

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atriance 5 mg/ml solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml contiene 5 mg de nelarabina.

Cada vial contiene 250 mg de nelarabina.

Excipientes:

Cada ml contiene 1,725 mg (75 micromoles) de sodio.

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución para perfusión

Solución transparente, incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

4.2 Posología y forma de administración

Nelarabina sólo debe administrarse por vía intravenosa y bajo supervisión de un médico experimentado en el manejo de agentes citotóxicos.

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

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

Se recomienda que los pacientes en tratamiento con nelarabina reciban hidratación por vía intravenosa, de acuerdo con la práctica médica habitual para el manejo de la hiperuricemia en pacientes con riesgo de síndrome de lisis tumoral. Debe considerarse el uso de alopurinol en pacientes con riesgo de hiperuricemia (ver sección 4.4).

Adultos y adolescentes (a partir de 16 años)

La dosis recomendada de nelarabina en adultos es de 1.500 mg/m², administrada por vía intravenosa, durante dos horas, en los días 1, 3 y 5 y repetida cada 21 días.

Niños y adolescentes (21 años o menos)

La dosis recomendada de nelarabina en niños es de 650 mg/m², administrada por vía intravenosa, durante una hora cada día, durante 5 días consecutivos y repetida cada 21 días.

En los ensayos clínicos se han utilizado dosis de 650 mg/m² y 1.500 mg/m² en pacientes con edades comprendidas entre 16 y 21 años. La eficacia y seguridad fue similar para ambos regímenes. El médico prescriptor debe evaluar cuál es el régimen apropiado cuando esté tratando pacientes de este grupo de edad.

Los datos clínicos disponibles en pacientes menores de 4 años son limitados.

Modificación de dosis

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

Ancianos

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

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

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

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS NEUROLÓGICOS

Se han notificado acontecimientos neurológicos graves con el uso de nelarabina. Estos acontecimientos incluyen estado mental alterado incluyendo somnolencia grave, efectos en el sistema nervioso central como convulsiones y neuropatía periférica, incluyendo desde entumecimiento y parestesias hasta debilidad motora y parálisis. También se han recibido informes de acontecimientos asociados con desmielinización y neuropatías periféricas

ascendentes similares en apariencia al Síndrome de Guillain-Barré.
No siempre se ha conseguido la desaparición de estos acontecimientos tras el cese del tratamiento con nelarabina. Por tanto, es muy recomendable hacer un estrecho seguimiento de los acontecimientos neurológicos y debe interrumpirse el tratamiento con nelarabina al primer síntoma de acontecimiento neurológico de Grado 2 o superior, según los criterios NCI CTCAE.

La neurotoxicidad es la toxicidad limitante de dosis de nelarabina. Se recomienda que los pacientes que reciban tratamiento con nelarabina sean controlados estrechamente para detectar cualquier signo o síntoma de toxicidad neurológica.

Los signos y síntomas frecuentes relacionados con la neurotoxicidad de nelarabina incluyen somnolencia, confusión, convulsiones, ataxia, parestesias e hipoestesia. La toxicidad neurológica grave puede manifestarse como coma, estatus epiléptico, desmielinización o neuropatía ascendente similar en apariencia al síndrome de Guillain-Barré (ver sección 4.8).

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

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

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

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

Ancianos

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

Carcinogenicidad y mutagenicidad

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

Advertencia sobre sodio

Este medicamento contiene 1,725 mg/ml (75 mmol) de sodio, lo que debe ser tenido en cuenta en pacientes con dietas pobres en sodio.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

4.6 Embarazo y lactancia

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

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

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

Tanto hombres como mujeres sexualmente activos deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos tres meses después de cesar el tratamiento.

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

Se desconoce si nelarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna. No se ha estudiado en animales la excreción de nelarabina en la leche. Sin embargo, debe interrumpirse la lactancia, debido al potencial de reacciones adversas graves en niños.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

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

4.8 Reacciones adversas

Datos de ensayos clínicos

Datos de ensayos clínicos pivotaes

El perfil de seguridad obtenido a partir de ensayos clínicos pivotaes, a las dosis recomendadas de nelarabina en adultos (1.500 mg/m²) y en niños (650 mg/m²) se basa en los datos de 103 pacientes adultos y 84 pacientes pediátricos, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentes fueron fatiga, trastornos gastrointestinales, trastornos hematológicos, trastornos respiratorios, trastornos del sistema nervioso y pirexia. La neurotoxicidad es la toxicidad limitante de dosis asociada con el tratamiento con nelarabina (ver sección 4.4).

