

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml от разтвора съдържа 5 mg неларабин (nelarabine).

Всеки флакон съдържа 250 mg неларабин.

### Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 1,770 mg (77 микромола) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Неларабин е показан за лечение на пациенти с Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (T-cell acute lymphoblastic leukaemia, T-ALL) и Т-клетъчен лимфобластен лимфом (T-cell lymphoblastic lymphoma, T-LBL), при които няма отговор или се наблюдава рецидив на заболяването след лечение с най-малко две химиотерапевтични схеми.

Поради малкия брой пациенти с това заболяване информацията, която подкрепя тези индикации, се основава на ограничени данни.

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Неларабин трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в приложението на цитотоксични средства.

#### Дозировка

Пълната кръвна картина, включително тромбоцитите, трябва да се проследява редовно (вж. точки 4.4 и 4.8).

#### Възрастни и юноши (на възраст 16 или повече години)

Препоръчителната доза неларабин за възрастни и юноши на възраст 16 или повече години е 1 500 mg/m<sup>2</sup>, приложена интравенозно в продължение на два часа в дни 1, 3 и 5 и се повтаря на всеки 21 дни.

#### Деца и юноши (на възраст 21 или по-малко години)

Препоръчителната доза неларабин за деца и юноши (на възраст 21 или по-малко години) е  $650 \text{ mg/m}^2$ , приложена интравенозно в продължение на един час дневно за 5 последователни дни като се повтаря на всеки 21 дни.

В клинични проучвания при пациенти на възраст от 16 до 21 години са прилагани дози от  $650 \text{ mg/m}^2$  и  $1\ 500 \text{ mg/m}^2$ . Ефикасността и безопасността са били подобни при двете схеми. Лекуващият лекар трябва да прецени коя схема е подходяща при лечение на пациенти в тази възрастова група.

Има ограничени клинични фармакологични данни при пациенти под 4 годишна възраст (вж. точка 5.2).

#### Промяна на дозата

Лечението с неларабин трябва да се преустанови при първите признаци на неврологично събитие от степен 2 или по-висока, според Общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event, NCI CTCAE). При други видове токсичност, включително хематологична токсичност, може да се обмисли отлагане на следващата доза.

#### Специални популации

##### Старческа възраст

Броят на пациентите на възраст над 65 години, лекувани с неларабин е недостатъчен, за да се определи дали отговорът при тях е различен от този при по-млади пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

##### Бъбречно увреждане

Неларабин не е изпитван при индивиди с бъбречно увреждане. Неларабин и 9- $\beta$ -D-арабинофуранозилгуанин (aga-G) се екскретират частично през бъбреците (вж. точка 5.2). Данните са недостатъчни, за да подкрепят препоръка за промяна на дозата при пациенти с креатининов клирънс  $Cl_{cr}$  по-малък от  $50 \text{ ml/min}$ . Пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с неларабин, трябва да се проследяват внимателно за токсичност.

##### Чернодробно увреждане

Неларабин не е проучван при пациенти с чернодробно увреждане. Тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

#### Начин на приложение

Неларабин е само за интравенозно приложение и не трябва да се разрежда преди прилагане. Необходимата доза неларабин трябва да се прехвърля в поливинилхлоридни (PVC) или етилвинилацетатни (EVA) инфузионни сакове или стъклени банки и се прилага интравенозно чрез инфузия в продължение на два часа при възрастни пациенти и в продължение на един час при педиатрични пациенти.

### **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

#### 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

##### **НЕВРОЛОГИЧНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ**

При употребата на неларабин са докладвани тежки неврологични реакции. Тези реакции са включвали промени в психичното състояние, включващи тежка сънливост, обърканост и кома, ефекти от страна на централната нервна система, включително конвулсии, атаксия и епилептичен статус, и периферна невропатия, включително хипоестезия, варираща от безчувственост и парестезии до мускулна слабост и парализа. Имало е също съобщения за реакции, свързани с демиелинизация и прогресиращи периферни невропатии, подобни на синдрома на Guillain-Barré (вж. точка 4.8).

