

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atriance 5 mg/ml soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare mililitru de soluție conține nelarabină 5 mg.

Fiecare flacon conține nelarabină 250 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare mililitru de soluție conține 1,770 mg (77 micromoli) de sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție perfuzabilă

Soluție limpede, incoloră

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Nelarabina este indicată în tratamentul pacienților cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T), care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

Datorită populațiilor reduse de pacienți cu aceste boli, informațiile care susțin aceste indicații sunt bazate pe date limitate.

4.2 Doze și mod de administrare

Nelarabina trebuie administrată numai sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor citotoxice.

Doze

Trebuie monitorizate regulat hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

Doza recomandată de nelarabină pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 16 ani și peste această vârstă este de 1500 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste două ore în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile.

Copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 ani)

Doza recomandată de nelarabină pentru copii și adolescenți (cu vârsta de 21 ani și sub această vârstă)

este de 650 mg/m² administrată intravenos în decurs de peste o oră, timp de 5 zile consecutiv, repetându-se la intervale de 21 de zile.

În studiile clinice, atât doza de 650 mg/m², cât și cea de 1500 mg/m² au fost utilizate în cazul pacienților cu vârste cuprinse între 16 și 21 de ani. Eficacitatea și profilul de siguranță au fost similare pentru ambele doze. Medicul care prescrie tratamentul trebuie să ia în considerare care doză este adecvată pentru pacienții incluși în acest interval de vârstă.

Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani (vezi pct. 5.2).

Ajustarea dozei

Tratamentul cu nelarabină trebuie întrerupt la primul semn de evenimente adverse neurologice de grad 2 sau mai mare, stabilite conform Criteriilor terminologice uzuale pentru evenimente adverse ale Institutului Național de Cancer (CTUEA INC). Amânarea dozelor ulterioare este o posibilitate în cazul altor toxicități, inclusiv toxicitatea hematologică.

Grupe speciale de pacienți

Vârșnici

Numărul de pacienți cu vârsta peste 65 ani cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină a fost insuficient pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Insuficiența renală

Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență renală. Nelarabina și 9-β-D-arabino-furanosilguanina (ara-G) sunt parțial excretate prin urină (vezi pct. 5.2). Există date insuficiente care să susțină recomandări de ajustare a dozei la pacienții cu clearance al creatininei Cl_{cr} mai mic de 50 ml/min. În timpul tratamentului cu nelarabină, pacienții cu insuficiență renală trebuie atent monitorizați pentru apariția reacțiilor toxice.

Insuficiența hepatică

Nelarabina nu a fost studiată la pacienți cu insuficiență hepatică. Acești pacienți trebuie tratați cu precauție.

Mod de administrare

Nelarabina se administrează doar pe cale intravenoasă și nu trebuie diluată înaintea administrării. Doza corespunzătoare de nelarabină trebuie transferată într-o pungă de perfuzie din clorură de polivinil (PVC) sau acetat de etilvinil (EVA) sau într-un recipient din sticlă și administrată intravenos sub forma unei perfuzii cu durata de două ore la pacienții adulți și cu durata de o oră la copii și adolescenți.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

REAȚII ADVERSE NEUROLOGICE

Pe parcursul utilizării nelarabinei au fost raportate reacții adverse neurologice severe. Aceste reacții adverse includ deteriorarea stării mentale, incluzând somnolență severă, confuzie și comă, efecte asupra sistemului nervos central, inclusiv convulsii, ataxie și status epilepticus, și neuropatie periferică, variind de la amorțeli și parestezii, până la slăbiciune motorie și paralizie. De asemenea, au mai fost raportate reacții asociate cu demielinizarea și neuropatia periferică ascendentă, similară ca aspect cu sindromul Guillain-Barré (vezi pct. 4.8).

Neurotoxicitatea este criteriul de toxicitate care limitează doza de nelarabină. Întreruperea tratamentului cu nelarabină nu a dus de fiecare dată la recuperarea completă în urma acestor reacții adverse. De aceea, se recomandă o monitorizare atentă pentru depistarea oricăror reacții neurologice și întreruperea tratamentului cu nelarabină la primul semn de reacții adverse neurologice CTUEA INC de grad 2 sau mai mare.

Pacienții tratați anterior sau concomitent cu chimioterapie administrată intratecal sau care au efectuat anterior iradiere la nivel cranian și al coloanei vertebrale, prezintă un risc crescut de a dezvolta evenimente adverse neurologice (vezi pct. 4.2-Ajustarea dozei) și, prin urmare, terapia intratecală concomitentă și/sau iradierea la nivel cranian și al coloanei vertebrale nu este recomandată.

Imunizarea folosind vaccinuri vii are potențialul de a provoca infecții în organismele imunocompromise. Astfel, imunizarea cu vaccinuri vii nu este recomandată.

Leucopenia, trombocitopenia, anemia și neutropenia (inclusiv neutropenia febrilă) au fost asociate tratamentului cu nelarabină. Hemoleucograma, inclusiv numărul trombocitelor trebuie monitorizate regulat (vezi pct. 4.2 și 4.8).

Pacienților cărora li se administrează nelarabină li se recomandă hidratare intravenoasă conform practicilor medicale standard pentru abordarea terapeutică a hiperuricemiei în cazul pacienților cu risc de sindrom de liză tumorală. La pacienții cu risc de hiperuricemie, trebuie luată în considerare administrarea de alopurinol.

Vârstnici

Studiile clinice cu nelarabină nu au inclus un număr suficient de pacienți cu vârsta peste 65 ani, pentru a se putea determina dacă ei răspund la tratament într-un mod diferit față de pacienții mai tineri. Într-o analiză exploratorie, vârsta înaintată, mai ales cea care depășește 65 ani, pare a fi asociată cu frecvențe crescute de evenimente adverse neurologice.

Carcinogenitate și mutagenitate

Nu au fost efectuate teste cu privire la carcinogenitatea nelarabinei. Totuși, se cunoaște că nelarabina poate fi genotoxică pentru celulele provenite din țesuturi de mamifere (vezi pct. 5.3).

Atenționare privind sodiul

Acest medicament conține 88,51 mg (3,85 mmol) sodiu pe flacon (50 ml) echivalent cu 4,4% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

In vitro, nelarabina și ara-G nu au inhibat semnificativ activitatea principalelor izoenzime ale citocromului hepatic P450 (CYP) - CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, sau CYP3A4.

