove doentes refratários obtiveram uma resposta completa à nelarabina.

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A nelarabina é um pró-fármaco do análogo desoxiguanosina ara-G. A nelarabina é rapidamente desmetilada pela adenosina deaminase (ADA) em ara-G e é posteriormente fosforilada intracelularmente pela desoxiguanosina cinase e desoxicidina cinase, no seu metabolito 5'-monofosfato. O metabolito monofosfato é subsequentemente convertido na forma 5'-trifosfato ativa, ara-GTP. A acumulação de ara-GTP nos blastos leucémicos permite a incorporação preferencial de ara-GTP no ácido desoxirribonucleico (ADN), levando à inibição da síntese de ADN, resultando na morte celular. Outros mecanismos poderão contribuir para os efeitos citotóxicos da nelarabina. *In vitro*, as células T são mais sensíveis que as células B aos efeitos citotóxicos da nelarabina.

A farmacocinética da nelarabina e do ara-G foi caracterizada por análise de quatro estudos de Fase I,

em doentes com idade inferior a 18 anos e em doentes adultos com leucemia refractária ou linfoma.

Absorção

Adultos

Os valores da C_{\max} plasmática de ara-G no plasma ocorreram, geralmente, no final da perfusão de nelarabina e foram, geralmente, mais elevados que os valores da C_{\max} da nelarabina, sugerindo uma rápida e extensa conversão da nelarabina em ara-G. Após perfusão de 1.500 mg/m² de nelarabina durante duas horas em doentes adultos, os valores da C_{\max} média (%CV) plasmática e AUC_{inf} da nelarabina foram, respetivamente, 13,9 µM (81%) e 13,5 µM.h (56%). Os valores da C_{\max} média plasmática e AUC_{inf} de ara-G foram, respetivamente, 115 µM (16%) e 571 µM.h (30%).

A C_{\max} intracelular da ara-GTP surgiu entre 3 a 25 horas no dia 1. Nesta dose, os valores de C_{\max} média (%CV) intracelular e AUC de ara-GTP foram 95,6 µM (139%) e 2214 µM.h (263%).

Doentes pediátricos

Após perfusão de 400 ou 650 mg/m² de nelarabina durante uma hora em 6 doentes pediátricos, os valores de C_{\max} média (%CV) plasmática e AUC_{inf}, ajustados a uma dose de 650 mg/m² foram, respetivamente, 45,0 µM (40%) e 38,0 µM.h (39%). Os valores de C_{\max} média plasmática e AUC_{inf} de ara-G foram, respetivamente, 60,1 µM (17%) e 212 µM.h (18%).

Distribuição

A nelarabina e a ara-G em doses de 104 a 2.900 mg/m² são extensamente distribuídas por todo o organismo, conforme demonstrado pelos dados combinados de farmacocinética, retirados da Fase I. Especificamente para a nelarabina, os valores de V_{SS} médio (%CV) foram de 115 l/m² (159%) e 89,4 l² (278%) em adultos e doentes pediátricos, respetivamente. Para a ara-G, os valores de V_{SS}/F médios foram de 44,8 l/m² (32%) e 32,1 l/m² (25%) em adultos e doentes pediátricos, respetivamente.

A nelarabina e a ara-G não se ligam substancialmente às proteínas plasmáticas humanas (menos de 25%) *in vitro*, e a ligação é independente das concentrações de nelarabina ou ara-G, até 600 µM.

Não foi observada acumulação plasmática de nelarabina ou de ara-G, após administração de nelarabina diária ou nos dias 1, 3, 5.

A concentração intracelular de ara-GTP nos blastos leucémicos foi quantificável para um período prolongado após administração de nelarabina. Observou-se acumulação intracelular de ara-G após administração repetida de nelarabina. No regime de dias 1, 3, e 5, os valores de C_{\max} e AUC_(0-t) no dia 3 foram aproximadamente 50% e 30%, respetivamente, maiores que os valores de C_{\max} e AUC_(0-t) no dia 1.

Biotransformação

A principal via metabólica da nelarabina é a O-desmetilação pela adenosina deaminase, a ara-G, que, por hidrólise, forma guanina. Adicionalmente, alguma nelarabina é hidrolisada em metilguanina, que é O-desmetilada em guanina. A guanina é N-desaminada em xantina, que é posteriormente oxidada em ácido úrico.

