

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg nelarabin.

Hvert hetteglass inneholder 250 mg nelarabin.

### Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 1,725 mg (75 mikromol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

Nelarabin er indisert for behandling av pasienter med akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) og T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL) hos pasienter som ikke har respondert på, eller har hatt tilbakefall etter behandling med minst to kjemoterapiregimer.

På grunn av et lite antall pasienter med slik sykdom, er informasjonen for å støtte disse indikasjonene basert på begrenset mengde data.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nelarabin må administreres under tilsyn av lege med erfaring fra bruk av cytotoksiske midler.

#### Dosering

Komplette blodtelling, inkludert telling av blodplater, må utføres regelmessig (se pkt. 4.4 og 4.8).

#### Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Anbefalt dose av nelarabin til voksne og ungdom fra 16 år og eldre er 1500 mg/m<sup>2</sup> administrert intravenøst over to timer på dag 1, 3 og 5, gjentatt hver 21. dag.

#### Barn og ungdom (21 år og yngre)

Anbefalt dose av nelarabin til barn og ungdom (21 år og yngre) er 650 mg/m<sup>2</sup> administrert intravenøst over én time daglig i 5 påfølgende dager, gjentatt hver 21. dag.

I kliniske studier har det blitt brukt både 650 mg/m<sup>2</sup> og 1500 mg/m<sup>2</sup> til pasienter i aldersgruppen 16 til 21 år. Effekt og sikkerhet var omtrent den samme for begge regimene. Den forskrivende lege må vurdere hvilket regime som passer best når pasienter i denne aldersgruppen behandles.

Det er begrenset med kliniske farmakologidata for pasienter under fire år (se pkt. 5.2).

#### Dosejustering

Nelarabin må seponeres ved første tegn på nevrologisk hendelse av grad 2 eller høyere i henhold til "National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event" (NCI CTCAE). Utsettelse av neste dose er et alternativ ved annen toksisitet, inkludert hematologisk toksisitet.

#### Spesielle populasjoner

##### *Eldre*

Et utilstrekkelig antall pasienter over 65 år har blitt behandlet med nelarabin for å avgjøre om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Nelarabin har ikke blitt studert hos personer med nedsatt nyrefunksjon. Nelarabin og 9-β-D-arabinofuranosylguanin (ara-G) blir delvis utskilt renalt (se pkt. 5.2). Det finnes ikke nok data til å understøtte anbefalinger for dosejustering hos pasienter med renal kreatininclearance på Cl<sub>cr</sub> mindre enn 50 ml/min. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon må overvåkes nøye for toksisiteter under behandling med nelarabin.

##### *Nedsatt leverfunksjon*

Nelarabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene må behandles med forsiktighet.

#### Administrasjonsmåte

Nelarabin er kun til intravenøs bruk og må ikke fortynnes før administrering. Dosen av nelarabin må overføres til infusjonsposer av polyvinylklorid (PVC) eller etylvinylacetat (EVA) eller til glassbeholdere og administreres intravenøst som en to-timers infusjon hos voksne pasienter og som en én-timers infusjon hos pediatriske pasienter.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### **NEVROLOGISKE BIVIRKNINGER**

Alvorlige nevrologiske bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av nelarabin. Blant disse bivirkningene er endret mental status, blant annet alvorlig somnolens, forvirring og koma, effekter på sentralnervesystemet inkludert kramper, ataksi og status epilepticus, og perifer nevropati inkludert hypestesi som spenner fra nummenhet og parestesi til motorisk svakhet og paralyse. Det har også vært rapportert bivirkninger knyttet til demyelinisering, og oppadstigende perifere nevropatier som kan ligne på Guillain-Barré syndrom (se pkt. 4.8).

Nevrotoksisitet er den dosebegrensende toksisiteten av nelarabin. Full rekonvalesens fra disse bivirkningene har ikke alltid inntruffet ved seponering av nelarabin. Derfor anbefales det sterkt å nøye overvåke nevrologiske bivirkninger, og nelarabin må seponeres ved første tegn på nevrologiske bivirkninger av NCI CTCAE-grad 2 eller høyere.

Pasienter som er behandlet tidligere eller samtidig med intratekal kjemoterapi eller tidligere med kraniospinal stråling har potensielt økt risiko for nevrologiske bivirkninger (se pkt. 4.2 - dosejustering), og derfor anbefales ikke samtidig behandling med intratekal terapi og/eller kraniospinal stråling.

Immunisering ved bruk av levende vaksiner kan forårsake infeksjon hos immunsupprimerte verter. Derfor er ikke immunisering med levende vaksiner anbefalt.

Leukopeni, trombocytopeni, anemi og nøytropeni (inkludert febril nøytropeni) har vært forbundet med nelarabinbehandling. Komplette blodtelling, inkludert telling av blodplater, må utføres regelmessig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales at pasienter som får nelarabin blir hydrert intravenøst i samsvar med standard medisinsk praksis for behandling av hyperuremi hos pasienter med risiko for tumorlysesyndrom. For pasienter med risiko for hyperuremi, bør bruk av allopurinol vurderes.

### Eldre

Kliniske studier av nelarabin inkluderte ikke et stort nok antall pasienter over 65 år til å bestemme om de responderer annerledes enn yngre pasienter. I en undersøkende analyse ble det vist at økende alder, spesielt 65 år og eldre, kunne være forbundet med økt forekomst av nevrologiske bivirkninger.

### Karsinogenitet og mutagenitet

Karsinogenitetstesting av nelarabin har ikke blitt utført. Det er allikevel kjent at nelarabin er genotoksisk for mammalske celler (se pkt. 5.3).

### Advarsel om natrium

Dette legemidlet inneholder 1,725 mg/ml (75 mikromol/ml) natrium. Dette må tas hensyn til hos pasienter som er på en natriumkontrollert diett.

