

## **ANHANG I**

### **ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS**

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## **1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung

## **2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Jeder ml der Lösung enthält 5 mg Nelarabin.

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Nelarabin.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Lösung enthält 1,725 mg (75 µmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## **3. DARREICHUNGSFORM**

Infusionslösung.

Klare farblose Lösung.

## **4. KLINISCHE ANGABEN**

### **4.1 Anwendungsgebiete**

Nelarabin ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) und lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL), deren Erkrankung nicht auf vorangegangene Behandlungen mit mindestens zwei Chemotherapieschemata angesprochen hat oder rezidiert ist.

Auf Grund der geringen Fallzahlen dieser Erkrankung beruht die Information zum Beleg dieser Indikationen nur auf begrenzten Daten.

### **4.2 Dosierung und Art der Anwendung**

Nelarabin darf nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arztes gegeben werden.

#### Dosierung

Das Blutbild (einschließlich Thrombozytenzahl) muss regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

#### Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)

Die empfohlene Dosis an Nelarabin für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahre beträgt 1.500 mg/m<sup>2</sup>, intravenös gegeben über zwei Stunden an den Tagen 1, 3 und 5 alle 21 Tage.

### Kinder und Jugendliche (21 Jahre und jünger)

Die empfohlene Dosis an Nelarabin für Kinder und Jugendliche (21 Jahre und jünger) beträgt  $650 \text{ mg/m}^2$ , intravenös gegeben über eine Stunde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 21 Tage.

In klinischen Studien wurde sowohl die  $650 \text{ mg/m}^2$  Dosis als auch die  $1.500 \text{ mg/m}^2$  Dosis an Patienten in der Altersgruppe zwischen 16 bis 21 Jahren gegeben. Die Wirksamkeit und Sicherheit beider Behandlungsschemata waren vergleichbar. Der verschreibende Arzt sollte sorgfältig abwägen, welches Schema für die Behandlung von Patienten in dieser Altersgruppe geeignet ist.

Es sind nur begrenzte klinisch-pharmakologische Daten bei Patienten unter 4 Jahren verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

### Dosismodifikation

Nelarabin muss beim ersten Anzeichen neurologischer Ereignisse vom Grad 2 und höher nach den Toxizitätskriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event, NCI CTCAE) abgesetzt werden. Ein Hinausschieben der nächsten Dosis ist eine Möglichkeit beim Auftreten anderer Toxizitäten, einschließlich hämatologischer Toxizität.

### Spezielle Patientengruppen

#### *Ältere Patienten*

Es wurde keine ausreichende Zahl an Patienten über 65 Jahren mit Nelarabin behandelt, um entscheiden zu können, ob diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich ansprechen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

#### *Nierenfunktionsstörungen*

Nelarabin wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht. Nelarabin und 9- $\beta$ -Arabinofuranosylguanin (ara-G) werden zum Teil über die Niere eliminiert (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit einer renalen Kreatinin-Clearance  $CL_{cr}$  kleiner als  $50 \text{ ml/min}$  vor. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen müssen während der Behandlung mit Nelarabin sorgfältig auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden.

#### *Leberfunktionsstörungen*

Nelarabin wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden.

### Art der Anwendung

Nelarabin ist nur zur intravenösen Anwendung und darf vor der Verabreichung nicht verdünnt werden. Die entsprechende Dosis an Nelarabin muss in Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Ethylvinylacetat (EVA) oder in Glasbehälter überführt und als Infusion bei erwachsenen Patienten über zwei Stunden und bei Kindern über eine Stunde intravenös verabreicht werden.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### *NEUROLOGISCHE NEBENWIRKUNGEN*

Unter der Behandlung mit Nelarabin wurde über schwere neurologische Nebenwirkungen berichtet. Diese Nebenwirkungen schlossen veränderte psychische Zustände, darunter ausgeprägte Somnolenz, Verwirrtheit und Koma, Störungen des zentralen Nervensystems einschließlich Konvulsionen, Ataxie und Status epilepticus und periphere Neuropathien, einschließlich Hypoästhesie, die von einem Taubheitsgefühl und Parästhesien bis zu motorischer Schwäche und Paralyse reichten, mit ein. Es liegen ferner Berichte über mit Demyelinisierung verbundene Nebenwirkungen und aufsteigende periphere Neuropathien ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.8).

Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität von Nelarabin. Nicht immer führte das Absetzen von Nelarabin zu einer vollständigen Rückbildung dieser Nebenwirkungen. Daher wird eine engmaschige Überwachung auf neurologische Nebenwirkungen dringend empfohlen; Nelarabin muss beim ersten Anzeichen einer neurologischen Nebenwirkung vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE abgesetzt werden.

Patienten, die zuvor oder gleichzeitig mit einer intrathekalen Chemotherapie oder zuvor mit einer kraniospinalen Bestrahlung behandelt wurden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.2 - Dosismodifikation), daher wird eine gleichzeitige intrathekale Therapie und/oder eine kraniospinale Bestrahlung nicht empfohlen.

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Die Behandlung mit Nelarabin ging mit Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie) einher. Das gesamte Blutbild (einschließlich Thrombozytenzahl) muss regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Es wird empfohlen, dass mit Nelarabin behandelte Patienten eine intravenöse Hydratationstherapie entsprechend der üblichen medizinischen Praxis zur Behandlung der Hyperurikämie bei Patienten mit einem Risiko für ein Tumor-Lyse-Syndrom erhalten. Bei Patienten mit einem Hyperurikämie-Risiko sollte die Anwendung von Allopurinol in Betracht gezogen werden.

##### Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Nelarabin wurden nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um festlegen zu können, ob diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich ansprechen. In einer exploratorischen Analyse schien ein höheres Alter, insbesondere in der Altersgruppe ab 65 Jahren, mit einer erhöhten Häufigkeit unerwünschter neurologischer Ereignisse einherzugehen.

##### Karzinogenität und Mutagenität

Studien zur Karzinogenität von Nelarabin wurden nicht durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass Nelarabin genotoxisch auf Säugerzellen wirkt (siehe Abschnitt 5.3).

##### Natrium-Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält 1,725 mg/ml (75 µmol/ml) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzarter) Diät.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Nelarabin und ara-G hemmen *in vitro* nicht die Aktivität der wichtigsten hepatischen Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder CYP3A4.

Die gleichzeitige Anwendung von Nelarabin mit Adenosindeaminase-Inhibitoren wie Pentostatin wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirksamkeit von Nelarabin verringern und/oder das Profil der unerwünschten Ereignisse jedes Wirkstoffs verändern.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen müssen während und mindestens drei Monate nach der Behandlung mit Nelarabin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Menge an Daten für die Verwendung von Nelarabin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, jedoch kann eine Exposition in der Schwangerschaft wahrscheinlich zu Anomalien und Missbildungen des Fötus führen.