Невротоксичността е дозозимитиращата токсичност на неларабин. Не винаги след прекъсване на лечението с неларабин е настъпвало пълно възстановяване от тези реакции. По тази причина строго се препоръчва внимателно проследяване на неврологичните реакции и при първите признаци на неврологични реакции от степен 2 или по-висока според NCI CTCAE, лечението с неларабин трябва да се преустанови.

Пациентите, лекувани преди това или едновременно с интратекална химиотерапия или преди това с краниоспинално облъчване, са изложени на повишен риск от неврологични нежелани събития (вж. точка 4.2 - Промяна на дозата) и по тази причина не се препоръчва съпътстваща интратекална терапия и/или краниоспинално облъчване.

Възможно е имунизацията с жива ваксина да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. По тази причина не се препоръчват имунизации с живи ваксини.

Лечението с неларабин е свързано с левкопения, тромбоцитопения, анемия и неутропения (включително фебрилна неутропения). Пълната кръвна картина, включително тромбоцитите, трябва да се проследява редовно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се пациентите, приемащи неларабин да получават интравенозна хидратация според стандартната медицинска практика за лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от синдром на туморен лизис. При пациенти с риск от хиперурикемия трябва да се обмисли употребата на алопуринол.

##### Старческа възраст

Няма достатъчен брой пациенти на 65 и повече години, включени в клинични проучвания с неларабин, за да се определи дали те се повлияват различно в сравнение с по-млади пациенти. В експлораторен анализ, старческата възраст, особено на 65 и повече години, изглежда е свързана с повишена степен на неврологични нежелани събития.

##### Канцерогенност и мутагенност

Не са провеждани тестове за канцерогенност на неларабин. Все пак е известно, че неларабин е генотоксичен за клетки на бозайници (вж. точка 5.3).

##### Предупреждение за натрий

Този лекарствен продукт съдържа 88,51 mg (3,85 mmol) натрий на флакон (50 ml), които са еквивалентни на 4,4% от препоръчителния максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастни.

#### 4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Неларабин и ага-G не потискат значимо активността на основните чернодробни цитохром P450 (CYP) изоензими CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 или CYP3A4 *in vitro*.

Не се препоръчва съпстващо приложение на неларабин в комбинация с аденозин дезаминазни инхибитори като пентостатин. Съпстващото приложение може да намали ефикасността на неларабин и/или да промени профила на нежеланите събития на едното и/или другото активно вещество.

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Контрацепция при мъже и жени

И двамата сексуално активни партньори (мъжът и жената) трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с неларабин. Мъжете с партньорки, които са бременни или могат да забременеят, трябва да използват презервативи по време на лечението с неларабин и най-малко три месеца след прекъсване на лечението.

##### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на неларабин при бременни жени.

Проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен, но все пак, е възможно, експозицията, по време на бременност, да доведе до аномалии и малформации на фетуса.

Неларабин не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако пациентка забременее по време на лечение с неларабин, тя трябва да бъде информирана за възможния риск за фетуса.

##### Кърмене

Не е известно дали неларабин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не може да се изключи риск за новороденото/кърмачето. Кърменето трябва да се преустанови по време на лечение с Atriance.

##### Фертилитет

Ефектът на неларабин върху фертилитета при хора не е установен. Въз основа на фармакологичното действие на съединението, са възможни нежелани ефекти върху фертилитета. Ако е подходящо, с пациентите трябва да се обсъди семейно планиране.

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Atriance повлиява в значителна степен способността за шофиране и работа с машини.

Възможно е да се появи сънливост по време на лечение с неларабин и няколко дни след това. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че сънливостта може да повлияе извършването на специализирани дейности като шофиране.

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност от основни клинични проучвания при препоръчителните дози неларабин при възрастни (1 500 mg/m<sup>2</sup>) и деца (650 mg/m<sup>2</sup>) се основава на данни от 103 възрастни и съответно 84 педиатрични пациенти. Най-често срещаните нежелани събития са били умора, стомашно-чревни нарушения, хематологични нарушения, респираторни нарушения, нарушения на нервната система (сънливост, периферни неврологични нарушения [сензорни и моторни], замаяност, хипоестезия, парестезия, главоболие) и пирексия. Дозолимитиращата токсичност, свързана с лечението с неларабин е невротоксичността (вж.

точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Използвана е следната класификация по честота: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Нежелани реакции	Възрастни (1 500 mg/m <sup>2</sup> ) N=103	Деца (650 mg/m <sup>2</sup> ) N=84
<b>Инфекции и инфестации</b>		
Инфекция (включително, но не ограничаваща се до: сепсис, бактериемия, пневмония, гъбична инфекция)	Много чести: 40 (39%)	Много чести: 13 (15%)
<b>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</b>		
Синдром на туморен лизис (вж. също данните от програма с милосърдна цел и не-основни проучвания)	Чести: 1 (1%)	Не е приложимо
<b>Нарушения на кръвта и лимфната система</b>		
Фебрилна неутропения	Много чести: 12 (12%)	Чести: 1 (1%)
Неутропения	Много чести: 83 (81%)	Много чести: 79 (94%)
Левкопения	Чести: 3 (3%)	Много чести: 32 (38%)
Тромбоцитопения	Много чести: 89 (86%)	Много чести: 74 (88%)
Анемия	Много чести: 102 (99%)	Много чести: 80 (95%)
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>		
Хипогликемия	Не е приложимо	Чести: 5 (6%)
Хипокалциемия	Чести: 3 (3%)	Чести: 7 (8%)
Хипомагниемия	Чести: 4 (4%)	Чести: 5 (6%)
Хипокалиемия	Чести: 4 (4%)	Много чести: 9 (11%)
Анорексия	Чести: 9 (9%)	Не е приложимо
<b>Психични нарушения</b>		
Състояние на обърканост	Чести: 8 (8%)	Чести: 2 (2%)

<b>Нарушения на нервната система</b>		
Припадъци (включително конвулсии, grand mal гърчове, статус епилептикус)	Чести: 1 (1%)	Чести: 5 (6%)
Амнезия	Чести: 3 (3%)	Не е приложимо
Сънливост	Много чести: 24 (23%)	Чести: 6 (7%)
Периферни неврологични нарушения (сензорни и моторни)	Много чести: 22 (21%)	Много чести: 10 (12%)
Хипестезия	Много чести: 18 (17%)	Чести: 5 (6%)
Парестезия	Много чести: 15 (15%)	Чести: 3 (4%)
Атаксия	Чести: 9 (9%)	Чести: 2 (2%)
Нарушения на равновесието	Чести: 2 (2%)	Не е приложимо
Тремор	Чести: 5 (5%)	Чести: 3 (4%)
Замайване	Много чести: 22 (21%)	Не е приложимо
Главоболие	Много чести: 15 (15%)	Много чести: 14 (17%)
Дисгеузия	Чести: 3 (3%)	Не е приложимо
<b>Нарушения на очите</b>		
Замъглено зрение	Чести: 4 (4%)	Не е приложимо
<b>Съдови нарушения</b>		
Хипотония	Чести: 8 (8%)	Не е приложимо
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>		
Плеврален излив	Чести: 10 (10%)	Не е приложимо
Хрипове	Чести: 5 (5%)	Не е приложимо
Диспнея	Много чести: 21 (20%)	Не е приложимо
Кашлица	Много чести: 26 (25%)	Не е приложимо
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>		
Диария	Много чести: 23 (22%)	Чести: 2 (2%)
Стоматит	Чести: 8 (8%)	Чести: 1 (1%)
Повръщане	Много чести: 23 (22%)	Чести: 8 (10%)
Коремна болка	Чести: 9 (9%)	Не е приложимо
Запек	Много чести: 22 (21%)	Чести: 1 (1%)
Гадене	Много чести: 42 (41%)	Чести: 2 (2%)
<b>Хепатобилиарни нарушения</b>		
Хипербилирубинемия	Чести: 3 (3%)	Чести: 8 (10%)
Повишаване на трансаминазите	Не е приложимо	Много чести: 10 (12%)
Повишаване на аспартат аминотрансферазата	Чести: 6 (6%)	Не е приложимо