Eliminação

A nelarabina e a ara-G são rapidamente eliminadas do plasma com um tempo de semivida de aproximadamente 30 minutos e 3 horas, respetivamente. Estes dados foram demonstrados em doentes com leucemia refractária ou linfoma, aos quais foram administrados uma dose de 1.500 mg/m² de nelarabina (adultos) ou de 650 mg/m² (pediátricos).

Os dados combinados de Fase I da farmacocinética da nelarabina, com doses de 104 a 2.900 mg/m², indicam que os valores médios (%CV) de depuração (CI) da nelarabina são de 138 l/h/m² (104%) e

125 l/h/m² (214%) em doentes adultos e pediátricos, respetivamente, no dia 1 (n = 65 adultos, n = 21 doentes pediátricos). A depuração aparente da ara-G (CI/F) é comparável entre os dois grupos [9,5 l/h/m² (35%) em doentes adultos e 10,8 l/h/m² (36%) em doentes pediátricos] no dia 1.

A nelarabina e ara-G são parcialmente eliminadas pelo rim. Em 28 doentes adultos, a excreção média urinária de nelarabina e de ara-G, 24 horas após perfusão no dia 1, foi de 5,3% e 23,2% da dose administrada, respetivamente. A média da depuração renal de 9,0 l/h/m² (151%) para a nelarabina e 2,6 l/h/m² (83%) para ara-G, em 21 doentes adultos.

Devido ao prolongado período de tempo intracelular da ara-G, não foi possível determinar com rigor a semivida de eliminação.

População pediátrica

Os dados de farmacologia nos doentes com idade inferior a 4 anos são limitados.

Os dados combinados de Fase 1 da farmacocinética da nelarabina, em doses de 104 a 2.900 mg/m², indicam que a depuração (CI) e os valores de V_{ss} da nelarabina e da ara-G são comparáveis entre os dois grupos. Dados adicionais, relativos à farmacocinética da nelarabina e da ara-G na população pediátrica, são referidos noutras subsecções.

Sexo

O sexo não tem influência na farmacocinética da nelarabina ou da ara-G. Os valores intracelulares da C_{max} e da AUC_(0-t) de ara-GTP, ao mesmo nível de dose, foram, em média, 2– a 3– vezes maiores em adultos do sexo feminino que em adultos do sexo masculino.

Raça

O efeito da raça na farmacocinética da nelarabina ou da ara-G não foi estudado especificamente. Numa análise de vários estudos de farmacocinética/farmacodinâmica, a raça não pareceu afetar a farmacocinética da nelarabina, da ara-G ou da ara-GTP intracelular.

Compromisso renal

A farmacocinética da nelarabina e da ara-G não foi especificamente estudada em doentes com disfunção renal ou hemodialisados. A nelarabina é pouco excretada pelo rim (5 a 10% da dose administrada). A ara-G é excretada pelo rim em maior extensão (20 a 30% da dose administrada de nelarabina). Nos estudos clínicos, os adultos e as crianças foram categorizados em três grupos, de acordo com a disfunção renal: normal, com Cl_{cr} maior que 80 ml/min (n = 56), ligeira, com Cl_{cr} entre 50 e 80 ml/min (n = 12), e moderada com Cl_{cr} menor que 50 ml/min (n = 2). A depuração aparente média da ara-G (CI/F) foi cerca de 7% inferior em doentes com disfunção renal ligeira, comparativamente a doentes com função renal normal (ver secção 4.2). Não existem dados disponíveis que permitam recomendar a dose a utilizar em doentes com Cl_{cr} inferior a 50 ml/min.

Idosos

A idade não tem efeito sobre a farmacocinética da nelarabina ou da ara-G. A diminuição da função renal, mais frequente no idoso, poderá reduzir a depuração da ara-G (ver secção 4.2).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

As reações adversas não observadas em estudos clínicos, mas verificadas em animais, a níveis de exposição similares aos de exposição clínica e com possível relevância prática para a clínica foram as seguintes: a nelarabina causou alterações histopatológicas no sistema nervoso central (matéria branca, vacuolização e alterações degenerativas no cérebro, cerebelo e espinal medula) de macacos após tratamento diário com nelarabina durante 23 dias, a níveis de exposição inferiores à exposição

terapêutica no Homem. A nelarabina demonstrou citotoxicidade *in vitro* nos monócitos e macrófagos.

Carcinogenicidade

Não foram efetuados testes de carcinogenicidade à nelarabina.