Se ha empleado el siguiente criterio para la clasificación de las frecuencias: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Muy raras ($< 1/10.000$).

Término(s) MedDRA	Adultos (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Niños (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infección (incluyendo, pero no limitado a, sepsis, bacteriemia, neumonía, infección por hongos)	Muy frecuentes: 40 (39)	Muy frecuentes: 13 (15)
Se recibió un informe adicional de leucoencefalopatía multifocal progresiva confirmada por biopsia en la población adulta. Se han recibido informes de infecciones oportunistas, en ocasiones mortales, en pacientes que reciben tratamiento con nelarabina.		
<i>Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)</i>		
Síndrome de lisis tumoral (ver también Datos del programa de uso compasivo y estudios no pivotales)	Frecuentes: 1 (1)	N/A
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Neutropenia febril	Muy frecuentes: 12 (12)	Frecuentes: 1 (1)
Neutropenia	Muy frecuentes: 83 (81)	Muy frecuentes: 79 (94)
Leucopenia	Frecuentes: 3 (3)	Muy frecuentes: 32 (38)
Trombocitopenia	Muy frecuentes: 89 (86)	Muy frecuentes: 74 (88)
Anemia	Muy frecuentes: 102 (99)	Muy frecuentes: 80 (95)
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		
Hipoglucemia	N/A	Frecuentes: 5 (6)
Hipocalcemia	Frecuentes: 3 (3)	Frecuentes: 7 (8)
Hipomagnesemia	Frecuentes: 4 (4)	Frecuentes: 5 (6)
Hipocaliemia	Frecuentes: 4 (4)	Muy frecuentes: 9 (11)
Anorexia	Frecuentes: 9 (9)	N/A
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Confusión	Frecuentes: 8 (8)	Frecuentes: 2 (2)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Crisis (incluyendo convulsiones, convulsiones de gran mal, estatus epiléptico)	Frecuentes: 1 (1)	Frecuentes: 5 (6)
Amnesia	Frecuentes: 3 (3)	N/A

Término(s) MedDRA	Adultos (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Niños (650 mg/m ²) N=84 (%)
Somnolencia	Muy frecuentes: 24 (23)	Frecuentes: 6 (7)
Trastornos neurológicos periféricos (sensitivo y motor)	Muy frecuentes: 22 (21)	Muy frecuentes: 10 (12)
Hipoestesia	Muy frecuentes: 18 (17)	Frecuentes: 5 (6)
Parestesia	Muy frecuentes: 15 (15)	Frecuentes: 3 (4)
Ataxia	Frecuentes: 9 (9)	Frecuentes: 2 (2)
Trastornos del equilibrio	Frecuentes: 2 (2)	N/A
Temblor	Frecuentes: 5 (5)	Frecuentes: 3 (4)
Mareo	Muy frecuentes: 22 (21)	N/A
Cefalea	Muy frecuentes: 15 (15)	Muy frecuentes: 14 (17)
Disgeusia	Frecuentes: 3 (3)	N/A
También se ha recibido informes de acontecimientos asociados con desmielinización y neuropatías periféricas ascendentes similares en apariencia al síndrome de Guillain-Barré. Un paciente del grupo pediátrico sufrió un acontecimiento neurológico consistente en estatus epiléptico mortal.		
<i>Trastornos oculares</i>		
Visión borrosa	Frecuentes: 4 (4)	N/A
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hipotensión	Frecuentes: 8 (8)	N/A
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Derrame pleural	Frecuentes: 10 (10)	N/A
Sibilancia	Frecuentes: 5 (5)	N/A
Disnea	Muy frecuentes: 21 (20)	N/A
Tos	Muy frecuentes: 26 (25)	N/A
<i>Trastornos gastrointestinales</i>		
Diarrea	Muy frecuentes: 23 (22)	Frecuentes: 2 (2)
Estomatitis	Frecuentes: 8 (8)	Frecuentes: 1 (1)
Vómitos	Muy frecuentes: 23 (22)	Frecuentes: 8 (10)
Dolor abdominal	Frecuentes: 9 (9)	N/A