Nu se recomandă administrarea concomitentă de nelarabină în asociere cu inhibitori ai dezaminării adenozei, cum este pentostatina. Administrarea concomitentă poate reduce eficacitatea nelarabinei

și/sau determina modificări ale profilului evenimentelor adverse ale oricăreia dintre substanțele active.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și la femei

Atât bărbații, cât și femeile activi sexual trebuie să utilizeze metode contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu nelarabină. Bărbații cu partenere active care sunt gravide sau pot deveni gravide trebuie să utilizeze prezervativul în timpul tratamentului cu nelarabină și cel puțin 3 luni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Nu există date sau există un volum limitat de date privind utilizarea nelarabinei la femeile gravide.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut, cu toate acestea, expunerea din timpul sarcinii poate determina anomalii și malformații fetale.

Nelarabina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazurilor în care este absolut necesar. Dacă o pacientă rămâne gravidă pe parcursul tratamentului cu nelarabină, aceasta trebuie informată asupra riscurilor posibile asupra fătului.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă nelarabina sau vreunul dintre metaboliții săi se excretă în laptele matern. Nu poate fi exclus riscul pentru nou-născut/sugar. Alăptarea trebuie întreruptă definitiv în timpul tratamentului cu Atriance.

Fertilitatea

La om, nu se cunoaște efectul nelarabinei asupra fertilității. Având în vedere acțiunea farmacologică a medicamentului, există posibilitatea unor reacții adverse asupra fertilității. Când este cazul, trebuie discutat cu pacienții despre planificarea familială.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Atriance are o influență majoră asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

Pacienții tratați cu nelarabină prezintă riscul de a suferi de somnolență pe durata tratamentului și câteva zile după tratament. Pacienții trebuie avertizați că somnolența poate afecta capacitatea de efectuare a unor sarcini care necesită abilități speciale, cum ar fi conducerea vehiculelor.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță în cazul dozei recomandate de nelarabină pentru adulți (1500 mg/m²) și copii și adolescenți (650 mg/m²) provenit din studii clinice pivot, se bazează pe date culese de la 103 pacienți adulți, respectiv 84 pacienți copii și adolescenți. Cele mai frecvente evenimente adverse care au apărut au fost: oboseală, tulburări gastro-intestinale, tulburări hematologice, tulburări respiratorii, tulburări ale sistemului nervos (somnolență, tulburări neurologice periferice [senzoriale și motorii], amețeli, hipoestezie, paraestezie, cefalee) și pirexie. Neurotoxicitatea este criteriul de toxicitate care limitează doza asociat tratamentului cu nelarabină (vezi pct. 4.4).

Lista de reacții adverse sub formă de tabel

A fost utilizată următoarea convenție pentru clasificarea frecvenței: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$) și foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (nu poate fi estimată din datele disponibile)

Reacții adverse	Adulți (1500 mg/m ²) N=103 (%)	Copii și adolescenți (650 mg/m ²) N=84 (%)
Infecții și infestări		
Infecții (inclusiv, dar nu limitate la; sepsis, bacteriemie, pneumonie, infecții fungice)	Foarte frecvente: 40 (39%)	Foarte frecvente: 13 (15%)
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)		
Sindromul lizei tumorale (vezi, de asemenea, date din programul compassionate use și din studiile non-pivot)	Frecvente: 1 (1%)	Nu este cazul
Tulburări hematologice și limfatice		
Neutropenie febrilă	Foarte frecvente: 12 (12%)	Frecvente: 1 (1%)
Neutropenie	Foarte frecvente: 83 (81%)	Foarte frecvente: 79 (94%)
Leucopenie	Frecvente: 3 (3%)	Foarte frecvente: 32 (38%)
Trombocitopenie	Foarte frecvente: 89 (86%)	Foarte frecvente: 74 (88%)
Anemie	Foarte frecvente: 102 (99%)	Foarte frecvente: 80 (95%)
Tulburări metabolice și de nutriție		
Hipoglicemie	Nu este cazul	Frecvente: 5 (6%)
Hipocalcemie	Frecvente: 3 (3%)	Frecvente: 7 (8%)
Hipomagneziemie	Frecvente: 4 (4%)	Frecvente: 5 (6%)
Hipopotasemie	Frecvente: 4 (4%)	Foarte frecvente: 9 (11%)
Anorexie	Frecvente: 9 (9%)	Nu este cazul
Tulburări psihice		
Stare confuzională	Frecvente: 8 (8%)	Frecvente: 2 (2%)

Tulburări ale sistemului nervos		
Crize epileptiforme (inclusiv convulsii, convulsii de tip grand mal, status epilepticus)	Frecvente: 1 (1%)	Frecvente: 5 (6%)
Amnezie	Frecvente: 3 (3%)	Nu este cazul
Somnolență	Foarte frecvente: 24 (23%)	Frecvente: 6 (7%)
Tulburări neurologice periferice (senzitive și motorii)	Foarte frecvente: 22 (21%)	Foarte frecvente: 10 (12%)
Hipoestezie	Foarte frecvente: 18 (17%)	Frecvente: 5 (6%)
Parestezie	Foarte frecvente: 15 (15%)	Frecvente: 3 (4%)
Ataxie	Frecvente: 9 (9%)	Frecvente: 2 (2%)
Tulburări ale echilibrului	Frecvente: 2 (2%)	Nu este cazul
Tremor	Frecvente: 5 (5%)	Frecvente: 3 (4%)
Amețeli	Foarte frecvente: 22 (21%)	Nu este cazul
Cefalee	Foarte frecvente: 15 (15%)	Foarte frecvente: 14 (17%)
Disgeuzie	Frecvente: 3 (3%)	Nu este cazul
Tulburări oculare		
Vedere neclară	Frecvente: 4 (4%)	Nu este cazul
Tulburări vasculare		
Hipotensiune arterială	Frecvente: 8 (8%)	Nu este cazul
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Pleurezie	Frecvente: 10 (10%)	Nu este cazul
Wheezing	Frecvente: 5 (5%)	Nu este cazul
Dispnee	Foarte frecvente: 21 (20%)	Nu este cazul
Tuse	Foarte frecvente: 26 (25%)	Nu este cazul
Tulburări gastro-intestinale		
Diaree	Foarte frecvente: 23 (22%)	Frecvente: 2 (2%)
Stomatită	Frecvente: 8 (8%)	Frecvente: 1 (1%)
Vărsături	Foarte frecvente: 23 (22%)	Frecvente: 8 (10%)
Dureri abdominale	Frecvente: 9 (9%)	Nu este cazul
Constipație	Foarte frecvente: 22 (21%)	Frecvente: 1 (1%)
Greață	Foarte frecvente: 42 (41%)	Frecvente: 2 (2%)
Tulburări hepatobiliare		
Hiperbilirubinemie	Frecvente: 3 (3%)	Frecvente: 8 (10%)
Creșterea valorilor transaminazelor hepatice	Nu este cazul	Foarte frecvente: 10 (12%)
Creșterea valorilor aspartat aminotransferazei	Frecvente: 6 (6%)	Nu este cazul

Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Slăbiciune musculară	Frecvente: 8 (8%)	Nu este cazul
Mialgie	Foarte frecvente: 13 (13%)	Nu este cazul
Artralgie	Frecvente: 9 (9%)	Frecvente: 1 (1%)
Dureri de spate	Frecvente: 8 (8%)	Nu este cazul
Dureri la nivelul extremităților	Frecvente: 7 (7%)	Frecvente: 2 (2%)
Rabdomioliză, creșterea concentrațiilor plasmatică ale creatinfosfokinazei (vezi datele obținute după punerea pe piață a medicamentului)	Rare: N/A	Rare: N/A
Tulburări renale și ale căilor urinare		
Creșterea creatininemiei	Frecvente: 2 (2%)	Frecvente: 5 (6%)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Edem	Foarte frecvente: 11 (11%)	Nu este cazul
Mers anormal	Frecvente: 6 (6%)	Nu este cazul
Edeme periferice	Foarte frecvente: 15 (15%)	Nu este cazul
Febră	Foarte frecvente: 24 (23%)	Frecvente: 2 (2%)
Dureri	Foarte frecvente: 11 (11%)	Nu este cazul
Oboseală	Foarte frecvente: 51 (50%)	Frecvente: 1 (1%)
Astenie	Foarte frecvente: 18 (17%)	Frecvente: 5 (6%)

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Infecții și infestări

A existat un singur raport biopsic suplimentar care a confirmat leucoencefalopatie multifocală progresivă la populația adultă.

Au fost raportate cazuri de infecții oportuniste uneori letale în cazul pacienților cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină.

Tulburări ale sistemului nervos

Au fost raportate și evenimente asociate cu demielinizarea și neuropatia periferică ascendentă, similară ca aspect cu sindromul Guillain-Barré.

Doi subiecți din cadrul grupului de copii și adolescenți a manifestat evenimente neurologice.

Date din studiile INC/programele „compassionate use” și din studiile de fază I

În plus față de reacțiile adverse observate în cadrul studiilor clinice pivot, mai există date de la 875 pacienți din studiile INC/programele „compassionate use” (694 pacienți) și din studiile de Fază I (181 pacienți) efectuate cu nelarabină. Au fost observate următoarele reacții adverse suplimentare:

Tumori benigne și maligne (incluzând chisturi și polipi)

Sindrom de liză tumorală -7 cazuri (vezi pct. 4.2 și 4.4)

Date obținute după punerea pe piață a medicamentului

Rabdomioliza și valorile crescute ale creatinfosfokinazei au fost identificate în urma utilizării nelarabinei după punerea pe piață. Acestea includ reacții adverse raportate spontan dar și evenimente

adverse grave identificate în studiile în curs de desfășurare.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu au fost raportate cazuri de supradozaj.

Nelarabina a fost administrată în studiile clinice în doze de până la 75 mg/kg (aproximativ 2250 mg/m²) zilnic, pe o perioadă de 5 zile unui pacient pediatric, în doze de până la 60 mg/kg (aproximativ 2400 mg/m²) zilnic, pe o perioadă de 5 zile în cazul a 5 pacienți adulți și în doze de până la 2900 mg/m² la alți 2 adulți, în zilele 1,3 și 5.

Semne și simptome

Este posibil ca supradozajul cu nelarabină să ducă la apariția unei neurotoxicități severe (care poate include paralizie, comă), supresie medulară și, posibil, deces. La o doză de 2200 mg/m² administrată în zilele 1, 3 și 5, repetată la intervale de 21 de zile, 2 pacienți au dezvoltat o neuropatie senzorială ascendentă de grad 3, semnificativă. Evaluările IRM ale celor 2 pacienți au descoperit elemente concordante cu procesul de demielinizare de la nivelul măduvei spinării.

Tratament

Nu există vreun antidot cunoscut pentru supradozajul cu nelarabină. În cazul în care acesta apare, trebuie inițiate măsuri terapeutice de susținere a funcțiilor vitale, conform regulilor de bună practică medicală.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente antineoplazice, antimetaboliți, analogi purinici, codul ATC: L01B B 07

Nelarabina este un pro-medicament al analogului dezoxiguanozinic ara-G. Nelarabina este demetilată rapid de către adenozin dezaminază (ADA), la ara-G, care este ulterior fosforilată intracelular de către dezoxiguanozin kinază și dezoxicitidin kinază la metabolitul său 5'-monofosfat. Metabolitul monofosfat este la rândul său convertit la forma activă 5'-trifosfat, ara-GTP. Acumularea de ara-GTP la nivelul blaștilor leucemici permite încorporarea preferențială a ara-GTP în acidul dezoxiribonucleic (ADN), determinând inhibarea sintezei ADN. Aceasta va duce mai departe la moarte celulară. La efectele citotoxice ale nelarabinei mai pot contribui și alte mecanisme. *In vitro*, celulele T sunt mai sensibile decât celulele B față de efectele citotoxice ale nelarabinei.

Eficacitate și date clinice

Studiu clinic la adulți în LLA-T și LL-T recidivante sau refractare

Într-un studiu deschis efectuat de către Grupul B de Cancer și Leucemie și de Grupul de Oncologie din Sud-vest, au fost evaluate siguranța și eficacitatea nelarabinei la 39 adulți cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) sau cu limfom limfoblastic cu celule T (LL-T). Din cei 39 de adulți, douăzeci și opt suferiseră recăderi sau fuseseră refractari (nu răspuseseră) la cel puțin două tratamente anterioare de inducție și aveau vârste cuprinse între 16 și 65 de ani (cu media de 34 de ani).