<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>		
Мускулна слабост	Чести: 8 (8%)	Не е приложимо
Миалгия	Много чести: 13 (13%)	Не е приложимо
Артралгия	Чести: 9 (9%)	Чести: 1 (1%)
Болка в гърба	Чести: 8 (8%)	Не е приложимо
Болка в крайниците	Чести: 7 (7%)	Чести: 2 (2%)
Рабдомиолиза, повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта (вж. „Постмаркетингови данни“)	Редки: не е приложимо	Редки: не е приложимо
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>		
Повишаване на креатинина в кръвта	Чести: 2 (2%)	Чести: 5 (6%)
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>		
Оток	Много чести: 11 (11%)	Не е приложимо
Смущения в походката	Чести: 6 (6%)	Не е приложимо
Периферен оток	Много чести: 15 (15%)	Не е приложимо
Пирексия	Много чести: 24 (23%)	Чести: 2 (2%)
Болка	Много чести: 11 (11%)	Не е приложимо
Умора	Много чести: 51 (50%)	Чести: 1 (1%)
Астенция	Много чести: 18 (17%)	Чести: 5 (6%)

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### Инфекции и инфестации

Има единично допълнително съобщение, за доказана чрез биопсия прогресивна, мултифокална левкоенцефалопатия, при възрастната популация.

При пациенти на лечение с неларабин има съобщения за опортюнистични инфекции, понякога с летален изход.

##### Нарушения на нервната система

Има съобщения за събития, свързани с демиелинизация и прогресиращи периферни невропатии, подобни на синдрома на Guillain-Barré.

Двама педиатрични пациенти са имали неврологични събития с летален изход.

#### Данни от NCI проучвания/програма с милосърдна цел и проучвания фаза I

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани в основните клинични проучвания, има също и данни от проучвания с неларабин при 875 пациенти от NCI проучвания/програма с милосърдна цел (694 пациенти) и проучвания Фаза I (181 пациенти). Наблюдавани са следните допълнителни нежелани реакции:

##### Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Синдром на туморен лизис – 7 случая (вж. точки 4.2 и 4.4)

#### Постмаркетингови данни

Рабдомиолиза и повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта са установени в периода на използване след разрешаване за употреба на неларабин. Това включва спонтанни съобщения, както и сериозни нежелани реакции от текущите проучвания.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения



продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране.

В клиничните проучвания неларабин е прилаган в доза до 75 mg/kg (приблизително 2 250 mg/m<sup>2</sup>) дневно за 5 дни на педиатричен пациент, в доза до 60 mg/kg (приблизително 2 400 mg/m<sup>2</sup>) дневно за 5 дни на 5 възрастни пациенти и в доза до 2 900 mg/m<sup>2</sup> на още двама възрастни пациенти в ден 1, 3 и 5.

### Симптоми и признаци

Предозирането с неларабин може да доведе до тежка невротоксичност (възможни са парализа, кома), миелосупресия и потенциална смърт. В доза от 2 200 mg/m<sup>2</sup>, прилагана в дни 1, 3 и 5 на всеки 21 дни, двама пациенти са развили значима, прогресираща сензорна невропатия степен 3. MRI оценките на двамата пациенти показват находки, съответстващи на демиелинизационен процес в шийния дял на гръбначния стълб.

### Лечение

Няма известен антидот при предозиране с неларабин. Трябва да се осигури поддържаща терапия в съответствие с добрата клинична практика.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антимерболити, пуринови аналози, АТС код: L01B B 07

Неларабин е предлекарство на дезоксигуанозиновия аналог ага-G. Неларабин се деметилира бързо от аденозин дезаминаза (ADA) до ага-G и след това вътреклетъчно се фосфорилира от дезоксигуанозин киназа и дезоксицитидин киназа до неговия 5'-монофосфатен метаболит. Монофосфатният метаболит впоследствие се превръща в активната 5'-трифосфатна форма, ага-GTP. Кумулирането на ага-GTP в левкемичните бласти дава предимство при включването на ага-GTP в дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), водещо до инхибиране на ДНК синтеза. Това води до клетъчна смърт. За цитотоксичните ефекти на неларабин могат да допринесат и други механизми. *In vitro*, Т-клетките са по-чувствителни към цитотоксичните ефекти на неларабин от В-клетките.