Término(s) MedDRA	Adultos (1.500 mg/m ²) N=103 (%)	Niños (650 mg/m ²) N=84 (%)
Estreñimiento	Muy frecuentes: 22 (21)	Frecuentes: 1 (1)
Náuseas	Muy frecuentes: 42 (41)	Frecuentes: 2 (2)
<i>Trastornos hepatobiliares</i>		
Hiperbilirrubinemia	Frecuentes: 3 (3)	Frecuentes: 8 (10)
Elevación de las transaminasas	N/A	Muy frecuentes: 10 (12)
Elevación de la aspartato aminotransferasa	Frecuentes: 6 (6)	N/A
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Debilidad muscular	Frecuentes: 8 (8)	N/A
Mialgia	Muy frecuentes: 13 (13)	N/A
Artralgia	Frecuentes: 9 (9)	Frecuentes: 1 (1)
Dolor de espalda	Frecuentes: 8 (8)	N/A
Dolor en las extremidades	Frecuentes: 7 (7)	Frecuentes: 2 (2)
<i>Trastornos renales y urinarios</i>		
Aumento de la creatinina sérica	Frecuentes: 2 (2)	Frecuentes: 5 (6)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>		
Edema	Muy frecuentes: 11 (11)	N/A
Marcha anormal	Frecuentes: 6 (6)	N/A
Edema periférico	Muy frecuentes: 15 (15)	N/A
Pirexia	Muy frecuentes: 24 (23)	Frecuentes: 2 (2)
Dolor	Muy frecuentes: 11 (11)	N/A
Fatiga	Muy frecuentes: 51 (50)	Frecuentes: 1 (1)
Astenia	Muy frecuentes: 18 (17)	Frecuentes: 5 (6)

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

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

Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos)

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

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

Nelarabina se ha administrado en ensayos clínicos a una dosis diaria de hasta 75 mg/Kg (aproximadamente 2.250 mg/m²) durante 5 días en un paciente pediátrico, una dosis diaria de hasta 60 mg/Kg (aproximadamente 2.400 mg/m²) durante 5 días, a 5 pacientes adultos y hasta 2.900 mg/m² en otros 2 adultos, en los días 1, 3, y 5.

Síntomas y signos

Es probable que la sobredosis con nelarabina de lugar a neurotoxicidad grave (incluyendo posiblemente parálisis, coma), mielosupresión y riesgo potencial para la vida. A una dosis de 2.200 mg/m² administrada en los días 1, 3 y 5, cada 21 días, 2 pacientes desarrollaron neuropatía sensorial ascendente grado 3. Las evaluaciones MRI de los 2 pacientes demostraron hallazgos consistentes con un proceso de desmielinización en la columna cervical.

Tratamiento

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

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

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

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

Ensayos clínicos

Ensayos en adultos

En un ensayo abierto realizado por el Cancer and Leukaemia Group B y el Southwest Oncology Group, se evaluó la eficacia y seguridad de nelarabina en 39 adultos con leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o linfoma linfoblástico de células T (LLB-T). Veintiocho de los 39 adultos de entre 16 y 65 años (media de 34 años) habían progresado o eran refractarios al menos a dos regímenes de inducción previos. Se administró nelarabina a una dosis de 1.500 mg/m²/día por vía intravenosa, durante dos horas, en los días 1, 3 y 5 y repetida cada 21 días. Cinco de los

28 pacientes (18%) [IC 95%: 6%—37%] tratados con nelarabina alcanzaron una respuesta completa (recuento de blastos en médula ósea \leq 5%, ninguna otra evidencia de la enfermedad y normalización absoluta de los recuentos celulares de sangre periférica). Un total de 6 pacientes (21%) [IC 95%: 8%—41%] alcanzaron una respuesta completa con o sin recuperación hematológica. El tiempo hasta alcanzar la respuesta completa en ambas clasificaciones de respuesta estuvo comprendido en el intervalo de 2,9 a 11,7 semanas. La duración de la respuesta (en ambas clasificaciones de respuesta (n=5) fue de entre 15 y 195+ semanas. La mediana de la supervivencia global fue 20,6 semanas [IC 95%: 10,4—36,4]. La supervivencia a un año fue del 29% [IC 95%: 12%—45%].

Ensayos en pediatría

En un ensayo abierto, multicéntrico realizado por el Childrens Oncology Group, se administró nelarabina por vía intravenosa durante una hora, durante 5 días, a 151 pacientes \leq 21 años, 149 de los cuales tenían leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T) o linfoma linfoblástico de células T (LLB-T) en recaída o refractarios. Ochenta y cuatro (84) pacientes, 39 de los cuales habían recibido dos o más regímenes de inducción previos y 31 habían recibido un régimen de inducción previo, se trataron con 650 mg/m²/día de nelarabina administrada por vía intravenosa durante 1 hora diaria durante 5 días, repetido cada 21 días.