## **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Nelarabin og ara-G hemmer ikke signifikant aktiviteten til de viktigste hepatiske cytokrom P450 (CYP) isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administrering av nelarabin i kombinasjon med adenosindeaminasehemmere, som pentostatin, er ikke anbefalt. Samtidig administrering kan redusere effekten av nelarabin og/eller endre bivirkningsprofilen til én eller begge virkestoffer.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Prevensjon hos menn og kvinner

Både seksuelt aktive menn og kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling med nelarabin og i minst tre måneder etter seponering av behandling.

### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av nelarabin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent, men det er sannsynlig at eksponering under graviditet vil føre til avvik og misdannelser hos fosteret.

Nelarabin skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig. Hvis en pasient blir gravid under behandling med nelarabin, skal det informeres om den mulige risikoen for fosteret.

## Amming

Det er ukjent om nelarabin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Atriance.

## Fertilitet

Effekten av nelarabin på fertilitet hos mennesker er ukjent. Basert på den farmakologiske virkningen av forbindelsen, er uønskede effekter på fertilitet mulig. Familieplanlegging bør diskuteres med pasienten hvis dette er aktuelt.

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Atriance har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som behandles med nelarabin har en potensiell risiko for å lide av somnolens under og i flere dager etter behandling. Pasientene må advares om at somnolens kan påvirke utførelsen av oppgaver som krever høy oppmerksomhet, som for eksempel kjøring.

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerhetsprofilen fra pivotale kliniske studier av de anbefalte dosene av nelarabin hos voksne ( $1500 \text{ mg/m}^2$ ) er basert på data fra 103 voksne. For barn ( $650 \text{ mg/m}^2$ ) er sikkerhetsprofilen basert på data fra 84 pediatrike pasienter. De hyppigst forekommende bivirkningene var trøtthet (fatigue), gastrointestinale, hematologiske, respiratoriske og nevrologiske bivirkninger (somnia, perifere nevrologiske sykdommer [sensoriske og motoriske], svimmelhet, hypestesi, parestesi, hodepine) og feber. Nevrotoksisitet er den dosebegrensende toksisiteten forbundet med nelarabinbehandling (se pkt. 4.4).

## Oversikt over bivirkninger i tabellform

Følgende terminologi er brukt til klassifisering av frekvens: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

<b>Bivirkning(er)</b>	<b>Voksne (1500 mg/m<sup>2</sup>) N = 103</b>	<b>Barn (650 mg/m<sup>2</sup>) N = 84</b>
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>		
Infeksjon (inkludert men ikke begrenset til; sepsis, bakteriemi, pneumoni, soppinfeksjon)	Svært vanlige: 40 (39 %)	Svært vanlige: 13 (15 %)
<b>Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)</b>		
Tumorlysesyndrom (se også resultater fra "compassionate use"-programmet og ikke-pivotal studier)	Vanlige: 1 (1 %)	N/A
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>		
Febril nøyтроpeni	Svært vanlige: 12 (12 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Nøyтроpeni	Svært vanlige: 83 (81 %)	Svært vanlige: 79 (94 %)
Leukopeni	Vanlige: 3 (3 %)	Svært vanlige: 32 (38 %)
Trombocytopeni	Svært vanlige: 89 (86 %)	Svært vanlige: 74 (88 %)
Anemi	Svært vanlige: 102 (99 %)	Svært vanlige: 80 (95 %)
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>		
Hypoglykemi	N/A	Vanlige: 5 (6 %)
Hypokalsemi	Vanlige: 3 (3 %)	Vanlige: 7 (8 %)
Hypomagnesemi	Vanlige: 4 (4 %)	Vanlige: 5 (6 %)
Hypokalemi	Vanlige: 4 (4 %)	Svært vanlige: 9 (11 %)
Anoreksi	Vanlige: 9 (9 %)	N/A
<b>Psykiatriske lidelser</b>		
Forvirringstilstand	Vanlige: 8 (8 %)	Vanlige: 2 (2 %)

<b>Nevrologiske sykdommer</b>		
Anfall (inkludert kramper, grand mal-kramper, status epilepticus)	Vanlige: 1 (1 %)	Vanlige: 5 (6 %)
Amnesi	Vanlige: 3 (3 %)	N/A
Somnolens	Svært vanlige: 24 (23 %)	Vanlige: 6 (7 %)
Perifere nevrologiske sykdommer (sensoriske og motoriske)	Svært vanlige: 22 (21 %)	Svært vanlige: 10 (12 %)
Hypestesi	Svært vanlige: 18 (17 %)	Vanlige: 5 (6 %)
Parestesi	Svært vanlige: 15 (15 %)	Vanlige: 3 (4 %)
Ataksi	Vanlige: 9 (9 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Balanseforstyrrelser	Vanlige: 2 (2 %)	N/A
Tremor	Vanlige: 5 (5 %)	Vanlige: 3 (4 %)
Svimmelhet	Svært vanlige: 22 (21 %)	N/A
Hodepine	Svært vanlige: 15 (15 %)	Svært vanlige: 14 (17 %)
Dysgeusi	Vanlige: 3 (3 %)	N/A
<b>Øyesykdommer</b>		
Sløret syn	Vanlige: 4 (4 %)	N/A
<b>Karsykdommer</b>		
Hypotensjon	Vanlige: 8 (8 %)	N/A
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>		
Pleural effusjon	Vanlige: 10 (10 %)	N/A
Pipende pust	Vanlige: 5 (5 %)	N/A
Dyspné	Svært vanlige: 21 (20 %)	N/A
Hoste	Svært vanlige: 26 (25 %)	N/A
<b>Gastrointestinale sykdommer</b>		
Diaré	Svært vanlige: 23 (22 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Stomatitt	Vanlige: 8 (8%)	Vanlige: 1 (1 %)
Oppkast	Svært vanlige: 23 (22 %)	Vanlige: 8 (10 %)
Abdominale smerter	Vanlige: 9 (9 %)	N/A
Obstipasjon	Svært vanlige: 22 (21 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Kvalme	Svært vanlige: 42 (41 %)	Vanlige: 2 (2 %)
<b>Sykdommer i lever og galleveier</b>		
Hyperbilirubinemi	Vanlige: 3 (3 %)	Vanlige: 8 (10 %)
Økte transaminaser	N/A	Svært vanlige: 10 (12 %)
Økt aspartat-aminotransferase	Vanlige: 6 (6 %)	N/A