Nelarabin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich. Sollte eine Patientin unter der Behandlung mit Nelarabin schwanger werden, muss sie über mögliche Gefahren für ihr ungeborenes Kind aufgeklärt werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nelarabin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Atriance unterbrochen werden.

##### Fertilität

Die Wirkung von Nelarabin auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Auf Basis der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels sind Nebenwirkungen auf die Fertilität möglich. Soweit erforderlich sollte mit den Patienten die weitere Familienplanung besprochen werden.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Atriance hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten haben unter der Behandlung mit Nelarabin ein potentielles Risiko, während der Behandlung und einige Tage danach an Somnolenz zu leiden. Die Patienten müssen gewarnt werden, dass Somnolenz die Durchführung anspruchsvoller Tätigkeiten wie Autofahren beeinflussen kann.

## 4.8 Nebenwirkungen

### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil aus den klinischen Zulassungsstudien bei den empfohlenen Dosierungen von Nelarabin für Erwachsene (1.500 mg/m<sup>2</sup>) und Kinder (650 mg/m<sup>2</sup>) basiert auf den Daten von 103 Erwachsenen sowie 84 pädiatrischen Patienten. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Müdigkeit, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hämatologische Erkrankungen, Atemwegserkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems (Somnolenz, periphere neurologische Störungen [sensorisch und motorisch], Schwindel, Hypoästhesie, Parästhesie, Kopfschmerzen) und Fieber. Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität einer Therapie mit Nelarabin (siehe Abschnitt 4.4).

### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

| <b>Nebenwirkungen</b>  | <b>Erwachsene (1.500 mg/m<sup>2</sup>)<br/>N = 103</b> | <b>Kinder (650 mg/m<sup>2</sup>)<br/>N = 84</b> |
|--|--|---|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>   |  |   |
| Infektion (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Sepsis, Bakteriämie, Pneumonie, Pilzinfektion)       | Sehr häufig: 40 (39 %)                                 | Sehr häufig: 13 (15 %)                          |
| <b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>                   |  |   |
| Tumor-Lyse-Syndrom (siehe auch Daten aus dem "Compassionate-Use"-Programm und den Nicht-Zulassungsstudien) | Häufig: 1 (1 %)  | k. A.   |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>  |  |   |
| Febrile Neutropenie  | Sehr häufig: 12 (12 %)                                 | Häufig: 1 (1 %)                                 |
| Neutropenie  | Sehr häufig: 83 (81 %)                                 | Sehr häufig: 79 (94 %)                          |
| Leukopenie   | Häufig: 3 (3 %)  | Sehr häufig: 32 (38 %)                          |
| Thrombozytopenie   | Sehr häufig: 89 (86 %)                                 | Sehr häufig: 74 (88 %)                          |
| Anämie   | Sehr häufig: 102 (99 %)                                | Sehr häufig: 80 (95 %)                          |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>   |  |   |
| Hypoglykämie   | k. A.  | Häufig: 5 (6 %)                                 |
| Hypokalzämie   | Häufig: 3 (3 %)  | Häufig: 7 (8 %)                                 |
| Magnesiummangel  | Häufig: 4 (4 %)  | Häufig: 5 (6 %)                                 |
| Hypokaliämie   | Häufig: 4 (4 %)  | Sehr häufig: 9 (11 %)                           |
| Anorexie   | Häufig: 9 (9 %)  | k. A.   |
| <b>Psychiatrische Erkrankungen</b>   |  |   |
| Verwirrtheitszustand   | Häufig: 8 (8 %)  | Häufig: 2 (2 %)                                 |

| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>  |                        |                        |
|--|------------------------|------------------------|
| Krampfanfälle (einschließlich Konvulsionen, Grand-Mal-Anfälle, Status epilepticus) | Häufig: 1 (1 %)        | Häufig: 5 (6 %)        |
| Amnesie  | Häufig: 3 (3 %)        | k. A.                  |
| Somnolenz  | Sehr häufig: 24 (23 %) | Häufig: 6 (7 %)        |
| Periphere neurologische Störungen (sensorisch und motorisch)                       | Sehr häufig: 22 (21 %) | Sehr häufig: 10 (12 %) |
| Hypoästhesie,  | Sehr häufig: 18 (17 %) | Häufig: 5 (6 %)        |
| Parästhesie  | Sehr häufig: 15 (15 %) | Häufig: 3 (4 %)        |
| Ataxie   | Häufig: 9 (9 %)        | Häufig: 2 (2 %)        |
| Gleichgewichtsstörung  | Häufig: 2 (2 %)        | k. A.                  |
| Tremor   | Häufig: 5 (5 %)        | Häufig: 3 (4 %)        |
| Schwindel  | Sehr häufig: 22 (21 %) | k. A.                  |
| Kopfschmerzen  | Sehr häufig: 15 (15 %) | Sehr häufig: 14 (17 %) |
| Geschmacksstörung  | Häufig: 3 (3 %)        | k. A.                  |
| <b>Augenerkrankungen</b>   |                        |                        |
| Verschwommene Wahrnehmung  | Häufig: 4 (4 %)        | k. A.                  |
| <b>Gefäßerkrankungen</b>   |                        |                        |
| Hypotonie  | Häufig: 8 (8 %)        | k. A.                  |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                  |                        |                        |
| Pleuraerguss   | Häufig: 10 (10 %)      | k. A.                  |
| Giemen   | Häufig: 5 (5 %)        | k. A.                  |
| Dyspnoe  | Sehr häufig: 21 (20 %) | k. A.                  |
| Husten   | Sehr häufig: 26 (25 %) | k. A.                  |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                     |                        |                        |
| Diarrhoe   | Sehr häufig: 23 (22 %) | Häufig: 2 (2 %)        |
| Entzündung der Mundschleimhaut   | Häufig: 8 (8 %)        | Häufig: 1 (1 %)        |
| Erbrechen  | Sehr häufig: 23 (22 %) | Häufig: 8 (10 %)       |
| Bauchschmerzen   | Häufig: 9 (9 %)        | k. A.                  |
| Verstopfung  | Sehr häufig: 22 (21 %) | Häufig: 1 (1 %)        |
| Übelkeit   | Sehr häufig: 42 (41 %) | Häufig: 2 (2 %)        |
| <b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>   |                        |                        |
| Hyperbilirubinämie   | Häufig: 3 (3 %)        | Häufig: 8 (10 %)       |
| Erhöhte Transaminasenwerte   | k. A.                  | Sehr häufig: 10 (12 %) |
| Erhöhte Aspartataminotransferasewerte  | Häufig: 6 (6 %)        | k. A.                  |

| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>                                  |                        |                 |
|--|------------------------|-----------------|
| Muskelschwäche   | Häufig: 8 (8 %)        | k. A.           |
| Myalgie  | Sehr häufig: 13 (13 %) | k. A.           |
| Arthralgie   | Häufig: 9 (9 %)        | Häufig: 1 (1 %) |
| Rückenschmerzen  | Häufig: 8 (8 %)        | k. A.           |
| Gliederschmerzen   | Häufig: 7 (7 %)        | Häufig: 2 (2 %) |
| Rhabdomyolyse,<br>Kreatinphosphokinase im Blut<br>erhöht (siehe Daten nach<br>Markteinführung) | Selten: k. A.          | Selten: k. A.   |
| <b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>  |                        |                 |
| Erhöhte Kreatininwerte im<br>Blut  | Häufig: 2 (2 %)        | Häufig: 5 (6 %) |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                            |                        |                 |
| Ödem   | Sehr häufig: 11 (11 %) | k. A.           |
| Gangstörung  | Häufig: 6 (6 %)        | k. A.           |
| Peripheres Ödem  | Sehr häufig: 15 (15 %) | k. A.           |
| Fieber   | Sehr häufig: 24 (23 %) | Häufig: 2 (2 %) |
| Schmerzen  | Sehr häufig: 11 (11 %) | k. A.           |
| Müdigkeit  | Sehr häufig: 51 (50 %) | Häufig: 1 (1 %) |
| Asthenie   | Sehr häufig: 18 (17 %) | Häufig: 5 (6 %) |

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

#### *Infektionen und parasitäre Erkrankungen*

Es gab einen einzelnen zusätzlichen Bericht einer durch Biopsie bestätigten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie in der Erwachsenenengruppe.

Es gab Berichte mitunter tödlich verlaufender opportunistischer Infektionen bei Patienten unter einer Nelarabin-Therapie.

#### *Erkrankungen des Nervensystems*

Es liegen Berichte über mit Demyelinisierung verbundene Nebenwirkungen und aufsteigende periphere Neuropathien ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom vor.

Ein Patient in der pädiatrischen Gruppe erlitt ein tödlich verlaufendes neurologisches Ereignis in Form eines Status epilepticus.

### Daten aus NCI-Studien/aus dem "Compassionate-Use"-Programm und Phase-I-Studien

Zusätzlich zu den in den Zulassungsstudien beobachteten Nebenwirkungen liegen auch Daten von 875 Patienten aus NCI-Studien/aus dem "Compassionate-Use"-Programm (694 Patienten) und aus Phase-I-Studien (181 Patienten) mit Nelarabin vor. Folgende Nebenwirkungen wurden zusätzlich beobachtet:

#### *Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)*

Tumor-Lyse-Syndrom – 7 Fälle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

## Daten nach Markteinführung

Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase-Spiegel im Blut wurden nach der Zulassung von Nelarabin identifiziert. Dies schließt sowohl Spontanmeldungen als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus laufenden klinischen Studien ein.

## Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

## **4.9 Überdosierung**

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

Nelarabin wurde in klinischen Studien einem pädiatrischen Patienten in einer Dosis bis zu 75 mg/kg (ungefähr 2.250 mg/m<sup>2</sup>) täglich über 5 Tage, 5 erwachsenen Patienten in Dosen bis zu 60 mg/kg (ungefähr 2.400 mg/m<sup>2</sup>) täglich über 5 Tage und weiteren 2 Erwachsenen bis zu 2.900 mg/m<sup>2</sup> an den Tagen 1, 3 und 5 gegeben.

## Anzeichen und Symptome

Es ist wahrscheinlich, dass eine Überdosierung von Nelarabin zu schwerer Neurotoxizität (möglicherweise einschließlich Paralyse und Koma), Myelosuppression und potenziell zum Tod führen kann. Bei einer Dosis von 2.200 mg/m<sup>2</sup>, an den Tagen 1, 3 und 5 alle 21 Tage gegeben, entwickelten 2 Patienten eine signifikante aufsteigende sensorische Neuropathie vom Grad 3. In Kernspinuntersuchungen dieser 2 Patienten wurden Befunde, die mit einem demyelinisierenden Prozess des zervikalen Rückenmarks übereinstimmen, nachgewiesen.

## Behandlung

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Nelarabin bekannt. Unterstützende Maßnahmen entsprechend guter klinischer Praxis sollten bei Bedarf eingeleitet werden.

## **5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

### **5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Purin-Analoga, ATC-Code: L01BB07

Nelarabin ist eine Vorstufe des Desoxyguanosinanalogs ara-G. Nelarabin wird rasch durch die Adenosindeaminase (ADA) zu ara-G demethyliert und danach intrazellulär durch die Desoxyguanosinkinase und Desoxycytidinkinase zu seinem 5'-Monophosphat-Metaboliten phosphoryliert. Der Monophosphat-Metabolit wird anschließend zum aktiven 5'-Triphosphat ara-GTP umgewandelt. Eine Akkumulation von ara-GTP in leukämischen Blasten ermöglicht den bevorzugten Einbau von ara-GTP in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und führt in der Folge zur Hemmung der DNA-Synthese. Dies führt zum Zelltod. Andere Mechanismen könnten ebenfalls zur zytotoxischen Wirkung von Nelarabin beitragen. *In vitro* reagieren T-Zellen auf die zytotoxische Wirkung von Nelarabin empfindlicher als B-Zellen.

## Klinische Wirksamkeit und klinische Daten

### *Studien an Erwachsenen*

In einer offenen Studie, die von der Cancer and Leukaemia Group B und von der Southwest Oncology Group durchgeführt wurde, wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nelarabin bei 39 Erwachsenen mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) oder lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL) untersucht. 28 von 39 erwachsenen Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren (im Mittel 34 Jahre) erlitten ein Rezidiv nach mindestens zwei vorangegangenen Induktionsschemata oder waren gegen diese refraktär. Nelarabin wurde intravenös in einer Dosis von 1.500 mg/m<sup>2</sup> über zwei Stunden an den Tagen 1, 3 und 5 eines 21-Tage-Zyklus gegeben. Bei 5 von den 28 mit Nelarabin behandelten Patienten (18 %) [95 % KI: 6 %-37 %] wurde eine komplette Remission (Blastenzahl im Knochenmark  $\leq$  5 %, keine weiteren Anzeichen der Krankheit, vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbilds) erzielt. Bei insgesamt 6 Patienten (21 %) [95 % KI: 8 %-41 %] wurde eine komplette Remission mit oder ohne hämatologische Wiederherstellung erzielt. Die Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission nach beiden Ansprechkriterien lag im Bereich von 2,9 bis 11,7 Wochen. Die Dauer des Ansprechens (nach beiden Ansprechkriterien, n = 5) betrug zwischen 15 und 195+ Wochen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 20,6 Wochen [95 % KI: 10,4-36,4]. Die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 29 % [95 % KI: 12 %-45 %].