S-a administrat nelarabină în doză de 1500 mg/m² și zi, intravenos în decurs de două ore, în zilele 1, 3 și 5, repetându-se la intervale de 21 de zile. Cinci din cei 28 de pacienți (18 %) [II 95 %: 6 %–37 %] cărora li s-a administrat tratament cu nelarabină au avut un răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular ≤ 5 %, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet). Un număr de 6 pacienți (21 %) [II 95 %: 8 %–41 %] au atins un răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică. Timpul scurs până la obținerea răspunsului complet în ambele clasificări, s-a situat între 2,9 și 11,7 săptămâni. Durata răspunsului, în ambele clasificări ale răspunsului (n=5) a variat între 15 și 195 săptămâni. Durata medie de supraviețuire a fost de 20,6 săptămâni [II 95 %: 10,4–36,4]. Rata de supraviețuire la un an a fost 29 % [II 95 %: 12 %–45 %].

Studiu clinic la copii și adolescenți în LLA-T și LL-T recidivante sau refractare

Într-un studiu deschis, multicentric, efectuat de către Grupul de Oncologie Pediatrică, nelarabina a fost administrată intravenos în decurs de 1 oră, timp de 5 zile, la 151 pacienți cu vârsta de cel mult 21 de ani, dintre care 149 aveau leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) sau limfom limfoblastic cu celule T (LL-T) cu recădere sau care nu au răspuns la tratament. Optzeci și patru (84) de pacienți, dintre care 39 primiseră cel puțin două tratamente anterioare de inducție și 31 care primiseră un singur tratament anterior de inducție, au fost tratați cu nelarabină în doză de 650 mg/m² și zi, administrat intravenos în decurs de 1 oră, timp de 5 zile consecutiv, tratamentul repetându-se la intervale de 21 de zile.

Din cei 39 de pacienți care au primit două sau mai multe regimuri anterioare de inducție, 5 (13 %) [II 95 %: 4 %–27 %] au atins un răspuns complet (numărul de blaști la nivel medular ≤ 5 %, nu au mai apărut alte semne de boală, iar numărul de celule din sângele periferic s-a refăcut complet) și 9 (23 %) [II 95 %: 11 %–39 %] au atins un răspuns complet cu sau fără recuperare hematologică. Durata răspunsului în ambele clasificări a variat între 4,7 și 36,4 săptămâni și durata mediană de supraviețuire a fost de 13,1 săptămâni [II 95 %: 8,7–17,4] și rata de supraviețuire la un an a fost de 14 % [II 95 %: 3 %–26 %].

Treisprezece (42 %) din cei 31 de pacienți cărora li s-a administrat anterior tratament de inducție au atins un răspuns complet. Nouă din acești 31 de pacienți nu au răspuns la inducția inițială (pacienți refractari la tratament). Patru (44 %) dintre pacienții refractari au prezentat un răspuns complet la nelarabină.

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că datorită rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană a Medicamentului va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Nelarabina este un pro-medicament al analogului dezoxiguanozinic ara-G. Nelarabina este demetilată rapid de către adenzin dezaminază (ADA), la ara-G, care este ulterior fosforilată intracelular de către dezoxiguanozin kinază și dezoxicitidin kinază la metabolitul său 5'-monofosfat. Metabolitul monofosfat este la rândul său convertit la forma activă 5'-trifosfat, ara-GTP. Acumularea de ara-GTP la nivelul blaștilor leucemici permite încorporarea preferențială a ara-GTP în acidul dezoxiribonucleic (ADN), determinând inhibarea sintezei ADN. Aceasta va duce mai departe la moarte celulară. La efectele citotoxice ale nelarabinei mai pot contribui și alte mecanisme. *In vitro*, celulele T sunt mai sensibile decât celulele B față de efectele citotoxice ale nelarabinei.

Într-o analiză încrucișată între studii, care a utilizat date provenite de la patru studii de Fază I, farmacocinetica nelarabinei și a ara-G a fost caracterizată la pacienți cu vârste sub 18 ani și la pacienți adulți cu leucemie sau limfom refractar.

Absorbție

Adulți

Valorile plasmatiche ale C_{\max} de ara-G au apărut, în general, la sfârșitul perfuziei cu nelarabină și au fost de cele mai multe ori mai mari decât valorile C_{\max} ale nelarabinei, sugerând o conversie rapidă și în proporție mare a nelarabinei la ara-G. După perfuzarea a 1500 mg/m^2 de nelarabină în decurs de două ore la pacienții adulți, valorile medii (VC %) plasmatiche ale C_{\max} și ASC_{inf} de nelarabină au fost de $13,9 \text{ } \mu\text{M}$ (81 %), respectiv $13,5 \text{ } \mu\text{M.h}$ (56 %). Valorile medii plasmatiche ale C_{\max} și ASC_{inf} de ara-G au fost de $115 \text{ } \mu\text{M}$ (16 %), respectiv de $571 \text{ } \mu\text{M.h}$ (30 %).

C_{\max} intracelulare de ara-GTP a apărut după 3 până la 25 de ore în ziua 1. Valorile medii (VC %) intracelulare ale C_{\max} și ASC de ara-GTP au fost de $95,6 \text{ } \mu\text{M}$ (139 %), respectiv $2214 \text{ } \mu\text{M.h}$ (263 %), pentru această doză.

Copii și adolescenți

După perfuzarea a 400 sau 650 mg/m^2 nelarabină în decurs de o oră, la 6 pacienți copii și adolescenți, valorile medii (VC %) plasmatiche ale C_{\max} și ASC_{inf} de nelarabină, ajustate la o doză de 650 mg/m^2 , au fost de $45,0 \text{ } \mu\text{M}$ (40 %), respectiv de $38,0 \text{ } \mu\text{M.h}$ (39 %). Valorile medii plasmatiche ale C_{\max} și ASC_{inf} de ara-G au fost de $60,1 \text{ } \mu\text{M}$ (17 %), respectiv de $212 \text{ } \mu\text{M.h}$ (18 %).

Distribuția

Din studiile farmacocinetice combinate de Fază I, cu administrare de nelarabină în doze de 104 până la 2900 mg/m^2 , a rezultat faptul că nelarabina și ara-G au o distribuție largă la nivelul întregului organism. Specific pentru nelarabină, valorile medii (VC %) ale V_{SS} au fost de 115 l/m^2 (159 %) la adulți, respectiv $89,4 \text{ l/m}^2$ (278 %) la copii. În ceea ce privește ara-G, valorile medii ale $V_{\text{SS}/F}$ au fost de $44,8 \text{ l/m}^2$ (32 %) la adulți, respectiv de $32,1 \text{ l/m}^2$ (25 %) la copii.