### Клинична ефикасност и данни

#### Клинично проучване при възрастни с рецидивирала или рефрактерна T-ALL и T-LBL

В отворено клинично проучване, проведено от Cancer and Leukaemia Group B и Southwest Oncology Group, са били оценени безопасността и ефикасността на неларабин при 39 възрастни с Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (Т-ALL) или лимфобластен лимфом (Т-LBL). Двадесет и осем от 39-те възрастни, на възраст от 16 до 65 години (средно 34 години) са имали рецидив или не са се повлияли от най-малко две предшестващи индукционни схеми. Неларабин в доза 1 500 mg/m<sup>2</sup>/ден е бил приложен интравенозно в продължение на два часа в дни 1, 3 и 5 от 21 дневен цикъл. Пет от 28 пациенти (18%) [95% CI: 6%—37%], лекувани с неларабин, са постигнали пълно повлияване (брой бласти в костния мозък ≤ 5%, липса на други прояви на заболяването и пълно възстановяване на броя клетки в периферна кръв). Общо 6 пациенти

(21%) [95% CI: 8%–41%] са постигнали пълно повлияване със или без хематологично възстановяване. Времето за пълно повлияване и в двете класификации на повлияването е било в границите от 2,9 до 11,7 седмици. Продължителността на повлияване и в двете класификации на повлияването (n = 5) е била между 15 и 195+ седмици. Медианата на обща преживяемост е била 20,6 седмици [95% CI: 10,4–36,4]. Преживяемост една година е била 29% [95% CI: 12%–45%].

#### Педиатрично клинично проучване при рецидивирала или рефрактерна T-ALL и T-LBL

В отворено, многоцентрово проучване, проведено от Childrens Oncology Group, неларабин е бил прилаган интравенозно в продължение на 1 час за 5 дни при 151 пациенти  $\leq$  21 годишна възраст, 149 от които са имали рецидив или рефрактерна Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (T-ALL) или Т-клетъчен лимфобластен лимфом (T-LBL). Осемдесет и четири (84) пациенти, от които 39 са получили две или повече предшествващи индукционни схеми, а 31 са получили една предшествваща индукционна схема, са лекувани с 650 mg/m<sup>2</sup>/ден неларабин, приложен интравенозно в продължение на 1 час дневно за 5 последователни дни с повторение на всеки 21 дни.

От 39-мата пациенти, които са получили две или повече предшествващи индукционни схеми, 5 (13%) [95% CI: 4%–27%] са постигнали пълно повлияване (брой бласти в костния мозък  $\leq$  5%, липса на други прояви на заболяването и пълно възстановяване на броя клетки в периферна кръв), а 9 (23%) [95% CI: 11%–39%] са постигнали пълно повлияване със или без пълно хематологично възстановяване. Продължителността на повлияване в двете класификации на повлияването е била между 4,7 и 36,4 седмици и медианата на обща преживяемост е била 13,1 седмици [95% CI: 8,7–17,4] и преживяемост една година е била 14% [95% CI: 3%–26%].

Тринадесет (42%) от 31 пациенти, лекувани с една предшествваща индукционна схема, са постигнали пълно повлияване като цяло. Девет от тези 31 пациенти не са се повлияли от предишна индукция (рефрактерни пациенти). Четирима (44%) от деветте рефрактерни пациенти са получили пълно повлияване от неларабин.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този лекарствен продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация и тази КХП съответно ще се актуализира.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Неларабин е предлекарство на дезоксигуанозиновия аналог ага-G. Неларабин се деметилира бързо от аденозин дезаминаза (ADA) до ага-G и след това вътреклетъчно се фосфорилира от дезоксигуанозин киназа и дезоксицитидин киназа до неговия 5'-монофосфатен метаболит. Монофосфатният метаболит впоследствие се превръща в активния 5'-трифосфат, ага-GTP. Кумулирането на ага-GTP в левкемичните бласти дава предимство при включването на ага-GTP в дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), водещо до инхибиране на ДНК синтеза. Това води до клетъчна смърт. За цитотоксичните ефекти на неларабин могат да допринесат и други механизми. *In vitro*, Т-клетките са по-чувствителни към цитотоксичните ефекти на неларабин от В-клетките.