### *Studien an Kindern und Jugendlichen*

In einer offenen multizentrischen Studie, die von der Childrens Oncology Group durchgeführt wurde, wurde Nelarabin intravenös über eine Stunde an 5 aufeinander folgenden Tagen an 151 Patienten im Alter von  $\leq$  21 Jahren gegeben, davon 149 mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) oder rezidiviertem oder refraktärem lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL). Vierundachtzig (84) Patienten, von denen zuvor 39 mit zwei oder mehr Induktionsschemata und 31 mit einem Induktionsschema behandelt worden waren, erhielten 650 mg Nelarabin/m<sup>2</sup>/Tag intravenös über eine Stunde an 5 aufeinander folgenden Tagen alle 21 Tage.

Von den 39 Patienten, die zuvor zwei oder mehr Induktionsschemata erhalten hatten, wurde bei 5 (13 %) [95 % KI: 4 %-27 %] eine komplette Remission (Blastenzahl im Knochenmark  $\leq$  5 %, keine weiteren Anzeichen der Krankheit, vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbilds) und bei 9 (23 %) [95 % KI: 11 %-39 %] eine komplette Remission mit oder ohne vollständige hämatologische Wiederherstellung erzielt. Die Dauer der Remission nach beiden Ansprechkriterien lag zwischen 4,7 und 36,4 Wochen, das mediane Gesamtüberleben betrug 13,1 Wochen [95 % KI: 8,7-17,4], die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 14 % [95 % KI: 3 %-26 %].

Insgesamt wurde bei dreizehn (42 %) der 31 Patienten, die zuvor mit einem Induktionsschema behandelt worden waren, eine komplette Remission erzielt. Davon hatten neun von diesen 31 Patienten auf das vorangegangene Induktionsschema nicht angesprochen (refraktäre Patienten). Bei vier (44 %) der neun refraktären Patienten konnte durch Nelarabin eine komplette Remission erzielt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nelarabin ist eine Vorstufe des Desoxyguanosinanalogs ara-G. Nelarabin wird rasch durch die Adenosindeaminase (ADA) zu ara-G demethyliert und danach intrazellulär durch die Desoxyguanosinkinase und Desoxycytidinkinase zu seinem 5'-Monophosphat-Metaboliten phosphoryliert. Der Monophosphat-Metabolit wird anschließend zum aktiven 5'-Triphosphat ara-GTP umgewandelt. Eine Akkumulation von ara-GTP in leukämischen Blasten ermöglicht den bevorzugten Einbau von ara-GTP in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und führt in der Folge zur Hemmung der DNA-Synthese. Dies führt zum Zelltod. Andere Mechanismen könnten ebenfalls zur zytotoxischen Wirkung von Nelarabin beitragen. *In vitro* reagieren T-Zellen auf die zytotoxische Wirkung von Nelarabin empfindlicher als B-Zellen.

Mittels einer übergreifenden Analyse aus den Daten aus vier Phase-I-Studien wurde die Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G bei Patienten unter 18 Jahren und bei erwachsenen Patienten mit refraktärer Leukämie oder Lymphom charakterisiert.

### Resorption

#### Erwachsene

Im Allgemeinen traten die  $C_{\max}$ -Werte von ara-G im Plasma am Ende der Nelarabin-Infusion auf und waren generell höher als die  $C_{\max}$ -Werte von Nelarabin, was auf eine schnelle und weitgehende Umwandlung von Nelarabin in ara-G schließen lässt. Nach Infusion von 1.500 mg Nelarabin/m<sup>2</sup> über zwei Stunden bei erwachsenen Patienten betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %)  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\text{inf}}$ -Werte von Nelarabin im Plasma 13,9  $\mu\text{M}$  (81 %) bzw. 13,5  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  (56 %). Die mittleren  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\text{inf}}$ -Werte von ara-G im Plasma betragen 115  $\mu\text{M}$  (16 %) bzw. 571  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  (30 %).

Die intrazelluläre  $C_{\max}$  von ara-G trat innerhalb von 3 bis 25 Stunden am Tag 1 auf. Die mittleren (Variationskoeffizient in %) intrazellulären  $C_{\max}$ - und  $AUC$ -Werte von ara-GTP betragen 95,6  $\mu\text{M}$  (139 %) und 2214  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  (263 %) bei dieser Dosis.

#### Kinder und Jugendliche

Nach Infusion von 400 oder 650 mg/m<sup>2</sup> Nelarabin über eine Stunde bei 6 pädiatrischen Patienten betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %)  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\text{inf}}$ -Werte von Nelarabin im Plasma, auf 650 mg/m<sup>2</sup> normiert, 45,0  $\mu\text{M}$  (40 %) bzw. 38,0  $\mu\text{M}$  (39 %). Die mittleren  $C_{\max}$ - und  $AUC_{\text{inf}}$ -Werte von ara-G im Plasma betragen 60,1  $\mu\text{M}$  (17 %) bzw. 212  $\mu\text{M}\cdot\text{h}$  (18 %).

### Verteilung

Auf Basis der kombinierten Pharmakokinetik-Daten aus der Phase I mit Nelarabin-Dosen von 104 bis 2.900 mg/m<sup>2</sup> zeigen Nelarabin und ara-G ein beträchtliches Verteilungsvolumen. Spezifisch für Nelarabin betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %)  $V_{\text{ss}}$ -Werte 115 l/m<sup>2</sup> (159 %) bei erwachsenen bzw. 89,4 l/m<sup>2</sup> (278 %) bei pädiatrischen Patienten. Für ara-G betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %)  $V_{\text{ss}}$ -Werte 44,8 l/m<sup>2</sup> (32 %) bei erwachsenen bzw. 32,1 l/m<sup>2</sup> (25 %) bei pädiatrischen Patienten.

Nelarabin und ara-G binden nicht wesentlich an menschliche Plasmaproteine (weniger als 25 %) *in vitro*, die Bindung ist bis in den Bereich von 600  $\mu\text{M}$  unabhängig von den Nelarabin- oder ara-G-Konzentrationen.

Sowohl nach täglicher Gabe von Nelarabin als auch nach Gabe an den Tagen 1, 3 und 5 wurde keine Akkumulation von Nelarabin oder ara-G im Plasma beobachtet.