<b>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</b>		
Muskelsvakhet	Vanlige: 8 (8 %)	N/A
Myalgi	Svært vanlige: 13 (13 %)	N/A
Leddsmerter	Vanlige: 9 (9 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Ryggsmerter	Vanlige: 8 (8 %)	N/A
Smerte i ekstremiteter	Vanlige: 7 (7 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Rabdomyolyse, økt kreatinfosfokinase i blod (se data etter markedsføring)	Sjeldne: N/A	Sjeldne: N/A
<b>Sykdommer i nyre og urinveier</b>		
Økt blodkreatinin	Vanlige: 2 (2 %)	Vanlige: 5 (6 %)
<b>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</b>		
Ødem	Svært vanlige: 11 (11 %)	N/A
Unormal gange	Vanlige: 6 (6 %)	N/A
Perifert ødem	Svært vanlige: 15 (15 %)	N/A
Feber	Svært vanlige: 24 (23 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Smerte	Svært vanlige: 11 (11 %)	N/A
Trøtthet (fatigue)	Svært vanlige: 51 (50 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Asteni	Svært vanlige: 18 (17 %)	Vanlige: 5 (6 %)

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### Infeksiøse og parasittære sykdommer

Det var en enkelt tilleggsrapport om progressiv multifokal leukoencefalopati, bekreftet ved biopsi, i den voksne populasjonen.

Det har vært rapportert om enkelte fatale opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får nelarabinbehandling.

#### Nevrologiske sykdommer

Det har også vært rapportert bivirkninger knyttet til demyelinisering og oppadstigende perifere nevropatier som kan ligne på Guillain-Barré syndrom.

Ett individ i den pediatriske gruppen hadde en fatal nevrologisk hendelse med status epilepticus.

### Data fra NCI-studier/"compassionate use"-program og fase I-studier

I tillegg til bivirkningene sett i de pivotale kliniske studiene finnes det også data fra 875 pasienter fra NCI-studier/"compassionate use"-program (694 pasienter) og fase I-studier (181 pasienter) av nelarabin. Følgende bivirkninger ble sett:

#### Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Tumorsyndrom – 7 tilfeller (se pkt. 4.2 og 4.4)



## Data fremkommet etter markedsføring

Rabdomyolyse og økning i kreatinfosfokinase i blod er identifisert etter at nelarabin ble tatt i bruk etter godkjenning. Dette inkluderer spontanrapporter i tillegg til alvorlige bivirkninger fra pågående kliniske studier.

## Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert.

Nelarabin har i kliniske studier blitt administrert i doser opptil 75 mg/kg (omtrent 2250 mg/m<sup>2</sup>) daglig i 5 dager til én pediatrik pasient, i en dose på opptil 60 mg/kg (omtrent 2400 mg/m<sup>2</sup>) daglig i 5 dager til 5 voksne pasienter og opptil 2900 mg/m<sup>2</sup> daglig til ytterligere 2 voksne pasienter på dag 1, 3 og 5.

## Symptomer og tegn

Det er sannsynlig at nelarabinoverdose vil resultere i alvorlig nevrotoksisitet (mulig inkludert paralyse, koma), myelosuppresjon og mulig dødsfall. Ved en dose på 2200 mg/m<sup>2</sup> gitt på dag 1, 3, og 5 hver 21. dag, utviklet to pasienter en signifikant oppadstigende sensorisk nevropati av grad 3. MRI-evalueringene fra de to pasientene viste funn i overensstemmelse med en demyeliniseringsprosess i den cervikale ryggmargen.

## Behandling

Det er intet kjent antidot mot nelarabinoverdose. Støttende behandling i overensstemmelse med god klinisk praksis bør gis.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01B B07

Nelarabin er et pro-drug av deoksyguanosinanalogen ara-G. Nelarabin blir hurtig demetylert av adenosindeaminase (ADA) til ara-G og blir så fosforylert intracellulært av deoksyguanosinkinase og deoksytytidinkinase til 5'-monofosfatmetabolitten. Monofosfatmetabolitten blir deretter konvertert til den aktive 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Akkumulering av ara-GTP i leukoblaster tillater favorisert inkorporering av ara-GTP i deoksyribonukleinsyre (DNA) som fører til hemming av DNA-syntese. Dette resulterer i celledød. Andre mekanismer kan bidra til den cytotoksiske effekten av nelarabin. *In vitro* er T-celler mer sensitive enn B-celler overfor de cytotoksiske effektene av nelarabin.

## Klinisk effekt og data

### *Studier på voksne*

I en åpen studie utført av Cancer and Leukaemia Group B og Southwest Oncology Group ble sikkerhet og effekt av nelarabin evaluert hos 39 voksne med akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) eller T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL). 28 av de 39 voksne hadde hatt tilbakefall eller var refraktære til minst to tidligere induksjonsregimer og var mellom 16 og 65 år (gjennomsnitt 34 år). Nelarabin i en dose på 1500 mg/m<sup>2</sup>/dag ble administrert intravenøst over to timer på dag 1, 3 og 5 i en syklus på 21 dager. Fem av de 28 pasientene (18 %) [95 % KI (konfidensintervall): 6 %-37 %] som ble behandlet med nelarabin oppnådde komplett respons (lymfoblasttall i benmargen  $\leq$  5 %, ingen andre tegn på sykdom og full tilbakegang av lymfocytall i perifert blod). Totalt 6 pasienter (21 %) [95 % KI 8 %-41 %] oppnådde en komplett respons med eller uten hematologisk rekonvalesens. Tid til komplett respons i begge responsklassifikasjonene varierte fra 2,9 til 11,7 uker. Varighet av respons (i begge responsklassifikasjonene (n = 5) varierte mellom 15 og 195+ uker. Median total overlevelse var 20,6 uker [95 % KI: 10,4–36,4]. Overlevelse ved 1 år var 29 % [95 % KI: 12 %-45 %].