In vitro, nelarabina și ara-G nu prezintă o legare în proporție mare de proteinele plasmatiche (mai puțin de 25 %), iar legarea nu depinde de concentrațiile de nelarabină sau ara-G la valori mai mici de $600 \text{ } \mu\text{M}$.

Nu a fost observată acumularea nelarabinei sau ara-G la nivel plasmatic după administrarea de nelarabină fie zilnic, fie în zilele 1, 3 și 5.

Concentrațiile intracelulare ale ara-GTP la nivelul blastilor leucemici au putut fi cuantificate după o perioadă mai lungă de timp de la administrarea de nelarabină. Metabolitul ara-GTP a suferit un proces de acumulare intracelulară în urma administrării repetate de nelarabină. În zilele 1, 3 și 5 ale protocolului terapeutic, valorile C_{\max} și $ASC_{(0-t)}$ în ziua 3 au fost cu aproximativ 50 %, respectiv 30 %, mai mari decât valorile C_{\max} și $ASC_{(0-t)}$ din ziua 1.

Metabolizare

Calea principală de metabolizare pentru nelarabină este O-demetilarea de către adenzin dezaminază, cu formarea de ara-G, care va fi hidrolizată, rezultând guanină. În plus, o parte din nelarabină este hidrolizată în metilguanină, care prin O-demetilare va forma guanină. Guanina este N-dezaminată la xantină, care este mai departe oxidată și formează acidul uric.

Eliminarea

Nelarabina și ara-G sunt rapid eliminate din plasmă, având un timp de înjumătățire de aproximativ 30 de minute, respectiv 3 ore. Aceste descoperiri au fost demonstrate la pacienți cu leucemie sau limfom refractar la tratament, cărora li s-a administrat o doză de nelarabină de 1500 mg/m^2 (adulți) sau de 650 mg/m^2 (copii și adolescenți).

Datele farmacocinetice combinate din studii de Fază I privind nelarabina în doze de 104 până la 2900 mg/m^2 arată că valorile medii (VC %) ale clearance-ului (Cl) nelarabinei sunt de 138 l/h/m^2

(104 %) pentru adulți, respectiv 125 l/h/m² (214 %) pentru copii și adolescenți, în ziua 1 (n = 65 pacienți adulți, n = 21 copii și adolescenți). Clearance-ul aparent al ara-G (Cl/F) este comparabil între cele două grupuri [9,5 l/h/m² (35 %) în cazul pacienților adulți și 10,8 l/h/m² (36 %) în cazul copiilor și adolescenților] în ziua 1.

Nelarabina și ara-G sunt eliminate parțial prin rinichi. În cazul a 28 pacienți adulți, la 24 ore după perfuzia cu nelarabină din ziua 1, excreția urinară medie a nelarabinei și ara-G a fost de 5,3 %, respectiv de 23,2 % din doza administrată. Clearance-ul renal a fost în medie de 9,0 l/h/m² (151 %) pentru nelarabină și 2,6 l/h/m² (83 %) pentru ara-G, la 21 dintre pacienții adulți.

Deoarece durata de acțiune intracelulară a ara-GTP este prelungită, timpul său de înjumătățire prin eliminare nu a putut fi estimat cu acuratețe.

Copii și adolescenți

Sunt disponibile date limitate de farmacocinetică pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani.

Datele farmacocinetice combinate din studiile de Fază I cu administrarea de nelarabină în doze de 104 până la 2900 mg/m² au arătat că valorile clearance-ului (Cl) și V_{ss} pentru nelarabină și ara-G sunt comparabile între cele două grupuri. Datele suplimentare privind farmacocinetica nelarabinei și ara-G la copii sunt furnizate în cadrul altor subpuncte.

Sexul

Sexul pacientului nu are niciun efect asupra farmacocineticii nelarabinei sau ara-G. Valorile C_{max} și ASC_(0-t) de ara-GTP intracelular la aceeași doză au fost, în medie, de 2 până la 3 ori mai mari la femei decât la bărbați.

Rasa

Efectul rasei pacientului asupra farmacocineticii nelarabinei și ara-G nu a fost studiat în mod specific. Într-o analiză încrucișată privind farmacocinetica/farmacodinamia, rasa nu a avut un efect aparent asupra farmacocineticii nelarabinei, ara-G sau ara-GTP intracelular.

Insuficiența renală

Farmacocinetica nelarabinei și ara-G nu a fost studiată în mod specific la pacienții cu insuficiență renală sau la cei hemodializați. Nelarabina este excretată de către rinichi într-un procent mic (5 până la 10 % din doza administrată). Ara-G este excretată de către rinichi într-un procent mai mare (20 până la 30 % din doza de nelarabină administrată). Adulții și copiii din studiile clinice au fost împărțiți în trei grupuri, în funcție de gradul insuficienței renale: normali, cu Cl_{cr} mai mare de 80 ml/min (n = 56), cu insuficiență ușoară, cu Cl_{cr} între 50 și 80 ml/min (n = 12) și cu insuficiență moderată, cu Cl_{cr} mai mic de 50 ml/min (n = 2). Clearance-ul aparent mediu (Cl/F) de ara-G a fost cu aproximativ 7 % mai mic în cazul pacienților cu insuficiență renală ușoară, față de pacienții cu funcție renală normală (vezi pct. 4.2). Nu există date disponibile care să ajute la recomandarea unor doze adecvate pacienților cu Cl_{cr} mai mic de 50 ml/min.

Vârșnici

Vârșta nu are efect asupra farmacocineticii nelarabinei sau ara-G. Scăderea funcției renale, care se întâlnește mai frecvent la vârșnici, poate reduce clearance-ul ara-G (vezi pct. 4.2).

5.3 Date preclinice de siguranță

Reacțiile adverse care nu au fost observate în cadrul studiilor clinice, dar au fost observate la animale la o valoare a expunerii similară cu cea din studii, și care pot fi relevante pentru utilizarea clinică a medicamentului, au fost următoarele: nelarabina a determinat modificări histopatologice la nivelul

sistemului nervos central (substanța albă, vacuolizări și modificări degenerative la nivel cerebral, cerebelos și al măduvei spinării) la maimuțe după un tratament zilnic cu nelarabină pe o perioadă de 23 de zile, la valori ale expunerii inferioare celor existente în terapia umană. *In vitro*, nelarabina a demonstrat citotoxicitate față de monocite și macrofage.

Carcinogenitate

Nu au fost efectuate teste cu privire la carcinogenitatea nelarabinei.