Mutagenicidade

A nelarabina foi mutagénica em células de linfoma de ratinho L5178Y/TK, com e sem ativação metabólica.

Toxicidade reprodutiva

Em comparação com os controlos, a nelarabina causou um aumento da incidência de malformações fetais, anomalias e alterações em coelhos, quando administrada em doses de aproximadamente 24% das doses utilizadas no Homem, numa base de mg/m², durante o período da organogénese. Foi observada fenda palatina em coelhos, após administração de uma dose aproximadamente 2 vezes superior à dose no Homem adulto, ausência do polegar em coelhos, após administração de uma dose aproximadamente 79% da dose no Homem adulto, enquanto que, ausência de vesícula biliar, lobos pulmonares acessórios, esterno extra ou unido e ossificação retardada foram observados em todas as doses. Após administração em coelhos de uma dose aproximadamente 2 vezes a dose no Homem, observou-se aumento do peso corporal materno e redução do peso corporal dos fetos.

Fertilidade

Não foram realizados estudos em animais para avaliar os efeitos da nelarabina na fertilidade. Contudo, não foram observados efeitos indesejáveis nos testes em ovário de macacos fêmea, às quais foi administrado nelarabina por via intravenosa, em doses até, aproximadamente, 32% da dose no Homem adulto, numa base de mg/m², durante 30 dias consecutivos.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio
Água para preparações injetáveis
Ácido clorídrico (para ajuste de pH)
Hidróxido de sódio (para ajuste de pH)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Após abertura do frasco para injetáveis, Atriance é estável até 8 horas, a temperaturas até 30°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Condições de conservação do medicamento após primeira abertura, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro incolor (Tipo I), com uma rolha de borracha bromobutílica e um selo

de alumínio com uma tampa vermelha de encaixe.

Cada frasco para injetáveis contém 50 ml de solução. Atriance está disponível em embalagem de 1 frasco para injetáveis ou 6 frascos para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Deverão ser adotados os procedimentos normais de manipulação e eliminação corretas de medicamentos antitumorais citotóxicos, nomeadamente:

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de manipulação e transferência do medicamento.
- As técnicas grávidas não devem trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam/transferem este medicamento devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura. Todos os desperdícios líquidos utilizados na preparação da solução para perfusão de nelarabina deverão ser descartados com grandes quantidades de água.
- O contacto acidental com a pele ou os olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/403/001-002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 22 de agosto de 2007

Data da última renovação: 16 de junho de 2017

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL (VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2 da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão de risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização de risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o n.º 8 do artigo 14.º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
O Titular da AIM deverá fornecer atualizações anuais sobre qualquer nova informação relativa à eficácia e segurança do medicamento em doentes com leucemia linfoblástica aguda das células T (LLA-T) e linfoma linfoblástico das células T (LLB-T), cuja doença não respondeu, ou recidivou após o tratamento com, pelo menos, dois regimes de quimioterapia.	Anualmente

ANEXO III

ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

ACONDICIONAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atriance 5 mg/ml solução para perfusão
nelarabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 5 mg de nelarabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.
Ver folheto informativo para mais informação.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

6 x 50 ml frasco para injetáveis

250 mg/50 ml

1 x 50 ml frasco para injetáveis

250 mg/50 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

ADVERTÊNCIA: Agente citotóxico, instruções para manuseamento especiais (ver Folheto Informativo).

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Após abertura do frasco para injetáveis, é estável até 8 horas, a temperaturas até 30°C.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml frascos para injetáveis
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não inclusão de informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO

Atriance 5 mg/ml solução para perfusão
nelarabina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 5 mg de nelarabina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução para perfusão

250 mg/50 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar
Via intravenosa

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/07/403/001

EU/1/07/403/002

6 x 50 ml frascos para injetáveis

1 x 50 ml frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não inclusão de informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Atriance 5 mg/ml solução para perfusão

nelarabina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Atriance e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Atriance
3. Como Atriance é administrado
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Atriance
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Atriance e para que é utilizado

Atriance contém nelarabina que pertence a um grupo de medicamentos conhecidos como *agentes antineoplásticos* utilizados em quimioterapia para destruir alguns tipos de células cancerígenas.