### *Pediatrike studier*

I en åpen multisenter-studie utført av Childrens Oncology Group ble nelarabin administrert intravenøst over 1 time i 5 dager til 151 pasienter  $\leq$  21 år, der 149 hadde tilbakefall eller refraktær akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) eller T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL). 84 pasienter, der 39 hadde mottatt to eller flere induksjonsregimer tidligere og 31 hadde mottatt et induksjonsregime, ble behandlet med nelarabin i en dose på 650 mg/m<sup>2</sup>/dag administrert intravenøst over 1 time daglig i 5 påfølgende dager hver 21. dag.

Av de 39 pasientene som hadde mottatt to eller flere tidligere induksjonsbehandlinger, oppnådde 5 (13 %) [95 % KI: 4 %-27 %] en komplett respons (lymfoblasttall i benmarg  $\leq$  5 %, ingen andre tegn på sykdom og full rekonvalesens av lymfocytall i perifert blod) og 9 (23 %) [95 % KI: 11 %-39 %] oppnådde komplett respons med eller uten full hematologisk rekonvalesens. Varighet av respons i begge responsklassifikasjonene varierte mellom 4,7 til 36,4 uker og median total overlevelse var 13,1 uker [95 % KI 8,7–17,4] og overlevelse ved 1 år var 14 % [95 % KI: 3 %-26 %].

13 (42 %) av de 31 pasientene behandlet med et tidligere induksjonsregime oppnådde en komplett respons totalt sett. Hos ni av disse 31 pasientene uteble respons på tidligere induksjon (refraktære pasienter). Fire (44 %) av de ni refraktære pasientene oppnådde en komplett respons på nelarabin.

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert ved behov.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

Nelarabin er et pro-drug av deoksyguanosinanalogen ara-G. Nelarabin blir hurtig demetylert av adenosindeaminase (ADA) til ara-G og blir så fosforylert intracellulært av deoksyguanosinkinase og deoksytydinkinase til 5'-monofosfatmetabolitten. Monofosfatmetabolitten blir deretter konvertert til den aktive 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Akkumulering av ara-GTP i leukoblaster tillater favorisert inkorporering av ara-GTP i deoksyribonukleinsyre (DNA) som fører til hemming av DNA-syntese. Dette resulterer i celledød. Andre mekanismer kan bidra til den cytotoksiske effekten av nelarabin. *In vitro* er T-celler mer sensitive enn B-celler overfor de cytotoksiske effektene av nelarabin.

I en metaanalyse der det ble brukt resultater fra fire fase I-studier, ble farmakokinetikken av nelarabin og ara-G karakterisert hos pasienter under 18 år og voksne pasienter med refraktær leukemi eller lymfom.

## Absorpsjon

### Voksne

$C_{\max}$  for ara-G i plasma forekom generelt ved slutten av nelarabininfusjonen og verdien var generelt høyere enn  $C_{\max}$  for nelarabin, noe som tyder på hurtig og utstrakt konvertering av nelarabin til ara-G. Etter infusjon av 1500 mg/m<sup>2</sup> nelarabin over to timer hos voksne pasienter, var gjennomsnittlig  $C_{\max}$  (% CV) for nelarabin i plasma 13,9 mikroM (81 %) og  $AUC_{\text{inf}}$  13,5 mikroM/time (56 %). Gjennomsnittlig  $C_{\max}$  for ara-G i plasma var 115 mikroM (16 %) og  $AUC_{\text{inf}}$  var 571 mikroM/time (30 %).

Intracellulær  $C_{\max}$  for ara-GTP viste seg innen 3 til 25 timer på dag 1. Gjennomsnittlig (% CV)  $C_{\max}$  og AUC for intracellulær ara-GTP var 95,6 mikroM (139 %) og 2214 mikroM/time (263 %) ved denne dosen.

### Pediatrike pasienter

Etter infusjon av 400 eller 650 mg/m<sup>2</sup> nelarabin over en time hos 6 pediatrike pasienter, var gjennomsnittlig (% CV)  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  for nelarabin i plasma justert til en 650 mg/m<sup>2</sup> dose, henholdsvis 45,0 mikroM (40 %) og 38,0 mikroM/time (39 %). Gjennomsnittlig  $C_{\max}$  og  $AUC_{\text{inf}}$  for ara-G i plasma var henholdsvis 60,1 mikroM (17 %) og 212 mikroM/time (18 %).

## Distribusjon

På bakgrunn av kombinerte farmakokinetiske fase I-data for nelarabindoser fra 104 til 2900 mg/m<sup>2</sup>, vet man at nelarabin og ara-G blir omfattende distribuert i kroppen. For nelarabin var gjennomsnittlige verdier for (% CV)  $V_{\text{ss}}$  115 l/m<sup>2</sup> (159 %) hos voksne pasienter og 89,4 l/m<sup>2</sup> (278 %) hos pediatrike pasienter. For ara-G var gjennomsnittlige verdier for  $V_{\text{ss}}/F$  44,8 l/m<sup>2</sup> (32 %) hos voksne pasienter og 32,1 l/m<sup>2</sup> (25 %) hos pediatrike pasienter.

Nelarabin og ara-G er ikke vesentlig bundet til humane plasmaproteiner (mindre enn 25 %) *in vitro*, og bindingen er uavhengig av nelarabin eller ara-G-konsentrasjoner opptil 600 mikro.

Ingen akkumulering av nelarabin eller ara-G ble observert i plasma etter nelarabinadministrering daglig eller på dag 1, 3, 5.