Mutagenitate

La șoarece, nelarabina a fost mutagenă față de celulele limfomatoase L5178Y/TK, cu sau fără activare metabolică.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

În comparație cu grupurile de control, nelarabina a determinat o incidență crescută de malformații congenitale și anomalii fetale, precum și anomalii și variații la iepure, atunci când a fost administrată în doze de aproximativ 24 % din doza utilizată la oamenii adulți, măsurată în mg/m^2 , în timpul perioadei de organogeneză. La iepurii cărora li s-a administrat o doză de aproximativ 2 ori mai mare decât cea utilizată pentru oamenii adulți, s-a observat apariția palatoschizului, la cei cărora li s-a administrat o doză de aproximativ 79 % din doza utilizată la oamenii adulți, a apărut absența policelor, iar absența vezicii urinare, a lobilor pulmonari accesori, segmente de stern fuzionate sau supranumerare și întârzierea osificării, au putut fi observate indiferent de doza administrată. Creșterea ponderală maternă, cât și greutatea fătului au fost reduse la iepurii care au primit o doză de aproximativ 2 ori mai mare decât cea utilizată la oamenii adulți.

Fertilitatea

Nu au fost efectuate studii la animale pentru a evalua efectele nelarabinei asupra fertilității. Cu toate acestea, nu s-au observat reacții adverse la nivelul testiculelor sau ovarelor maimuțelor cărora li s-a administrat nelarabină intravenos în doze de până la 32 % din doza administrată în cazul populației umane adulte, măsurate în mg/m^2 , timp de 30 zile consecutiv.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)

Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După deschiderea flaconului, Atriance este stabil timp de până la 8 ore și la o temperatură de până la 30°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Pentru condiții de păstrare ale medicamentului după prima deschidere a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacoane din sticlă incoloră (tip I) închise cu un dop din cauciuc bromobutilic și un sigiliu din aluminiu cu capac de tip „snap-off”.

Fiecare flacon are 50 ml de soluție. Atriance se comercializează în cutii cu câte 1 sau 6 flacoane.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Trebuie urmate procedurile uzuale privind manipularea corectă și eliminarea medicamentelor antineoplazice citotoxice, și anume:

- Echipa trebuie antrenată în ceea ce privește manipularea și transferul medicamentului.
- Persoanele gravide care fac parte din echipă, trebuie excluse de la lucrul cu acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament, trebuie să poarte, pe perioada manipulării/transferului, echipament de protecție, inclusiv mască, ochelari și mănuși.
- Toate obiectele utilizate pe perioada manevrării sau dezinfectării, inclusiv mănușile, trebuie aruncate în dispozitive de eliminare a reziduurilor cu risc crescut, care vor fi incinerate la temperaturi mari. Orice reziduuri lichide provenite din prepararea soluției perfuzabile de nelarabină pot fi aruncate în sistemul de canalizare împreună cu cantități mari de apă.
- Contactul accidental cu pielea sau ochii trebuie tratat imediat cu cantități abundente de apă.

Orice medicament neutilizat, sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/403/001-002

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 22 August 2007

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 Iunie 2017

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL (FABRICANȚII) RESPONSABIL(I) PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului(fabricanților) responsabil(i) pentru eliberarea seriei

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germania

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚIILE SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament cu eliberare pe bază de prescripție medicală restrictivă (Vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14(8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
DAPP va prezenta actualizări anuale ale noilor informații privind eficacitatea și siguranța produsului la pacienții cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LLA-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T) care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.	Anual

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Atriance 5 mg/ml soluție perfuzabilă
nelarabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare mililitru de soluție conține nelarabină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric/hidroxid de sodiu. **Vezi** prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

6 flacoane x 50 ml

250 mg/50 ml

1 flacon x 50 ml

250 mg/50 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

ATENȚIE: Medicament citotoxic, condiții speciale de manipulare (vezi Prospectul).

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

După deschiderea flaconului, este stabil până la 8 ore și la o temperatură de până la 30°C.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/403/001

6 flacoane x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 flacon x 50 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Atriance 5 mg/ml soluție perfuzabilă
nelarabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare mililitru de soluție conține nelarabină 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric/hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție perfuzabilă

250 mg/50 ml

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Medicament citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/07/403/001

6 flacoane x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 flacon x 50 ml

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Atriance 5 mg/ml soluție perfuzabilă

nelarabină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Atriance și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Atriance
3. Cum vi se administrează Atriance
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Atriance
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Atriance și pentru ce se utilizează

Atriance conține nelarabină ce aparține unui grup de medicamente cunoscut sub numele de *medicamente antineoplazice*, utilizat în chimioterapie pentru a distruge anumite tipuri de celule canceroase.

Atriance este utilizat pentru a trata pacienți cu:

- un tip de leucemie, numit leucemie limboflastică acută cu celule T. Leucemia determină o creștere anormală a numărului de globule albe din sânge. Numărul neobișnuit de mare al globulelor albe poate apărea în sânge și alte părți ale corpului. Tipul de leucemie se află în legătură cu tipul de globule albe care sunt implicate în principal. În acest caz, aceste celule se numesc limfoblaști.
- un tip de limfom, numit limfom limboflastic cu celule T. Acest limfom se datorează unei mase de limfoblaști, care sunt un tip de globule albe.

Dacă aveți orice întrebări despre boala dumneavoastră, vă rugăm adresați-vă medicului.

2. Ce trebuie să știți înainte de a vi se administra Atriance

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul) nu trebuie să primească Atriance

- dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul) sunteți alergic la nelarabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Atenționări și precauții

Au fost raportate reacții adverse severe la nivelul sistemului nervos în urma utilizării Atriance. Simptomele pot fi mentale (de exemplu, oboseală) sau fizice (de exemplu, convulsii, senzații de amorțeală sau furnicături, senzație de slăbiciune și paralizie). **Medicul dumneavoastră va căuta aceste simptome în mod regulat pe durata tratamentului (vezi și pct. 4 Reacții adverse posibile).**

De asemenea, medicul dumneavoastră trebuie să afle următoarele lucruri înainte de a vă da acest medicament:

- **dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul) aveți vreo problemă renală sau hepatică.** Poate fi necesară ajustarea dozei dumneavoastră de Atriance.
- **dacă dumneavoastră sau copilul dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul) ați fost de curând sau planificați să vă vaccinați** cu un vaccin cu componente vii (de exemplu, împotriva poliomielitei, varicelei, tifosului).
- **dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră, în cazul în care el/ea este pacientul) ați avut probleme cu sângele** (de exemplu, anemie).