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

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

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento. La Agencia Europea del Medicamento (EMA) revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

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

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

Absorción

Adultos

Los valores de C_{\max} de ara-G plasmático se alcanzaron generalmente al final de la perfusión y fueron generalmente mayores que los valores de C_{\max} de nelarabina, lo que sugiere una conversión rápida y amplia de nelarabina a ara-G. Tras la perfusión de 1.500 mg/m² de nelarabina durante unas dos horas en adultos, la media (%CV) de los valores de C_{\max} y AUC_{inf} de nelarabina en plasma fueron 13,9 μM (81%) y 13,5 μM.h (56%) respectivamente. Las medias de los valores de C_{\max} y AUC_{inf} de ara-G en plasma fueron de 115 μM (16%) y 571 μM.h (30%), respectivamente.

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

Pacientes pediátricos

Tras la perfusión de 400 ó 650 mg/m² de nelarabina durante una hora, en 6 pacientes pediátricos, las medias (%CV) de los valores de C_{\max} y AUC_{inf} de nelarabina en plasma, ajustados a la dosis de 650 mg/m², fueron de 45,0 μM (40%) y 38,0 μM.h (39%), respectivamente. Las medias de los valores de C_{\max} y AUC_{inf} de ara-G en plasma fueron de 60,1 μM (17%) y 212 μM.h (18%), respectivamente.

Distribución

De los datos farmacocinéticos combinados de los ensayos Fase I de nelarabina a dosis de 104 a 2.900mg/m² se concluye que nelarabina y ara-G se distribuyen ampliamente en el organismo. Específicamente para nelarabina la media (%CV) de los valores de V_{SS} fueron 115 l/m² (159%) y 89,4 l/m² (278%) en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente. Para ara-G, la media de los valores de V_{SS}/F fueron 44,8 l/m² (32%) y 32,1 l/m² (25%) en pacientes adultos y pediátricos, respectivamente.

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

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

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

Metabolismo

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

Eliminación

Nelarabina y ara-G son rápidamente eliminados del plasma, con una semivida de aproximadamente 30 minutos y 3 horas, respectivamente. Estos hallazgos se demostraron en pacientes con leucemia o linfoma refractarios, a los que se les administró una dosis de 1.500 mg/m² de nelarabina (adultos) o 650 mg/m² (pediátricos).

Los datos farmacocinéticos combinados obtenidos de ensayos Fase I, a dosis de nelarabina entre 104 y 2.900 mg/m², indican que la media (%CV) de los valores de aclaramiento (Cl) de nelarabina en el día 1 son 138 l/h/m² (104%) y 125 l/h/m² (214%) en pacientes adultos y pediátricos respectivamente (n=65 adultos, n= 21 pediátricos). El aclaramiento aparente (Cl/F) de ara-G es comparable entre los dos grupos [9,5 l/h/m² (35%) en adultos y 10,8 l/h/m² (36%) en pediátricos] en el día 1.

Nelarabina y ara-G son eliminados parcialmente por los riñones. En 28 adultos, 24 horas después de la perfusión de nelarabina del día 1, la excreción urinaria media de nelarabina y ara-G fue del 5,3% y 23,2% de la dosis administrada, respectivamente. En 21 pacientes adultos se obtuvo un aclaramiento renal de 9,0 l/h/m² (151%) para nelarabina y 2,6 l/h/m² (83%) para ara-G.

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

Niños

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

Los datos farmacocinéticos combinados obtenidos de ensayos Fase I, a dosis de nelarabina entre 104 y 2.900 mg/m², indican que los valores de aclaramiento (Cl) y V_{ss} para nelarabina y ara-G son comparables entre los dos grupos. En otras subsecciones de la ficha técnica se proporcionan datos adicionales respecto a la farmacocinética de nelarabina y ara-G en pacientes pediátricos.

Género

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

Raza

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

Insuficiencia renal

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

Ancianos

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

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con nelarabina.

Mutagenicidad

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

Toxicidad en la reproducción

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

Fertilidad

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

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)
Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años

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

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Viales de vidrio transparente (Tipo I) con tapón de goma de bromobutilo que no contiene látex, sellados con un anillo de aluminio.

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

6.6 Precauciones especiales de eliminación

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

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

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con las normativas locales.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Reino Unido

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/07/403/001

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

22/08/ 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.