Atriance é utilizado no tratamento de doentes com:

- um tipo de leucemia, denominada leucemia linfoblástica aguda das células T. A leucemia causa um aumento anormal do número de glóbulos brancos no organismo, e por vezes também do sangue. O anómalo elevado número de glóbulos brancos pode surgir no sangue e em outras partes do organismo. O tipo de leucemia está relacionada com o tipo de glóbulos brancos maioritariamente envolvidos. Neste caso, são células denominadas linfoblastos.
- um tipo de linfoma, denominado linfoma linfoblástico das células T. Este linfoma é causado por uma massa de linfoblastos, um tipo de glóbulos brancos.

Fale com o seu médico se tiver alguma questão relativamente à sua doença.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Atriance

Não lhe deve (ou à sua criança, se ele/ela estiver a ser tratada) ser administrado Atriance

- se tem (ou a sua criança, se ele/ela estiver a ser tratada) alergia à nelarabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Foram notificados efeitos adversos graves no sistema nervoso com a utilização de Atriance. Os sintomas podem ser mentais (por ex. cansaço) ou físicos (por ex. convulsões, sensação de dormência ou picadas, fraqueza e paralisia). **O seu médico verificará regularmente estes sintomas durante o tratamento (ver também secção 4, “Efeitos indesejáveis possíveis”).**

Antes de lhe ser administrado este medicamento, o seu médico também necessitará de saber o seguinte:

- **se tem (ou a sua criança, se ele/ela estiver a ser tratada) qualquer problema nos rins ou fígado.** A sua dose de Atriance poderá necessitar de ser ajustada.
- **se foi (ou a sua criança, se ele/ela estiver a ser tratada) recentemente, ou planeia ser vacinado** com uma vacina viva (por exemplo contra a poliomielite, varicela ou febre tifoide).
- **se tem (ou a sua criança, se ele/ela estiver a ser tratada) qualquer problema no sangue** (por exemplo anemia).

Análises ao sangue durante o tratamento

O seu médico irá realizar análises ao sangue regularmente durante o tratamento para verificar se existem problemas no sangue que tenham sido associados à utilização de Atriance.

Idosos

Se é uma pessoa de idade/se é idoso, pode ser mais sensível aos efeitos indesejáveis sobre o sistema nervoso (ver a lista acima em “Advertências e precauções”). O seu médico irá verificar estes sintomas regularmente durante o tratamento.

Informe o seu médico caso alguma destas situações se aplica a si.

Outros medicamentos e Atriance

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Estão incluídos quaisquer produtos à base de plantas ou medicamentos que comprou sem receita médica.

Deverá informar o seu médico se começar a tomar qualquer outro medicamento enquanto estiver a ser tratado com Atriance.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Atriance não é recomendado para mulheres grávidas. Poderá ser prejudicial para o bebé se este for concebido antes, durante ou imediatamente após o tratamento. Recomenda-se que fale com o seu médico relativamente aos métodos contraceptivos apropriados. Não tente engravidar/ter filhos até que o seu médico o informe de que é seguro fazê-lo.

Os doentes do sexo masculino, que possam querer ter filhos, deverão contactar o seu médico para aconselhamento sobre planeamento familiar ou tratamento. Se a gravidez surgir durante o tratamento com Atriance, informe o seu médico imediatamente.

Desconhece-se se Atriance passa para o leite materno. O aleitamento deverá ser interrompido enquanto estiver a tomar Atriance. Consulte o seu médico antes de tomar qualquer medicamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Atriance poderá fazer com que as pessoas se sintam sonolentas ou com sono, tanto durante como alguns dias após o tratamento. Se se sentir cansado ou fraco, não conduza ou utilize quaisquer ferramentas ou máquinas.

Atriance contém sódio

Este medicamento contém 88,51 mg (3,85 mmol) de sódio (principal componente de sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco. Isto é equivalente a 4,4% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

3. Como Atriance é administrado

A dose de Atriance que lhe vai ser administrada será baseada:

- **na sua área de superfície corporal ou da sua criança (se ele/ela estiver a ser tratada)** (que será calculada pelo seu médico com base na sua altura e peso).

- **nos resultados das análises sanguíneas** efetuadas antes do tratamento

Adultos e adolescentes (idade igual ou superior a 16 anos)

A dose habitual é 1.500 mg/m² de área de superfície corporal por dia.

A dose de Atriance ser-lhe-á administrada por **um médico ou enfermeiro** por perfusão (gota-a-gota). É normalmente administrada gota-a-gota no seu braço durante um período de cerca de 2 horas.