Analize de sânge pe durata tratamentului

Medicul dumneavoastră trebuie să efectueze regulat analize ale sângelui pe durata tratamentului pentru a verifica apariția problemelor legate de sânge care au fost asociate cu utilizarea Atriance.

Vârstnici

Dacă sunteți o persoană vârstnică, ați putea fi mai sensibil la reacțiile adverse care apar la nivelul sistemului nervos (vezi lista de mai sus de la „Atenționări și precauții”). Medicul dumneavoastră va verifica aceste simptome în mod regulat pe durata tratamentului.

Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă vreuna din afirmațiile de mai sus este valabilă în cazul dumneavoastră.

Atriance împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include și produsele sau medicamentele din plante pe care le-ați cumpărat fără prescripție medicală

Amintiți-vă să-i spuneți medicului dumneavoastră dacă începeți să luați orice alt medicament pe perioada tratamentului cu Atriance.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Atriance nu este recomandat în cazul femeilor gravide. El poate afecta copilul, fie că a fost conceput înainte, în timpul, sau curând după tratament. Se recomandă să discutați cu medicul dumneavoastră și să luați în considerare niște măsuri adecvate de contracepție. Nu încercați să rămâneți gravidă/să deveniți tată, până când medicul dumneavoastră nu vă va spune că sunteți în siguranță să încercați acest lucru.

Pacienții de sex masculin, care doresc să devină părinți, trebuie să solicite medicului sfaturi privind planificarea familială sau despre tratament. Trebuie să spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă ați rămas gravidă în timpul tratamentului cu Atriance.

Nu se cunoaște dacă Atriance se elimină prin laptele matern. Alăptarea trebuie întreruptă pe perioada în care luați Atriance. Cereți sfatul medicului dumneavoastră înainte de a lua orice medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Atriance îi poate face pe oameni să se simtă moleșiți sau somnolenți, atât în zilele de administrare a tratamentului, cât și timp de câteva zile după. Dacă vă simțiți obosit sau slăbit, nu conduceți vehicule și nu folosiți niciun fel de unelte sau mașini.

Atriance conține sodiu

Acest medicament conține 88,51 mg (3,85 mmol) sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon (50 ml). Aceasta este echivalentă cu 4,4% din maximumul recomandat de sodiu.

3. Cum vi se administrează Atriance

Doza de Atriance pe care o veți primi va fi în funcție de:

- **suprafața corporală a dumneavoastră sau a copilului dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul)** (care va fi calculată de către medicul dumneavoastră în funcție de greutate și înălțime).
- **rezultatele analizelor din sânge** efectuate înainte de începerea tratamentului

Adulți și adolescenți (cu vârsta peste 16 ani)

Doza uzuală este de 1500 mg/m² de suprafață corporală, pe zi.

Un medic sau o asistentă medicală vă vor da doza de Atriance sub formă de perfuzie (picurare). Perfuzia se pune de obicei la nivelul brațului și durează aproximativ 2 ore.

Veți face o perfuzie o dată pe zi, în zilele 1, 3 și 5 de tratament. Acest program de tratament se va repeta, în mod normal, din trei în trei săptămâni. Acest tratament poate varia, în funcție de rezultatele dumneavoastră la testele de sânge efectuate regulat. Medicul dumneavoastră va decide cât de multe cicluri de tratament sunt necesare.

Copii și adolescenți (cu vârsta mai mică de 21 ani)

Doza recomandată este de 650 mg/m² de suprafață corporală, pe zi.

Un medic sau o asistentă medicală vă vor da, dumneavoastră sau copilului dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul) o doză adecvată de Atriance sub formă de perfuzie (picurare). Perfuzia se pune de obicei la nivelul brațului și durează aproximativ 1 oră.

Dumneavoastră sau copilul dumneavoastră (în cazul în care el/ea este pacientul) veți face o perfuzie o dată pe zi, timp de 5 zile. Acest program de tratament se va repeta, în mod normal, din trei în trei săptămâni. Acest tratament poate varia, în funcție de rezultatele dumneavoastră la testele de sânge efectuate regulat. Medicul dumneavoastră va decide cât de multe cicluri de tratament sunt necesare.

Dacă încetați să luați Atriance

Medicul dumneavoastră va decide când să întrerupă tratamentul.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Majoritatea reacțiilor adverse raportate în legătură cu Atriance au fost observate la adulți, copiii și adolescenți. Unele dintre reacțiile adverse au fost raportate mai frecvent de către pacienții adulți. Nu există vreun motiv cunoscut pentru acest fenomen.

Dacă aveți orice neliniște, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Reacții adverse mai grave

Acestea pot să apară la **mai mult de 1 din 10 persoane** tratate cu Atriance.

- **Semne de infecție.** Atriance poate reduce numărul de globule albe și vă poate scădea rezistența la infecție (inclusiv la pneumonie). Acest fenomen poate fi chiar amenințător pentru viață. Printre semnele de infecție sunt incluse:
 - febra
 - deteriorarea gravă a stării dumneavoastră generale
 - simptome locale cum sunt dureri în gât, dureri la nivelul gurii sau probleme urinare (de exemplu, senzații de usturime la urinare, care pot indica o infecție urinară)

Spuneți-i imediat medicului dumneavoastră dacă apar oricare dintre aceste simptome. Vi se va efectua o analiză de sânge care să indice o eventuală reducere a numărului globulelor albe.

Alte reacții adverse foarte frecvente

Acestea pot afecta **peste 1 din 10 persoane** tratate cu Atriance.

- Modificări ale simțului la nivelul mâinilor și picioarelor, slăbiciune musculară care se prezintă ca dificultate la ridicarea de pe scaun, sau dificultate la mers (*neuropatie periferică*); scăderea sensibilității la atingerea ușoară sau la durere; senzații anormale cum ar fi cele de arsură, de înțepături, sau senzația că îți merge ceva pe sub piele.
- Oboseală și slăbiciune generalizată (*anemie temporară*). În unele cazuri este posibil să aveți nevoie de transfuzie de sânge.
- Vânătași sau sângerări neobișnuite, datorate scăderii numărului de celule care au rol în coagularea sângelui. Aceasta poate duce mai departe la sângerări severe de la nivelul unor răni relativ mici, cum ar fi o mică tăietură. Rareori, poate duce la sângerări chiar mai severe (*hemoragie*). Cereți sfatul medicului dumneavoastră despre cum puteți să scădeți riscul de sângerare.
- Senzație de moleșeală și somnolență; dureri de cap; amețeli.
- Senzație de lipsă de aer, respirație dificilă sau îngreunată; tuse.
- Senzație de neplăcere la nivelul stomacului (*greață*); senzație de vomă (*vărsături*); diaree; constipație
- Dureri musculare.
- Umflarea anumitor părți ale corpului datorată acumulării unor cantități anormale de lichide (*edem*).
- Temperatură crescută a corpului (*febră*); oboseală; senzație de slăbiciune/pierderea puterii.