Die intrazellulären ara-GTP-Konzentrationen in leukämischen Blasten waren über einen längeren Zeitraum nach der Gabe von Nelarabin quantifizierbar. Intrazelluläres ara-GTP akkumuliert nach wiederholter Gabe von Nelarabin. Beim Tag-1-3-5-Schema waren die  $C_{\max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte am Tag 3 ungefähr 50 % bzw. 30 % höher als die  $C_{\max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte an Tag 1.

### Biotransformation

Der Hauptweg der Metabolisierung von Nelarabin verläuft über die O-Demethylierung durch die Adenosindeaminase zum ara-G, aus dem durch Hydrolyse Guanin entsteht. Darüber hinaus wird ein Teil des Nelarabins zum Methylguanin hydrolysiert, aus dem durch O-Demethylierung Guanin entsteht. Aus Guanin wird durch N-Desaminierung Xanthin gebildet, das weiter zur Harnsäure oxidiert wird.

### Elimination

Nelarabin und ara-G werden rasch aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von ungefähr 30 Minuten bzw. 3 Stunden eliminiert. Diese Ergebnisse wurden bei Patienten mit refraktärer Leukämie oder Lymphom gefunden, denen eine Dosis von 1.500 mg Nelarabin/m<sup>2</sup> (Erwachsene) oder 650 mg/m<sup>2</sup> (Kinder) gegeben wurde.

Die kombinierten Pharmakokinetikdaten aus der Phase I mit Nelarabin-Dosen von 104 bis 2.900 mg/m<sup>2</sup> weisen die mittleren (Variationskoeffizient in %) Clearance (CL)-Werte für Nelarabin mit 138 l/h/m<sup>2</sup> (104 %) bzw. 125 l/h/m<sup>2</sup> (214 %) bei erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten am Tag 1 (Erwachsene n = 65; pädiatrische Patienten n = 21) aus. Die scheinbare Clearance von ara-G (CL/F) ist zwischen beiden Gruppen am Tag 1 vergleichbar [9,5 l/h/m<sup>2</sup> (35 %) bei erwachsenen Patienten und 10,8 l/h/m<sup>2</sup> (36 %) bei pädiatrischen Patienten].

Nelarabin und ara-G werden teilweise über die Nieren ausgeschieden. 24 Stunden nach der Nelarabin-Infusion am Tag 1 betrug bei 28 erwachsenen Patienten die mittlere Urinexkretion von Nelarabin bzw. ara-G 5,3 % bzw. 23,2 % der verwendeten Dosis. Die renale Clearance betrug im Durchschnitt 9,0 l/h/m<sup>2</sup> (151 %) für Nelarabin und 2,6 l/h/m<sup>2</sup> (83 %) für ara-G bei 21 erwachsenen Patienten.

Da der zeitliche Verlauf der intrazellulären ara-GTP-Konzentrationen verlängert war, konnte die Eliminationshalbwertszeit nicht exakt bestimmt werden.

### Kinder und Jugendliche

Es sind nur begrenzte klinisch-pharmakologische Daten bei Patienten unter 4 Jahren verfügbar.

Die kombinierten Pharmakokinetikdaten aus der Phase I mit Nelarabin-Dosen von 104 bis 2.900 mg/m<sup>2</sup> lassen eine Vergleichbarkeit der Clearance (CL)- und  $V_{ss}$ -Werte für Nelarabin und ara-G zwischen den Gruppen erkennen. Weitere Daten zur Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G bei Kindern und Jugendlichen sind in anderen Unterabschnitten enthalten.

### Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nelarabin oder ara-G im Plasma. Die intrazellulären  $C_{\max}$ - und  $AUC_{(0-t)}$ -Werte von ara-GTP lagen bei gleicher Dosisstufe im Schnitt bei erwachsenen Patientinnen 2- bis 3fach höher als bei erwachsenen männlichen Patienten.

### Ethnische Zugehörigkeit

Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G wurde nicht speziell untersucht. In einer studienübergreifenden pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Analyse hatte die ethnische Zugehörigkeit keinen offensichtlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nelarabin, ara-G oder von intrazellulärem ara-GTP.

### Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G wurde nicht speziell bei niereninsuffizienten oder Hämodialyse-Patienten untersucht. Nelarabin wird nur in geringem Ausmaß (5 bis 10 % der verwendeten Dosis) über die Nieren ausgeschieden. Ara-G wird in größerem Ausmaß (20 bis 30 % der verwendeten Nelarabin-Dosis) über die Nieren ausgeschieden. In den klinischen Studien wurden Erwachsene und Kinder in drei Gruppen eingestuft: normale Nierenfunktion mit einer  $CL_{cr}$  größer als 80 ml/min (n = 56), leichte Nierenfunktionsstörung mit einer  $CL_{cr}$  im Bereich von 50 bis 80 ml/min (n = 12) und mäßige Nierenfunktionsstörung mit einer  $CL_{cr}$  von weniger als 50 ml/min (n = 2). Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von ara-G war bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um etwa 7 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei Patienten mit einer  $CL_{cr}$  unter 50 ml/min vor.

### Ältere Patienten

Das Alter hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nelarabin oder ara-G. Eine Reduzierung der Nierenfunktion, wie sie häufig bei Älteren vorkommt, kann die Clearance von ara-G verringern (siehe Abschnitt 4.2).

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Nelarabin verursachte histopathologische Veränderungen im zentralen Nervensystem (Vakuolisierung der weißen Substanz und degenerative Veränderungen im Großhirn, Kleinhirn und in der Wirbelsäule) von Affen nach 23-tägiger Behandlung mit Nelarabin bei einer Exposition unterhalb der humantherapeutischen Exposition. Nelarabin wirkte *in vitro* zytotoxisch auf Monozyten und Makrophagen.

### Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität von Nelarabin wurden nicht durchgeführt.

### Mutagenität

Nelarabin war an L5178Y/TK-Mauslymphomzellen mit oder ohne metabolische Aktivierung mutagen.

### Reproduktionstoxizität

Im Vergleich zur Kontrolle verursachte Nelarabin bei Kaninchen in Dosen, die ungefähr 24 % der humantherapeutischen Dosis auf einer  $mg/m^2$ -Basis entsprachen, während der Organogenese eine erhöhte Häufigkeit von fötalen Missbildungen, Anomalien und Veränderungen. Bei Kaninchen wurden nach Gabe einer Dosis, die ungefähr dem 2-Fachen der Dosis für Erwachsene entsprach, Gaumenspalten, nach Gabe einer Dosis, die ungefähr 79 % der Dosis für Erwachsene entsprach, fehlende Daumen und in allen Dosisstufen fehlende Gallenblasen, akzessorische Lungenlappen, fusionierte oder zusätzliche Rippen sowie eine verzögerte Knochenbildung gesehen. Nach Gabe einer Dosis, die ungefähr dem 2-Fachen der Dosis für Erwachsene entsprach, waren bei Kaninchen maternale Gewichtszunahme und fötale Körpergewichte reduziert.