При кръстосан анализ на данни от четири Фаза I проучвания, е била определена фармакокинетиката на неларабин и ага-G при пациенти на възраст под 18 години и възрастни пациенти с рефрактерна левкемия или лимфом.

### Абсорбция

#### Възрастни

Стойност на C<sub>max</sub> на ага-G в плазмата обикновено се достига в края на инфузията на неларабин

и обикновено е по-висока от стойността на  $C_{\max}$  на неларабин, което предполага бърза и екстензивна конверсия на неларабин в ага-G. След инфузия на  $1\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2$  неларабин в продължение на два часа при възрастни пациенти, средната (%CV) стойност на  $C_{\max}$  и на  $AUC_{\text{inf}}$  на неларабин в плазмата са били съответно  $13,9\ \mu\text{M}$  (81%) и  $13,5\ \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (56%). Средната стойност на  $C_{\max}$  и на  $AUC_{\text{inf}}$  на ага-G в плазмата са били съответно  $115\ \mu\text{M}$  (16%) и  $571\ \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (30%).

Интрацелуларната  $C_{\max}$  на ага-GTP се достига между 3 и 25 часа в ден 1. Средната (%CV) интрацелуларна стойност на  $C_{\max}$  и на AUC на ага-GTP при тази доза са били  $95,6\ \mu\text{M}$  (139%) и  $2\ 214\ \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (263%).

#### Педиатрични пациенти

След инфузия от 400 или  $650\ \text{mg}/\text{m}^2$  неларабин в продължение на един час при 6 педиатрични пациенти, средната (%CV) стойност на  $C_{\max}$  на неларабин и на  $AUC_{\text{inf}}$  в плазмата, коригирани за доза  $650\ \text{mg}/\text{m}^2$  са били съответно  $45,0\ \mu\text{M}$  (40%) и  $38,0\ \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (39%). Средната стойност на  $C_{\max}$  и на  $AUC_{\text{inf}}$  на ага-G в плазмата са били съответно  $60,1\ \mu\text{M}$  (17%) и  $212\ \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (18%).

#### Разпределение

Според комбинирани фармакокинетични данни от проучвания във Фаза I на неларабин в дози от 104 до  $2\ 900\ \text{mg}/\text{m}^2$ , неларабин и ага-G се разпределят екстензивно в целия организъм. Специално при неларабин средните (%CV)  $V_{\text{SS}}$  стойности са били съответно  $115\ \text{l}/\text{m}^2$  (159%) и  $89,4\ \text{l}/\text{m}^2$  (278%) при възрастни и при педиатрични пациенти. При ага-G средните  $V_{\text{SS}}/F$  стойности са били съответно  $44,8\ \text{l}/\text{m}^2$  (32%) и  $32,1\ \text{l}/\text{m}^2$  (25%) при възрастни и при педиатрични пациенти.

Неларабин и ага-G не се свързват в значителна степен с човешките плазмени протеини (по-малко от 25%) *in vitro* и свързването не зависи от концентрации на неларабин или ага-G до  $600\ \mu\text{M}$ .

Не е наблюдавано кумулиране на неларабин или ага-G в плазмата след приложение на неларабин ежедневно или по схема 1, 3, 5 ден.

След приложението на неларабин, интрацелуларната концентрация на ага-GTP в левкемичните бласти е била измерима за продължителен период. Интрацелуларният ага-GTP кумулира при многократно приложение на неларабин. При схема 1, 3 и 5 ден, стойностите на  $C_{\max}$  и на  $AUC_{(0-t)}$  в ден 3 са били съответно приблизително 50% и 30% по-големи от стойностите на  $C_{\max}$  и на  $AUC_{(0-t)}$  в ден 1.

#### Биотрансформация

Основният път на метаболизъм на неларабин е O-деметиране от аденозин дезаминаза, при което се образува ага-G, който претърпява хидролиза и се образува гуанин. Освен това, известно количество неларабин се хидролизира и образува метилгуанин, който претърпява O-деметиране и образува гуанин. Гуанинът претърпява N-дезаминиране и образува ксантин, който впоследствие се окислява до получаване на пикочна киселина.