Intracellulære ara-GTP-konsentrasjoner i leukoblaster var kvantifiserbare i en lengre periode etter nelarabinadministrering. Intracellulær ara-GTP akkumuleres ved gjentatt administrering av nelarabin. Ved regimet med administrering dag 1, 3, og 5 var  $C_{\max}$ -verdien på dag 3 omtrent 50 % høyere enn  $C_{\max}$ -verdien på dag 1, og  $AUC_{(0-1)}$ -verdien på dag 3 var omtrent 30 % høyere enn  $AUC_{(0-1)}$ -verdien på dag 1.

## Biotransformasjon

Den viktigste metaboliseringsmekanismen for nelarabin er O-demetylering av adenosindeaminase til ara-G, som gjennomgår hydrolyse og danner guanin. I tillegg blir noe nelarabin hydrolysert, og danner metylguanin, som blir O-demetylert og danner guanin. Guanin blir N-deaminert og danner xantin, som videre blir oksidert til urinsyre.

## Eliminasjon

Nelarabin og ara-G elimineres hurtig fra plasma: nelarabin med en halveringstid på omtrent 30 minutter, og ara-G med en halveringstid på omtrent 3 timer. Disse funnene ble vist hos pasienter med refraktær leukemi eller lymfom, som hadde fått en dose på 1500 mg/m<sup>2</sup> nelarabin (voksne) eller 650 mg/m<sup>2</sup> (barn).

Kombinerte farmakokinetiske fase 1-data for nelarabindoser på 104 til 2900 mg/m<sup>2</sup> indikerer at gjennomsnittlig (% CV) clearance av nelarabin er 138 l/time/m<sup>2</sup> (104 %) hos voksne og 125 l/time/m<sup>2</sup> (214 %) hos pediatriske pasienter på dag 1 (n = 65 voksne, n = 21 pediatriske pasienter). Den tilsynelatende clearance av ara-G (Cl/F) er sammenlignbar mellom de to gruppene [9,5 l/time/m<sup>2</sup> (35 %) hos voksne pasienter og 10,8 l/time/m<sup>2</sup> (36 %) hos pediatriske pasienter] på dag 1.

Nelarabin og ara-G blir delvis eliminert i nyrene. Hos 28 voksne pasienter, 24 timer etter nelarabininfusjon på dag 1, var gjennomsnittlig urinutskillelse av nelarabin 5,3 % av administrert dose, og 23,2 % av administrert dose for ara-G. Gjennomsnitt for renal clearance var 9,0 l/time/m<sup>2</sup> (151 %) for nelarabin og 2,6 l/time/m<sup>2</sup> (83 %) for ara-G hos 21 voksne pasienter.

På grunn av det forlengede tidsforløpet av intracellulær ara-GTP, kunne ikke elimineringshalveringstiden beregnes nøyaktig.

### Pediatrisk populasjon

Det er begrenset med kliniske farmakologidata for pasienter under fire år.

Kombinerte farmakokinetiske fase 1-data for nelarabindoser på 104 til 2900 mg/m<sup>2</sup>, indikerer at clearance og V<sub>ss</sub>-verdier for nelarabin og ara-G er sammenlignbare mellom de to gruppene. Ytterligere data som gjelder farmakokinetikken til nelarabin og ara-G i den pediatriske populasjonen er oppgitt under andre punkt.

### Kjønn

Kjønn har ingen effekt på farmakokinetikken til nelarabin eller ara-G i plasma. C<sub>max</sub> og AUC<sub>(0-t)</sub> for intracellulært ara-GTP ved samme dosenivå var gjennomsnittlig 2 til 3 ganger høyere hos voksne kvinnelige pasienter enn hos voksne mannlige pasienter.

### Rase

Effekten av rase på farmakokinetikken til nelarabin og ara-G har ikke blitt studert spesifikt. I en farmakokinetisk/farmakodynamisk metaanalyse, hadde rase tilsynelatende ingen effekt på farmakokinetikken til nelarabin, ara-G eller intracellulær ara-GTP.

### Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til nelarabin og ara-G har ikke blitt studert spesifikt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på hemodialysebehandling. Nelarabin skilles ut via nyrene i liten utstrekning (5 til 10 % av den administrerte dosen). Ara-G skilles ut via nyrene i større utstrekning (20 til 30 % av den administrerte nelarabindosen). Voksne og barn i kliniske studier ble kategorisert i disse tre gruppene etter nedsatt nyrefunksjon: normal med Cl<sub>cr</sub> høyere enn 80 ml/min (n = 56), lett med Cl<sub>cr</sub> fra 50 til 80 ml/min (n = 12), og moderat med Cl<sub>cr</sub> mindre enn 50 ml/min (n = 2). Den gjennomsnittlige tilsynelatende clearance (Cl/F) for ara-G var omtrent 7 % lavere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det finnes ingen data tilgjengelig for å gi doseanbefalinger for pasienter med Cl<sub>cr</sub> under 50 ml/min.

### Eldre

Alder har ikke effekt på farmakokinetikken til nelarabin eller ara-G. Nedsatt nyrefunksjon, som er vanligere hos eldre, kan redusere clearance av ara-G (se pkt. 4.2).

### 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponering ved kliniske nivåer, og med mulig relevans til klinisk bruk, var som følger: nelarabin forårsaket histopatologiske endringer i sentralnervesystemet (hvit substans), vakuolisering og degenerative endringer i cerebrum, cerebellum og ryggmargen hos aper etter behandling med nelarabin daglig i 23 dager, ved eksponeringer under den humane terapeutiske eksponering. Nelarabin viste *in vitro* cytotoxisitet på monocytter og makrofager.

#### Karsinogenitet

Karsinogenitetstesting av nelarabin har ikke blitt utført.

#### Mutagenitet

Nelarabin var mutagent overfor L5178Y/TK muselymfomceller med og uten metabolsk aktivering.