## Fertilität

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Nelarabin auf die Fertilität durchgeführt. Jedoch wurden keine Nebenwirkungen an den Hoden und Ovarien von Affen festgestellt, denen Nelarabin intravenös in Dosen bis zu 32 % der Dosis für Erwachsene auf einer mg/m<sup>2</sup>-Basis 30 Tage hintereinander gegeben wurde.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

Natriumchlorid  
Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure (zur pH-Einstellung)  
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist Atriance bis zu 8 Stunden bei bis zu 30°C haltbar.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Durchsichtige Durchstechflaschen (Typ I) mit Bromobutylgummistopfen, versiegelt mit einem Aluminiumverschluss.

Jede Durchstechflasche enthält 50 ml Lösung. Atriance ist in Packungen zu 6 Durchstechflaschen erhältlich.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit zytotoxischen antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Handhabung und Abgabe dieses Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte beim Umgang mit diesem Arzneimittel bzw. bei Abgabe dieses Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Jeglicher Flüssigabfall von der Herstellung der Nelarabin-Infusionslösung kann mit viel Wasser abgeleitet werden.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

## **8. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/403/001

## **9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Juni 2012

## **10. STAND DER INFORMATION**

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

## **ANHANG II**

- A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

**A. HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**

Name und Anschrift des (der) Hersteller(s), der (die) für die Chargenfreigabe verantwortlich ist (sind)

Glaxo Operations UK Ltd.  
Harmire Road  
Barnard Castle  
Durham, DL12 8DT  
Vereinigtes Königreich

Novartis Pharmaceuticals UK Limited  
Frimley Business Park  
Frimley  
Camberley, Surrey GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Deutschland

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

**B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

**C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**

• **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

**D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

• **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

**E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb eines festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:

| <b>Beschreibung</b>   | <b>Fällig am</b> |
|---|------------------|
| Der Antragsteller hat sich verpflichtet, Daten aus der laufenden COG-Studie AALL0434 vorzulegen. Die endgültigen Daten werden eingereicht wenn verfügbar. | 30. Juni 2018    |

**ANHANG III**  
**ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE**

## **A. ETIKETTIERUNG**

## ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung  
Nelarabin

### 2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 5 mg Nelarabin.

### 3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.  
Weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

### 4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

6 x 50 ml Durchstechflaschen  
250 mg/50 ml

### 5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

### 6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

### 7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

ACHTUNG: Zytotoxische Substanz, besondere Anweisungen zum Umgang (siehe Packungsbeilage).

### 8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

Nach Anbruch der Durchstechflasche bis zu 8 Stunden bei bis zu 30°C haltbar.

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/403/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

PC:  
SN:  
NN:

**ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS**

**DURCHSTECHFLASCHENETIKETT**

**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung  
Nelarabin

**2. WIRKSTOFF(E)**

Jeder ml enthält 5 mg Nelarabin.

**3. SONSTIGE BESTANDTEILE**

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid.

**4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT**

Infusionslösung

250 mg/50 ml

**5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG**

Packungsbeilage beachten.  
Intravenöse Anwendung

**6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH  
AUFZUBEWAHREN IST**

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

**7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH**

Zytotoxisch

**8. VERFALLDATUM**

Verw. bis

**9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG**

**10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN**

**11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS**

Novartis Europharm Limited

**12. ZULASSUNGSNUMMER(N)**

EU/1/07/403/001

**13. CHARGENBEZEICHNUNG**

Ch.-B.:

**14. VERKAUFSABGRENZUNG**

**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH**

**16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

**17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE**

**18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT**

## **B. PACKUNGSBEILAGE**

## Gebrauchsinformation: Information für Patienten

### Atriance 5 mg/ml Infusionslösung

Nelarabin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

**Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.**

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

#### Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Atriance und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Atriance verabreicht wird?
3. Wie wird Atriance verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Atriance aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

#### 1. Was ist Atriance und wofür wird es angewendet?

Atriance enthält Nelarabin, das zu einer Gruppe gehört, die *antineoplastische Arzneimittel* genannt und in der Chemotherapie zur Abtötung bestimmter Krebszellarten verwendet werden.

#### Atriance wird angewendet zur Behandlung von Patienten mit:

- einer Form der Leukämie, die akute lymphoblastische T-Zell-Leukämie genannt wird. Eine Leukämie verursacht eine abnormale Zunahme der Zahl der weißen Blutkörperchen. Die ungewöhnlich hohe Zahl an weißen Blutkörperchen kann im Blut und anderen Bereichen des Körpers vorkommen. Die Art der Leukämie hängt hauptsächlich von der Art der jeweils betroffenen weißen Blutzellen ab. In diesem Fall handelt es sich um Zellen, die Lymphoblasten genannt werden.
- einer Form des Lymphoms, die lymphoblastisches T-Zell-Lymphom genannt wird. Dieses Lymphom wird durch eine Anhäufung von Lymphoblasten, einer Art weißer Blutzellen, verursacht.

Wenn Sie weitere Fragen zu Ihrer Erkrankung haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

## 2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Atriance verabreicht wird?

**Sie (oder Ihr Kind, falls es behandelt werden soll) dürfen Atriance nicht erhalten,**

- wenn Sie (oder Ihr Kind, falls es behandelt werden soll) allergisch gegen Nelarabin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind (ist).

### **Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen**

Über schwere Nebenwirkungen des Nervensystems wurde bei Anwendung von Nelarabin berichtet. Die Symptome können psychisch (z. B. Müdigkeit) oder körperlich (z. B. Krampfanfälle, Taubheitsgefühl und Prickeln, Schwäche und Lähmung) sein. **Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung auf diese Symptome hin regelmäßig untersuchen (siehe auch Abschnitt 4, "Welche Nebenwirkungen sind möglich?").**

Ihr Arzt muss vor der Verabreichung dieses Arzneimittels Folgendes wissen:

- **ob Sie (oder Ihr Kind, falls es behandelt werden soll) an irgendwelchen Nieren- oder Leberproblemen leiden (leidet).** In diesem Fall muss Ihre Atriance-Dosis angepasst werden.
- **wenn Sie (oder Ihr Kind, falls es behandelt werden soll) kürzlich mit einem Lebendimpfstoff (zum Beispiel Polio, Windpocken, Typhus) geimpft wurde(n) oder demnächst geimpft werden soll(en).**
- **wenn Sie (oder Ihr Kind, falls es behandelt werden soll) irgendwelche Probleme mit dem Blut haben** (zum Beispiel Blutarmut).