Ser-lhe-á administrada uma perfusão (gota-a-gota) uma vez por dia, nos dias 1, 3 e 5 do tratamento. Este padrão de tratamento será normalmente repetido de três em três semanas. Este tratamento pode variar, dependendo dos resultados das suas análises sanguíneas regulares. O seu médico irá decidir quantos ciclos de tratamento necessita.

Crianças e adolescentes (idade igual ou inferior a 21 anos)

A dose recomendada é 650 mg/m² de área de superfície corporal por dia.

A dose adequada de Atriance será administrada por **um médico ou enfermeiro** a si/à sua criança (se ele/ela estiver a ser tratada) por perfusão (gota-a-gota). É normalmente administrada gota-a-gota no seu braço durante um período de cerca de 1 hora.

Ser-lhe-á administrada a si/à sua criança (se ele/ela estiver a ser tratada) uma perfusão (gota-a-gota) uma vez por dia, durante 5 dias. Este padrão de tratamento será normalmente repetido de três em três semanas. Este tratamento pode variar, dependendo dos resultados das suas análises sanguíneas regulares. O seu médico irá decidir quantos ciclos de tratamento necessita.

Se parar de utilizar Atriance

O seu médico decidirá quando deverá parar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos indesejáveis notificados com Atriance foram observados em adultos, crianças e adolescentes. Alguns destes efeitos indesejáveis foram notificados mais frequentemente em doentes adultos. Não existe razão conhecida para tal facto.

Caso tenha alguma dúvida, fale com o seu médico.

Efeitos indesejáveis mais graves

Estes podem afetar **mais de 1 em 10** pessoas tratadas com Atriance.

- **Sinais de infeção.** Atriance pode reduzir o número de glóbulos brancos e diminuir a sua resistência a infeções (incluindo pneumonia). Isto pode ser fatal. Os sinais de infeção incluem:
 - febre
 - deterioração grave da sua condição geral
 - sintomas locais tais como dor de garganta, dor na boca ou problemas urinários (por exemplo sensação de ardor ao urinar, o que pode ser uma infeção urinária)

Informe o seu médico imediatamente, se tiver algum destes sintomas. Será feita uma análise sanguínea para verificar a possível redução de glóbulos brancos.

Outros efeitos indesejáveis muito frequentes

Estes podem afetar **mais de 1 em 10 pessoas** tratadas com Atriance

- Alterações na sensibilidade nas mãos ou pés, fraqueza muscular apresentando-se como dificuldade em se levantar de uma cadeira, ou dificuldade em andar (*neuropatia periférica*); sensibilidade reduzida a pequenos toques, ou dor; sensações anormais tais como ardor e picadas, uma sensação de formigueiro na pele.
- Sensação geral de fraqueza e cansaço (*anemia temporária*). Em alguns casos, pode precisar de uma transfusão sanguínea.
- Aparecimento pouco comum de nódulos negros ou hemorragias, causadas por uma diminuição do número de células responsáveis pela coagulação do sangue. Tal pode originar hemorragias graves causadas por pequenas feridas, como um pequeno corte. Raramente, pode mesmo resultar em hemorragias mais graves (*hemorragias*). Fale com o seu médico para saber como minimizar o risco de hemorragias.
- Sensação de sonolência ou sono; dor de cabeça; tonturas.
- Falta de ar, respiração difícil ou ofegante, tosse.
- Sensação de indisposição (*náuseas*), má disposição (*vómitos*), diarreia; prisão de ventre.
- Dor muscular.
- Inchaço em zonas do corpo causado pela acumulação de quantidades anormais de fluídos (*edema*).
- Temperatura corporal elevada (*febre*); cansaço, fraqueza/perda de força.

Informe o seu médico caso algum destes sintomas se tornar incomodativo.

Efeitos indesejáveis frequentes

Estes podem afetar **até 1 em 10 pessoas** tratadas com Atriance.