#### Reproduksjonstoksitet

Sammenlignet med kontroller, forårsaket nelarabin økt forekomst av misdannelser, avvik og endringer hos kaninfostre når moren fikk doser som tilsvarer 24 % av den humane dosen for voksne ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) under organogenesen. Ganespalte ble sett hos avkom av kaniner som fikk omtrent dobbel human dose, manglende tomle ble sett hos avkom av kaniner som fikk omtrent 79 % av den humane dosen, mens manglende galleblære, ekstra lungelapper, sammenvokste eller ekstra ribbein og forsinket ossifikasjon ble sett ved alle doser. Økt maternell kroppsvekt og redusert fostervekt ble observert hos kaniner som fikk omtrent 2 ganger human voksen dose.

#### Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier på dyr for å vurdere effekten av nelarabin på fertilitet. Det ble imidlertid ikke sett uønskede effekter på testikler eller ovarier hos aper som fikk nelarabin intravenøst i doser på opptil omtrent 32 % av den humane dosen for voksne ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ) i 30 påfølgende dager.

## 6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

### 6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Natriumklorid  
Vann til injeksjonsvæsker  
Saltsyre (til å justere pH)  
Natriumhydroksid (til å justere pH)

### 6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

### 6.3 Holdbarhet

3 år.

Atriance er stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

### 6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

## **6.5 Emballasje (type og innhold)**

Klart hetteglass (glass type I) med propp av brombutylgummi, forseglet med en aluminiumshette.

Hvert hetteglass inneholder 50 ml oppløsning. Atriance er tilgjengelig i pakninger med 6 hetteglass.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Den normale prosedyren for korrekt håndtering og destruksjon av cytotoxiske legemidler mot kreft, er som følger:

- Personalet skal opplæres i håndtering og transportering av dette legemidlet.
- Gravide skal ikke jobbe med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under håndtering/transport skal bruke verneutstyr, blant annet maske, briller og hansker.
- Alt utstyr brukt til administrering eller rengjøring, blant annet hansker, skal kastes i høyrisikoavfall for forbrenning ved høy temperatur. Eventuelt flytende avfall fra tilberedningen av nelarabin infusjonsvæske kan skylles ned med store mengder vann.
- Skyll umiddelbart med store mengder vann dersom legemidlet kommer i kontakt med hud eller øyne.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/403/001

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2007

Dato for siste fornyelse: 18. juni 2012

## **10. OPPDATERINGSDATO**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE  
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK  
ETTER AUTORISASJON FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT  
GRUNNLAG**

## **A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Tyskland

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.



**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG**

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

<b>Beskrivelse</b>	<b>Forfallsdato</b>
Søkeren har forpliktet seg til å fremskaffe data fra en pågående COG-studie AALL0434. Endelige data vil bli sendt inn når de er tilgjengelige.	30. juni 2018

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**

## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE**

**YTRE KARTONG**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
nelarabin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 5 mg nelarabin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

6 x 50 ml hetteglass  
250 mg/50 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

ADVARSEL: Cytostatikum, spesielle instruksjoner for håndtering (se pakningsvedlegg).

**8. UTLØPSDATO**

Utløpsdato

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/403/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER**

PC:  
SN:  
NN:

**OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE**

**HETTEGLASSETIKETT**

**1. LEGEMIDLETS NAVN**

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning  
nelarabin

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hver ml inneholder 5 mg nelarabin.

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Hjelpestoffer: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Infusjonsvæske, oppløsning

250 mg/50 ml

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.  
Intravenøs bruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER**

Cytostatikum

**8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Novartis Europharm Limited

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

EU/1/07/403/001

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**



## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

### **Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning**

nelarabin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Atriance er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Atriance
3. Hvordan Atriance gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Atriance
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

#### **1. Hva Atriance er og hva det brukes mot**

Atriance inneholder nelarabin, som tilhører en gruppe legemidler som kalles antineoplastiske midler. Disse brukes i kjemoterapi for å drepe noen typer av kreftceller.

**Atriance brukes til å behandle pasienter med:**

- en type leukemi som kalles akutt T-lymfoblastisk leukemi. Leukemi forårsaker en unormal økning i antallet hvite blodceller. Det unormalt høye antallet hvite blodceller kan oppstå både i blodet og andre deler av kroppen. Denne typen leukemi henviser til typen hvite blodceller som hovedsaklig er involvert, som kalles lymfoblaster.
- en type lymfom som kalles T-lymfoblastisk lymfom. Dette lymfomet er forårsaket av store masser av lymfoblaster, en type hvite blodceller.

Snakk med legen din hvis du har noen spørsmål om sykdommen din.

#### **2. Hva du må vite før du får Atriance**

**Du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) må ikke ta Atriance**

- dersom du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) er allergisk overfor nelarabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Advarsler og forsiktighetsregler**

Alvorlige bivirkninger fra nervesystemet har blitt rapportert ved bruk av Atriance. Symptomene kan være mentale (f.eks. tretthet) eller fysiske (f.eks. kramper, følelse av nummenhet eller kribling, svakhet og lammelse). **Legen din vil undersøke deg for disse symptomene regelmessig under behandlingen (se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").**

Legen din trenger også å vite følgende før du tar dette legemidlet:

- **om du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) har noen nyre- eller leverproblemer.** Dosen av Atriance må kanskje justeres.
- **om du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) nylig har blitt eller skal bli vaksinert med en levende vaksine (for eksempel polio, varicella, tyfoid).**
- **om du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) har noen unormale blodverdier (for eksempel anemi).**

### **Blodprøver under behandling**

Legen din bør ta regelmessige blodprøver under behandling for å sjekke om du har unormale blodverdier knyttet til bruk av Atriance.

### **Eldre**

Hvis du er eldre kan du være mer sensitiv for bivirkninger fra nervesystemet (se fullstendig liste under ”Advarsler og forsiktighetsregler”). Legen din vil sjekke deg for disse symptomene regelmessig under behandling.

**Informér legen din dersom noe av dette gjelder deg.**

### **Andre legemidler og Atriance**

**Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.** Dette gjelder også naturmidler og medisiner du har kjøpt uten resept.