### **Blutuntersuchungen während der Behandlung**

Ihr Arzt sollte während der Behandlung regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um zu überprüfen, ob Probleme mit dem Blut auftreten, die mit der Anwendung von Atriance zusammenhängen.

### **Ältere Patienten**

Wenn Sie älter sind, können Sie empfindlicher auf Nebenwirkungen des Nervensystems reagieren (siehe Aufzählung im obigen Abschnitt "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen"). Ihr Arzt wird Sie während der Behandlung regelmäßig auf diese Symptome untersuchen.

**Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine von diesen Bedingungen bei Ihnen zutrifft.**

### **Anwendung von Atriance zusammen mit anderen Arzneimitteln**

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies schließt jegliche pflanzlichen Mittel oder nicht-verschreibungspflichtige Arzneimittel mit ein.

Denken Sie daran, Ihren Arzt zu informieren, wenn Sie während der Behandlung mit Atriance mit der Einnahme irgendwelcher anderen Arzneimittel beginnen.

### **Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit**

Atriance wird für Schwangere nicht empfohlen. Es kann ein Kind schädigen, wenn es vor, während oder kurz nach der Behandlung empfangen wird. Es wird empfohlen, geeignete empfängnisverhütende Maßnahmen mit Ihrem Arzt zu besprechen. Versuchen Sie nicht, schwanger zu werden oder ein Kind zu zeugen, ehe Ihnen Ihr Arzt nicht bestätigt, dass Sie es jetzt können.

Männliche Patienten, die ein Kind zeugen möchten, sollten Ihren Arzt um Rat zur Familienplanung und Behandlung fragen. Sollten es während der Behandlung mit Atriance zu einer Schwangerschaft kommen, müssen Sie umgehend Ihren Arzt davon in Kenntnis setzen.

Es ist nicht geklärt, ob Atriance in die Muttermilch übergeht. Während der Behandlung mit Atriance dürfen Sie nicht stillen. Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt um Rat.

### **Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Atriance kann sowohl während der Behandlung als auch einige Tage danach müde oder schläfrig machen. Wenn Sie sich müde oder kraftlos fühlen, dürfen Sie sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

### **Atriance enthält Natrium**

Dieses Arzneimittel enthält mindestens 23 mg Natrium pro Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

### **3. Wie wird Atriance verabreicht?**

Die Dosis an Atriance, die Ihnen verabreicht wird, basiert auf:

- **Ihrer/der Körperoberfläche Ihres Kindes (falls es behandelt werden soll)** (die von Ihrem Arzt auf Basis Ihrer Körpergröße und Ihres Gewichts berechnet wird).
- **den Ergebnissen der Blutuntersuchungen**, denen Sie sich vor Beginn der Behandlung unterziehen müssen.

#### **Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahre)**

**Die übliche Dosis ist** 1.500 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag.

**Der Arzt oder medizinisches Fachpersonal** wird Ihnen die Dosis an Atriance als Infusion (Tropf) geben. Sie wird üblicherweise in eine Armvene über einen Zeitraum von 2 Stunden zugeführt.

**Sie werden eine Infusion (Tropf) einmal am Tag an den Tagen 1, 3 und 5 der Behandlung erhalten.** Dieses Behandlungsschema wird üblicherweise alle drei Wochen wiederholt. Dieses Behandlungsschema kann sich in Abhängigkeit vom Ergebnis der regelmäßigen Blutuntersuchungen ändern. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungszyklen erforderlich sind.

#### **Kinder und Jugendliche (21 Jahre und jünger)**

Die empfohlene Dosis beträgt 650 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche pro Tag.

**Der Arzt oder medizinisches Fachpersonal** wird Ihnen/Ihrem Kind (falls es behandelt werden soll) eine geeignete Dosis an Atriance als Infusion (Tropf) geben. Sie wird üblicherweise in eine Armvene über einen Zeitraum von 1 Stunde zugeführt.

**Sie/Ihr Kind (falls es behandelt werden soll) werden (wird) eine Infusion (Tropf) einmal am Tag über 5 Tage erhalten.** Dieses Behandlungsschema wird üblicherweise alle drei Wochen wiederholt. Es kann sich jedoch in Abhängigkeit vom Ergebnis der regelmäßig durchgeführten Blutuntersuchungen ändern. Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungszyklen erforderlich sind.

#### **Wenn Sie die Anwendung von Atriance abbrechen**

Ihr Arzt wird darüber entscheiden, wann die Behandlung beendet wird.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

#### 4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Die meisten der berichteten Nebenwirkungen von Atriance wurden sowohl bei Erwachsenen, Kindern als auch bei Jugendlichen beobachtet. Einige dieser Nebenwirkungen wurden häufiger bei erwachsenen Patienten berichtet. Es ist kein Grund hierfür bekannt.

Wenn Sie irgendwelche Bedenken haben, besprechen Sie diese mit Ihrem Arzt.

#### Schwerwiegendste Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10 Behandelten** mit Atriance betreffen.

- **Anzeichen einer Infektion.** Atriance kann die Zahl der weißen Blutkörperchen verringern und damit Ihre Widerstandskraft gegen Infektionen (einschließlich Lungenentzündung) herabsetzen. Dies kann sogar lebensbedrohend werden. Anzeichen einer Infektion können beinhalten:
  - Fieber
  - eine ernsthafte Verschlechterung Ihres Allgemeinzustandes
  - lokale Symptome wie Halsschmerzen, wunde Stellen im Mund oder Probleme mit dem Wasserlassen (zum Beispiel Brennen beim Wasserlassen, das Symptom einer Harnwegsinfektion sein kann)

**Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt**, wenn eines dieser Anzeichen bei Ihnen auftritt. Er wird dann eine Blutuntersuchung auf eine mögliche Verminderung der weißen Blutkörperchen durchführen.