#### Елиминиране

Неларабин и ага-G се елиминират бързо от плазмата с полуживот приблизително 30 минути и съответно 3 часа. Тези данни са доказани при пациенти с рефрактерна левкемия или лимфом, приемали доза от  $1\ 500\ \text{mg}/\text{m}^2$  неларабин (възрастни) или  $650\ \text{mg}/\text{m}^2$  (деца).

Комбинираните Фаза 1 фармакокинетични данни при неларабин в дози от 104 до  $2\ 900\ \text{mg}/\text{m}^2$  показват, че средните (%CV) стойности на клирънса (Cl) на неларабин са съответно  $138\ \text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (104%) и  $125\ \text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (214%) при възрастни и педиатрични пациенти в ден 1 ( $n = 65$  възрастни,  $n = 21$  педиатрични пациенти). Привидният клирънс на ага-G (Cl/F) е сравним между двете

групи (9,5 l/h/m<sup>2</sup> (35%) при възрастни пациенти и 10,8 l/h/m<sup>2</sup> (36%) при педиатрични пациенти) в ден 1.

Неларабин и ага-G се елиминират частично през бъбреците. При 28 възрастни пациенти, 24 часа след инфузията на неларабин в ден 1, средната екскреция на неларабин и ага-G в урината е била съответно 5,3% и 23,2% от приложената доза. Бъбречният клирънс е достигнал средно 9,0 l/h/m<sup>2</sup> (151%) за неларабин и 2,6 l/h/m<sup>2</sup> (83%) за ага-G при 21 възрастни пациенти.

Поради това, че времето на преминаване на интрацелуларния ага-GTP е било удължено, неговият елиминационен полуживот не може да се отчете точно.

#### Педиатрична популация

Има ограничени клинични фармакологични данни при пациенти под 4 годишна възраст.

Комбинираните Фаза 1 фармакокинетични данни за дози неларабин от 104 до 2 900 mg/m<sup>2</sup> показват, че стойностите на клирънса (Cl) и V<sub>ss</sub> за неларабин и ага-G са сравними в двете групи. В другите раздели се дават повече данни по отношение на фармакокинетиката на неларабин и ага-G при педиатричната популация.

#### Пол

Полът не повлиява плазмената фармакокинетика на неларабин или ага-G. Стойностите на интрацелуларната C<sub>max</sub> и AUC<sub>(0-t)</sub> за ага-GTP при еднакви дозови нива са били средно 2- до 3-пъти по-високи при възрастни пациенти от женски пол в сравнение с възрастни пациенти от мъжки пол.

#### Раса

Влиянието на расата върху фармакокинетиката на неларабин и ага-G не е специално проучвано. Във фармакокинетичен/фармакодинамичен кръстосан анализ, расата не е имала явен ефект върху фармакокинетиката на неларабин, ага-G или интрацелуларния ага-GTP.

#### Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на неларабин и ага-G не са специално проучвани при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа. Неларабин се екскретира през бъбреците в малка степен (5 до 10% от приложената доза). Ага-G се екскретира през бъбреците в по-голяма степен (20 до 30% от приложената доза неларабин). При клинични проучвания възрастни и деца са категоризирани в три групи според бъбречното увреждане: нормална бъбречна функция с Cl<sub>cr</sub> по-висок от 80 ml/min (n = 56), леко бъбречно увреждане с Cl<sub>cr</sub> равен на 50 до 80 ml/min (n = 12) и умерено бъбречно увреждане с Cl<sub>cr</sub> по-нисък от 50 ml/min (n = 2). Средният привиден клирънс (Cl/F) на ага-G е бил около 7% по-нисък при пациенти с леко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). Няма данни, които позволяват да се направят препоръки за дозиране при пациенти с Cl<sub>cr</sub> по-нисък от 50 ml/min.