Husk å informere legen din hvis du begynner å ta andre medisiner mens du tar Atriance.

### **Graviditet, amming og fertilitet**

Atriance er ikke anbefalt til gravide. Det kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling. Det er anbefalt at du snakker med legen din om passende prevensjon. Ikke prøv å bli gravid/gjøre en kvinne gravid, med mindre legen din sier at det er trygt.

Mannlige pasienter som ønsker å få et barn, bør snakke med legen om familieplanlegging eller behandling. Hvis du blir gravid under behandling med Atriance, må du fortelle dette til legen din umiddelbart.

Det er uvisst om Atriance går over i morsmelk. Amming må opphøre mens du tar Atriance. Rådfør deg med legen din før du tar noen form for medisin.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Atriance kan føre til døsigheit eller søvnighet, både under behandling og i noen dager etter at behandlingen er avsluttet. Hvis du føler deg trøtt eller svak, må du ikke kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner.

### **Atriance inneholder natrium**

Dettee legemidlet inneholder minst 23 mg natrium per dose. Dette må tas i betraktning hvis du er på en kontrollert natriumdiett (salfattig diett).

### 3. Hvordan Atriance gis

Dosen av Atriance som du får vil være basert på:

- **ditt/ditt barns (hvis han/hun blir behandlet) kroppsoverflateareal** (som beregnes av legen din på bakgrunn av høyde og vekt).
- **resultatene av blodprøver** tatt før behandling.

#### *Voksne og ungdom (16 år og eldre)*

Den vanlige dosen er 1500 mg/m<sup>2</sup> av kroppens overflateareal per dag.

En lege eller sykepleier vil gi deg en dose av Atriance som en infusjon (et drypp). Det dryppes vanligvis inn i armen din over en periode på omtrent 2 timer.

**Du vil få en infusjon (et drypp) én gang daglig på dag 1, 3 og 5 av behandlingen.** Dette behandlingsmønsteret vil normalt bli gjentatt hver tredje uke. Denne behandlingen kan variere, avhengig av resultatene fra de regelmessige blodprøvene. Legen din vil bestemme hvor mange behandlingssykluser som er nødvendig.

#### *Barn og ungdom (21 år og yngre)*

Den anbefalte dosen er 650 mg/m<sup>2</sup> av kroppens overflateareal per dag.

En lege eller sykepleier vil gi deg/ditt barn (hvis han/hun blir behandlet) en passende dose av Atriance som en infusjon (et drypp). Det dryppes vanligvis inn i armen din over en periode på omtrent 1 time.

**Du/ditt barn (hvis han/hun blir behandlet) vil få en infusjon (et drypp) én gang daglig i 5 dager.** Dette behandlingsmønsteret vil normalt bli gjentatt hver tredje uke. Denne behandlingen kan variere, avhengig av resultatene fra regelmessige blodprøver. Legen din vil bestemme hvor mange behandlingssykluser som er nødvendig.

#### **Avslutning av behandling med Atriance**

Legen din vil bestemme når behandlingen skal avsluttes.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste rapporterte bivirkningene av Atriance ble sett hos voksne, barn og ungdom. Noen av bivirkningene ble rapportert oftere hos voksne pasienter. Årsaken til dette er ikke kjent.

Diskuter det med legen din hvis du er bekymret for noe.

#### **Svært alvorlige bivirkninger**

Dette kan berøre **flere enn 1 av 10 personer** som behandles med Atriance.

- **Tegn på infeksjon.** Atriance kan redusere antallet hvite blodlegemer og redusere motstanden mot infeksjon (også lungebetennelse). Dette kan til og med være livstruende. Tegn på en infeksjon kan være:
  - feber
  - alvorlig nedsatt allmenntilstand
  - lokale symptomer som sår hals, sår munn eller urinveisproblemer (f.eks. en brennende følelse når du urinerer, som kan være en urinveisinfeksjon)

**Informér legen din umiddelbart** hvis du får noe av dette. En blodprøve vil bli tatt for å sjekke mulig redusert antall hvite blodlegemer.

## Andre svært vanlige bivirkninger

Dette kan berøre flere enn **1 av 10 personer** som behandles med Atriance.

- Endret følelse i hender eller føtter, muskelsvakhet, f.eks. vansker med å komme seg opp fra en stol, eller vansker med å gå (*perifer nevropati*), redusert følsomhet overfor lett berøring eller smerte, unormale fornemmelser som brennende følelse og prikking eller en følelse av noe som kravler på huden.
- Følelse av generell svakhet og trøtthet (*midlertidig anemi*). I noen tilfeller kan du behøve blodoverføring.
- Unormale blåmerker eller blødning, forårsaket av reduksjon i antall celler som gjør at blodet levrer seg/koagulerer. Dette kan føre til alvorlig blødning fra relativt små skader som et lite kutt. I sjeldne tilfeller kan dette føre til alvorligere blødninger (*hemoragi*). Snakk med legen din for å få råd om hvordan du kan minimere risikoen for blødning.
- Døsighet og søvnighet, hodepine, svimmelhet
- Kortpustethet, vansker med å puste eller tung pust, hoste
- Kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- Muskelsmerter
- Opphovning av deler av kroppen på grunn av opphopning av uvanlig mye væske (*ødem*)
- Høy kroppstemperatur (*feber*), trøtthet (*fatigue*), følelse av å være kraftløs/tappet for krefter.