Spuneți medicului dacă vreuna dintre aceste reacții devine gravă.

Reacții adverse frecvente

Acestea pot să apară la **mai mult de 1 din 10 persoane** tratate cu Atriance:

- Conracții musculare violente, necontrolabile, adesea însoțite de stare de pierdere a conștienței, care se pot datora unei crize epileptice (*convulsii*).
- Neîndemânare și lipsa coordonării care afectează echilibrul, mersul, mișcările membrelor sau ale ochilor, sau vorbirea.
- Tremurături neintenționate, ritmice, a unuia sau a mai multor membre (*tremor*).
- Slăbiciune musculară (asociată posibil cu *neuropatie periferică* – vezi mai sus), dureri la nivelul articulațiilor, spatelui; dureri ale mâinilor și picioarelor, inclusiv senzații de înțepături și de amorțeală.
- Tensiune arterială scăzută.
- Scădere în greutate și pierderea apetitului (*anorexie*); dureri de stomac; dureri la nivelul gurii, ulcere sau inflamație la nivelul gurii.
- Probleme cu memoria, senzație de dezorientare; vedere încețoșată; afectarea sau pierderea simțului gustului (*disgeuzie*).
- Acumularea de lichide în jurul plămânilor care poate da dureri în piept și dificultate în respirație (*pleurezie*); respirație șuierătoare
- Cantități crescute de bilirubină în sânge, care pot duce la colorarea pielii dumneavoastră în galben și vă pot da o senzație de apatie.
- Creșterea valorilor din sânge ale enzimelor hepatice.

- Creșterea valorilor serice de creatinină (un semn de probleme renale, care pot duce la urinat mai rar).
- Eliberarea conținutului celulelor tumorale (*sindrom de liză tumorală*), care poate adăuga un stres suplimentar organismului dumneavoastră. Simptomele inițiale includ greață și vărsături, scurtarea respirației, bătăi neregulate ale inimii, aspect tulbure al urinei, apatie și/sau disconfort la nivelul articulațiilor. Dacă aceste fenomene apar, este cel mai probabil să apară de la prima doză. Medicul dumneavoastră va lua toate precauțiile necesare pentru a reduce riscul apariției acestui fenomen.
- Valori mici în sânge ale unor substanțe:
 - valori mici ale calciului, care pot duce la crampe musculare, abdominale sau spasme
 - valori mici ale magneziului, care pot duce la slăbiciune musculară, confuzie, mișcări sacadate, tensiune arterială crescută, bătăi neregulate ale inimii și scăderea reflexelor, în cazul valorilor de magneziu marcat scăzute în sânge.
 - valori mici ale potasiului, care pot duce la senzații de slăbiciune
 - valori mici ale glucozei, care pot duce la greață, transpirații, slăbiciune, senzație de leșin, confuzie sau halucinații.

Spuneți medicului dacă vreuna dintre aceste reacții devine gravă.

Reacții adverse rare

Acestea pot să apară la **mai mult de 1 din 1000 persoane** tratate cu Atriance

- Afecțiune gravă care distruge mușchii scheletici caracterizată prin prezența mioglobinei (un produs rezultat în urma distrugerii celulelor musculare) în urină (*Rabdomioliză*), creșterea concentrațiilor plasmaticice ale creatinfosfokinazei.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă oricare dintre acestea vă afectează.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul [sistemului național de raportare](#), așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Atriance

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și flacon.

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După deschiderea flaconului, Atriance este stabil timp de până la 8 ore și la o temperatură de până la 30°C.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Atriance

- Substanța activă este nelarabina. Fiecare mililitru de Atriance soluție perfuzabilă conține nelarabină 5 mg. Fiecare flacon conține nelarabină 250 mg.

- Celelalte componente sunt clorură de sodiu, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric/hidroxid de sodiu (vezi pct. 2 „Atriance conține sodiu”).

Cum arată Atriance și conținutul ambalajului

Atriance soluție perfuzabilă este o soluție clară, incoloră. Medicamentul este disponibil în flacoane din sticlă incoloră închise cu un dop din cauciuc și sigilate cu un capac din aluminiu.

Fiecare flacon conține 50 ml.

Atriance se comercializează în cutii cu câte 1 sau 6 flacoane.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Novartis Farmaceutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Spania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Germany

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

Pentru orice informații despre acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost aprobat în

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile despre acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, link-uri cu alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

PRECAUȚII SPECIALE PENTRU ELIMINAREA REZIDUURILOR ȘI ALTE INSTRUCȚIUNI DE MANIPULARE PENTRU ATRIANCE

Cum se păstrează Atriance soluție perfuzabilă

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

După deschiderea flaconului, Atriance este stabil timp de până la 8 ore și la o temperatură de până la 30°C.

Instrucțiuni privind manipularea Atriance și eliminarea reziduurilor

Trebuie urmate procedurile uzuale privind manipularea adecvată și aruncarea medicamentelor neoplazice, și anume:

- Echipa trebuie antrenată în ceea ce privește manipularea și transferul medicamentului.
- Persoanele gravide care fac parte din echipă, trebuie excluse de la lucrul cu acest medicament.
- Personalul care manipulează acest medicament, pe perioada manipulării/transferului, trebuie să poarte echipament de protecție, inclusiv mască, ochelari și mănuși.
- Toate obiectele utilizate pe perioada manipulării sau dezinfectării, inclusiv mănușile, trebuie aruncate în dispozitive de eliminare a reziduurilor cu risc crescut, care vor fi incinerate la temperaturi mari. Orice reziduuri lichide provenite din prepararea soluției perfuzabile de nelarabină pot fi aruncate în sistemul de canalizare împreună cu cantități mari de apă.
- Contactul accidental cu pielea sau ochii trebuie tratat imediat cu cantități abundente de apă.