- Contrações musculares violentas e incontroláveis habitualmente acompanhadas por inconsciência que se pode dever a um ataque epilético (*convulsões*).
- Descoordenação e falta de coordenação afetando o equilíbrio, o andar, movimentos dos membros ou olhos, ou o discurso.
- Tremor rítmico não intencional de um ou mais membros (*tremores*).
- Fraqueza muscular (possivelmente associada a *neuropatia periférica* – ver acima), dor nas articulações, dor nas costas, dor nas mãos e pés incluindo sensação de formigueiro e dormência.
- Baixa pressão sanguínea.
- Perda de peso e falta de apetite (*anorexia*); dor no estômago, dor na boca, úlceras na boca ou inflamação.
- Problemas de memória, desorientação, visão turva, perda ou alteração do paladar (*disgeusia*).
- Acumulação de fluídos em redor dos pulmões originando dor no peito e dificuldade em respirar (*derrame pleural*); respiração ruidosa.
- Aumento das quantidades de bilirrubina no sangue, que pode causar amarelecimento da pele e pode fazer com que se sinta letárgico.
- Aumento dos níveis sanguíneos de enzimas hepáticas.
- Aumento dos níveis sanguíneos de creatinina (um sinal de problemas nos rins, que pode originar menor frequência em urinar).
- A libertação do conteúdo das células tumorais (*síndrome de lise tumoral*), que pode colocar stress adicional no seu organismo. Sintomas iniciais incluindo náuseas e vómitos, falta de ar, batimento cardíaco irregular, turvação da urina, letargia e/ou desconforto articular. Se estes sintomas ocorrerem, é mais provável que ocorram na primeira administração. O seu médico tomará as precauções adequadas para minimizar este risco.
- Baixos níveis sanguíneos de algumas substâncias:
 - baixo nível de cálcio, que pode causar câibras musculares, câibras abdominais ou espasmos
 - baixo nível de magnésio, que pode causar fraqueza muscular, confusão, movimentos bruscos, pressão arterial elevada, ritmo cardíaco irregular e reflexos diminuídos com níveis gravemente baixos de magnésio no sangue.
 - baixos níveis de potássio podem causar sensação de fraqueza
 - baixos níveis de glucose, que podem causar náuseas, suores, fraqueza, desmaios,

confusão ou alucinações.

Informe o seu médico caso algum destes sintomas se tornar incomodativo.

Efeitos indesejáveis raros

Estes podem afetar **até 1 em cada 1.000 pessoas** tratadas com Atriance

- Doença grave que destrói o músculo esquelético, caracterizada pela presença de mioglobina (um produto de decomposição de células musculares) na urina (Rabdomiólise), aumento da creatina fosfoquinase no sangue.

Informe o seu médico caso algum destes sintomas se tornar incomodativo.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Atriance

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e frasco para injetáveis.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após abertura do frasco para injetáveis, Atriance é estável até 8 horas, a uma temperatura até 30°C.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Atriance

- A substância ativa é nelarabina. Cada ml de Atriance solução para perfusão contém 5 mg de nelarabina. Cada frasco para injetáveis contém 250 mg de nelarabina.
- Os outros componentes são o cloreto de sódio, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico/hidróxido de sódio (ver secção 2 “Atriance contém sódio”).

Qual o aspeto de Atriance e conteúdo da embalagem

Atriance solução para perfusão é uma solução límpida e incolor. Apresenta-se em frasco para injetáveis de vidro incolor, com uma rolha de borracha, selado com uma capa de alumínio.

Cada frasco para injetáveis contém 50 ml.

Atriance está disponível em embalagens de 1 frasco para injetáveis ou 6 frascos para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Eslovénia

Fabricante

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Nuremberga
Alemanha

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado em circunstâncias excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, qualquer nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios sobre doenças raras e tratamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

INSTRUÇÕES DE CONSERVAÇÃO E ELIMINAÇÃO DE ATRIANCE

Conservação de Atriance solução para perfusão

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Após abertura do frasco para injetáveis, Atriance é estável até 8 horas, a temperaturas até 30°C.

Instruções de utilização e eliminação de Atriance

Deverão ser adotados os procedimentos normais de manipulação e eliminação corretas de medicamentos antitumorais, nomeadamente:

- Os técnicos devem ser treinados na técnica de manipulação e transferência do medicamento.
- As técnicas grávidas não deverão trabalhar com este medicamento.
- Os técnicos que manipulam este medicamento devem usar vestuário de proteção incluindo máscara, óculos de proteção e luvas durante a manipulação/transferência.
- Todos os artigos utilizados na administração ou limpeza, incluindo luvas, deverão ser colocados em sacos de desperdícios de alto risco para incineração a alta temperatura. Todos os desperdícios líquidos utilizados na preparação da solução para perfusão da nelarabina deverão ser descartados com grandes quantidades de água.
- O contacto accidental com a pele ou olhos deverá ser imediatamente tratado, lavando abundantemente com água.