**Informér lege** dersom noe av dette blir plagsomt.

## Vanlige bivirkninger

Dette kan berøre **opptil 1 av 10 personer** som behandles med Atriance:

- Voldsomme, ukontrollerbare muskelsammentrekninger, ofte sammen med bevisstløshet som kan komme av et epileptisk anfall (*krampeanfall*)
- Klossethet og tap av koordinasjon som påvirker balanse, gange, arm/ben- eller øyebevegelse, eller tale
- Ufrivillig rytmisk risting av én eller flere kroppsdelene (*tremor*)
- Muskelsvakhet (mulig i forbindelse med *perifer nevropati* – se over), leddsmerter, ryggmerter, smerter i hender og føtter, blant annet en følelse av stikking med nåler og følelse av nummenhet
- Senket blodtrykk
- Vekttap og tap av appetitt (*anoreksi*), magesmerter, sår munn, munnsår eller betennelse i munnen
- Problemer med hukommelsen, desorientering, slørete syn, endret eller tapt smakssans (*dysgeusi*)
- Opphopning av væske rundt lungene, som fører til brystmerter og vansker med å puste (*pleural effusjon*), pipende pust
- Økt mengde av bilirubin i blodet, som kan føre til guldfarging av huden og slapphetsfølelse
- Økt blodnivå av leverenzymmer
- Økt kreatininnivå i blodet (et tegn på nyreproblemer, som kan føre til sjeldnere vannlating)
- Frigjøring av innhold fra kreftceller (*tumorlysesyndrom*), som kan være en ekstra belastning for kroppen din. De begynnende symptomene kan være kvalme og oppkast, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, uklar urin, slapphet og/eller ubehag i ledd. Hvis dette oppstår, vil det mest sannsynlig skje ved første dose. Legen din vil ta passende forhåndsregler for å minimere faren for dette.
- Lave blodverdier av noen substanser:
  - lavt kalsiumnivå, som kan forårsake muskelkramper, magekramper eller spasmer
  - lavt magnesiumnivå, som kan forårsake muskelsvakhet, forvirring, "rykkende" bevegelser, høyt blodtrykk, uregelmessig hjerterytme og nedsatte reflekser ved alvorlig nedsatt magnesiumnivå i blodet.
  - lavt kaliumnivå, som kan forårsake følelse av svakhet
  - lavt glukosenivå, som kan forårsake kvalme, svette, svakhet, besvimelse, forvirring eller hallusinasjoner.

**Informér lege** dersom noe av dette blir plagsomt.

### **Sjeldne bivirkninger**

Dette kan berøre **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Atriance.

- En alvorlig lidelse som ødelegger skjelettmuskulatur og som karakteriseres av tilstedeværelse av myoglobin (et nedbrytningsprodukt fra muskelceller) i urin (*rabdomyolyse*), økning av kreatininfosfokinase i blodet.

**Kontakt lege** dersom dette blir plagsomt.

### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

## **5. Hvordan du oppbevarer Atriance**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Atriance er stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## **6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon**

### **Sammensetning av Atriance**

- Virkestoffet i Atriance er nelarabin. Hver ml Atriance infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg nelarabin. Hvert hetteglass inneholder 250 mg nelarabin.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid (se avsnitt 2 “Atriance inneholder natrium”).

### **Hvordan Atriance ser ut og innholdet i pakningen**

Atriance infusjonsvæske er en klar, fargeløs oppløsning. Den leveres i klare hetteglass med gummipropp, forseglet med aluminiumshette.

Hvert hetteglass inneholder 50 ml.

Atriance er tilgjengelig i pakninger med 6 hetteglass.

### **Innehaver av markedsføringstillatelsen**

Novartis Europharm Limited  
Frimley Business Park  
Camberley GU16 7SR  
Storbritannia

## **Tilvirker**

Glaxo Operations UK Limited (på markedet som Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Storbritannia

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

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

### **België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

### **Lietuva**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +370 5 269 16 50

### **България**

Novartis Bulgaria EOOD

Тел: +359 2 489 98 28

### **Luxembourg/Luxemburg**

Novartis Pharma N.V.

Tél/Tel: +32 2 246 16 11

### **Česká republika**

Novartis s.r.o.

Tel: +420 225 775 111

### **Magyarország**

Novartis Hungária Kft. Pharma

Tel.: +36 1 457 65 00

### **Danmark**

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

### **Malta**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +356 2122 2872

### **Deutschland**

Novartis Pharma GmbH

Tel: +49 911 273 0

### **Nederland**

Novartis Pharma B.V.

Tel: +31 26 37 82 555

### **Eesti**

Novartis Pharma Services Inc.

Tel: +372 66 30 810

### **Norge**

Sandoz A/S

Tlf: +45 63 95 10 00

### **Ελλάδα**

Novartis (Hellas) A.E.B.E.

Τηλ: +30 210 281 17 12

### **Österreich**

Novartis Pharma GmbH

Tel: +43 1 86 6570

### **España**

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.

Tel: +34 900 456 856

### **Polska**

Novartis Poland Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 375 4888

### **France**

Sandoz

Tél: +33 800 45 57 99

### **Portugal**

Novartis Farma - Produtos Farmacêuticos, S.A.

Tel: +351 21 000 8600

### **Hrvatska**

Novartis Hrvatska d.o.o.

Tel. +385 1 6274 220

### **România**

Sandoz S.R.L.

Tel: +40 021 4075160

**Ireland**

Novartis Ireland Limited  
Tel: +353 1 260 12 55

**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

**Slovenija**

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

**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

**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

## **HVORDAN DU OPPBEVARER OG DESTRUEER ATRIANCE**

### **Oppbevaring av Atriance infusjonsvæske, oppløsning**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Atriance er stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

### **Instruksjoner for håndtering og destruksjon av Atriance**

Den normale prosedyren for korrekt håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft, er som følger:

- Personale skal opplæres i håndtering og transportering av dette legemidlet.
- Gravide skal ikke jobbe med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under håndtering/transport, skal bruke verneutstyr, blant annet maske, briller og hansker.
- Alt utstyr brukt til administrering eller rengjøring, blant annet hansker, skal kastes i høyrisikoavfall for forbrenning ved høy temperatur. Eventuelt flytende avfall fra tilberedningen av nelarabin infusjonsvæske kan skylles ned med store mengder vann.
- Skyll umiddelbart med store mengder vann dersom legemidlet kommer i kontakt med hud eller øyne.