#### Andere sehr häufige Nebenwirkungen

Diese können **mehr als 1 von 10 Behandelten** mit Atriance betreffen:

- Gefühlsstörungen an den Händen oder Füßen, Muskelschwäche, die sich in Form von Schwierigkeiten beim Aufstehen von einem Stuhl oder beim Gehen (*periphere Neuropathie*) äußert; verringerte Empfindung gegenüber leichten Berührungen, oder Schmerzen; Empfindungsstörungen wie Brennen, Prickeln, Kribbeln auf der Haut.
- Allgemeines Schwächegefühl und Müdigkeit (*vorübergehende Blutarmut*). In einigen Fällen können Sie deshalb eine Bluttransfusion benötigen.
- Ungewöhnliche blaue Flecken oder Blutungen, die durch eine Abnahme der Zahl der für die Blutgerinnung verantwortlichen Zellen verursacht werden. Dies kann auch bei relativ kleinen Verletzungen wie kleinen Schnittverletzungen zu schwereren Blutungen führen. In seltenen Fällen kann es zu noch schwereren Blutungen (*Blutsturz*) führen. Sie sollten mit Ihrem Arzt über Möglichkeiten zur Verringerung des Risikos von Blutungen sprechen.
- Gefühl von Schläfrigkeit und Müdigkeit; Kopfschmerzen; Schwindel.
- Kurzatmigkeit, Schwierigkeiten oder Mühe beim Atmen; Husten.
- Magenverstimmung (*Übelkeit*); sich übergeben müssen (*Erbrechen*); Durchfall; Verstopfung.
- Muskelschmerzen.
- Schwellungen an Körperteilen als Folge einer krankhaften Flüssigkeitsansammlung (*Ödem*).
- Erhöhte Körpertemperatur (*Fieber*); Müdigkeit, Schwächegefühl.

**Informieren Sie einen Arzt**, wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

## Häufige Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 10 Behandelten** mit Atriance betreffen:

- Heftige, unkontrollierbare Muskelkontraktionen, häufig begleitet von Ohnmacht, die Folge eines epileptischen Anfalls (*Krampfanfalls*) sein kann.
- Schwerfälligkeit und Koordinationsschwäche mit Auswirkungen auf Gleichgewicht, Gehen, Bewegungen der Gliedmaßen oder der Augen sowie auf die Sprache.
- Unbeabsichtigtes rhythmisches Zittern eines oder mehrerer Gliedmaßen (*Tremor*).
- Muskelschwäche (möglicherweise von *peripherer Neuropathie* begleitet - siehe oben), Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen; Schmerzen in Händen und Füßen mit Empfindungsstörungen („Nadelstiche“) und Taubheitsgefühl.
- Niedriger Blutdruck.
- Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit (*Anorexie*); Magenschmerzen; wunde Stellen im Mund, Geschwüre im Mund oder Entzündungen.
- Gedächtnisschwäche, Gefühl der Orientierungslosigkeit; verschwommene Wahrnehmung; Veränderung oder Verlust des Geschmackssinns (*Dysgeusie*).
- Flüssigkeitsansammlung im Lungenbereich, die zu Brustschmerzen und Atembeschwerden führen kann (*Pleuraerguss*); Keuchen.
- Erhöhte Mengen an Bilirubin in Ihrem Blut, die zu einer Gelbfärbung der Haut führen und Sie träge machen können.
- Erhöhte Blutspiegel von Leberenzymen.
- Erhöhte Kreatinin-Blutspiegel (ein Anzeichen für Nierenprobleme, die zu weniger häufigem Wasserlassen führen können).
- Freisetzung des Inhalts von Tumorzellen (Tumorlyse-Syndrom), wodurch Ihr Körper zusätzlich belastet werden kann. Anfängliche Symptome können Übelkeit und Erbrechen, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Trübung des Urins, Trägheit und/oder Gelenksbeschwerden einschließen. Sollte dies eintreten, dann am ehesten nach der ersten Dosis. Ihr Arzt wird angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen, um derartige Risiken zu verringern.
- Niedrige Blutspiegel von einigen Stoffen:
  - niedrige Kalziumspiegel, die Muskelkrämpfe, Bauchkrämpfe oder Spasmen verursachen können.
  - niedrige Magnesiumspiegel, die Muskelschwäche, Verwirrtheit, ruckartige Bewegungen, Bluthochdruck, unregelmäßigen Herzschlag und verringerte Reflexe bei stark erniedrigten Magnesiumspiegeln im Blut verursachen können.
  - niedrige Kaliumwerte, die ein Schwächegefühl verursachen können.
  - niedrige Blutzuckerspiegel, die Übelkeit, Schwitzen, Schwäche, Mattigkeit, Verwirrtheit oder Wahnvorstellungen verursachen können.

**Informieren Sie einen Arzt**, wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

## Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Behandelten** mit Atriance betreffen:

- Ernsthafte Erkrankung, die die Skelettmuskeln zerstört und durch die Anwesenheit von Myoglobin (einem Zerfallsprodukt von Muskelzellen) im Urin gekennzeichnet ist (*Rhabdomyolyse*), Anstieg der Kreatinolphosphokinase im Blut.

**Informieren Sie einen Arzt**, wenn Sie irgendeine dieser Nebenwirkungen als belastend empfinden.

## Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

## 5. Wie ist Atriance aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Durchstechflasche angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist Atriance bis zu 8 Stunden bei bis zu 30°C haltbar.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

## 6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

### Was Atriance enthält

- Der Wirkstoff von Atriance ist: Nelarabin. Jeder ml der Atriance Infusionslösung enthält 5 mg Nelarabin. Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Nelarabin.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid, Wasser für Injektionszwecke, Salzsäure, Natriumhydroxid (siehe Abschnitt 2 „Atriance enthält Natrium“).

### Wie Atriance aussieht und Inhalt der Packung

Die Atriance Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung. Sie ist in durchsichtigen Durchstechflaschen aus Glas mit Gummistopfen, versiegelt mit einem Aluminiumverschluss, erhältlich.

Jede Durchstechflasche enthält 50 ml.

Atriance ist in Packungen zu 6 Durchstechflaschen erhältlich.

### Pharmazeutischer Unternehmer

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Vereinigtes Königreich

### Hersteller

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Vereinigtes Königreich.  
Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Vereinigtes Königreich  
Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

Novartis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 489 98 28

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +49 911 273 0

**Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +372 66 30 810

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

Sandoz  
Tél: +33 800 45 57 99

**Hrvatska**

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

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +370 5 269 16 50

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +356 2122 2872

**Nederland**

Novartis Pharma B.V.  
Tel: +31 26 37 82 555

**Norge**

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

**Österreich**

Novartis Pharma GmbH  
Tel: +43 1 86 6570

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Novartis Pharma Services Inc.  
Tel: +371 67 887 070

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.  
Tel: +44 1276 698370

**Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im**

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.emea.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind nur für Ärzte bzw. medizinisches Fachpersonal bestimmt:

## **HINWEISE FÜR DIE AUFBEWAHRUNG UND BESEITIGUNG VON ATRIANCE**

### **Aufbewahrung der Atriance Infusionslösung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist Atriance bis zu 8 Stunden bei bis zu 30°C haltbar.

### **Hinweise für die Handhabung und Entsorgung von Atriance**

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Handhabung und Abgabe des Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte beim Umgang mit diesem Arzneimittel bzw. bei Abgabe dieses Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Jeglicher Flüssigabfall von der Herstellung der Nelarabin-Infusionslösung kann mit viel Wasser abgeleitet werden.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.