#### Пациенти в старческа възраст

Възрастта не влияе върху фармакокинетиката на неларабин или ага-G. Намалената бъбречна функция, която се среща по-често при пациенти в старческа възраст, може да понижи клирънса на ага-G (вж. точка 4.2).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са били наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на клиничните нива на експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба са следните: неларабин е предизвикал

хистопатологични промени на централната нервна система (вакуолизация на бялото вещество и дегеративни промени в главния мозък, малкия мозък и гръбначния мозък) при маймуни след ежедневно лечение с неларабин за 23 дни при експозиция под терапевтичната експозиция при хора. *In vitro* неларабин показва цитотоксичност върху моноцити и макрофаги.

#### Канцерогенност

Не са провеждани изследвания за канцерогенност на неларабин.

#### Мутагенност

Неларабин е бил мутагеноен при L5178Y/TK лимфомни клетки на мишки със и без метаболитно активиране.

#### Репродуктивна токсичност

Когато е приложен в дози приблизително 24% от дозата за възрастни при хора, на база  $\text{mg}/\text{m}^2$ , в периода на органогенеза, неларабин е предизвикал увеличаване на честотата на фетални малформации, аномалии и вариации при зайци в сравнение с контролите. Вълча паст е наблюдавана при зайци, при които е прилагана доза около 2-пъти по-голяма от дозата за възрастни при хора, липсващи палци при зайци, при които е прилагана доза около 79% от дозата за възрастни при хора, докато липса на жлъчен мехур, допълнителни белодробни дялове, срастнали или допълнителни ребрено-стернални сегменти и забавена осификация са наблюдавани при всички дозировки. Приложението при зайци на доза около 2-пъти по-голяма от дозата за възрастни при хора е довело до увеличаване на телесното тегло на майката и до намаляване телесното тегло на фетусите.

#### Фертилитет

Не са провеждани проучвания при животни за оценка на влиянието на неларабин върху фертилитета. Все пак не са наблюдавани нежелани промени в тестисите и яйчниците на маймуни, при които неларабин е прилаган интравенозно в дози до около 32% от дозата за възрастни при хора на база  $\text{mg}/\text{m}^2$  за 30 последователни дни.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Натриев хлорид  
Вода за инжекции  
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)  
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

3 години

След отваряне на флакона Atriance е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте

точка 6.3.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Флакон от прозрачно стъкло (Тип I) със запушалка от бромобутилова гума и алуминиева обкатка с червена отчупваща се капачка.

Всеки флакон съдържа 50 ml разтвор. Atriance се доставя в опаковки от 1 флакон или от 6 флакона.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Трябва да се прилагат стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на цитотоксични антитуморни лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за работа и пренасяне на лекарствения продукт.
- Бременните жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Всички течни отпадъци от приготвянето на неларабин инфузионен разтвор, могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/403/001-002

## **9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 22 август 2007 г.  
Дата на последно подновяване: 16 юни 2017 г.

## **10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

## **B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

### **• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

### **• План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).



**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешение за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) No 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

<b>Описание</b>	<b>Срок</b>
ПРУ трябва да предоставя ежегодни актуализации за всяка нова информация, свързана с ефикасността и безопасността на продукта при пациенти с Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (Т-ALL) и Т-клетъчен лимфобластен лимфом (Т-LBL), при които няма отговор или се наблюдава рецидив на заболяването след лечение с най-малко две химиотерапевтични схеми.	Ежегодно

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор  
неларабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид. За допълнителна информация вижте листовката.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

6 флакона x 50 ml  
250 mg/50 ml  
1 флакон x 50 ml  
250 mg/50 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ: Цитотоксично средство, специални указания за работа (вижте Листовката за пациента).

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

След отваряне на флакона разтворът е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА****11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/403/001	6 флакона x 50 ml
EU/1/07/403/002	1 флакон x 50 ml

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ****15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор  
неларабин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Помощни вещества: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Инфузионен разтвор

250 mg/50 ml

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
Интравенозно приложение

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

Цитотоксично

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/07/403/001

6 флакона x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 флакон x 50 ml

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партиден №

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

## **Б. ЛИСТОВКА**



## Листовка: информация за пациента

### Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

неларабин (nelarabine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Atriance и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Atriance
3. Как се прилага Atriance
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Atriance
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Atriance и за какво се използва

Atriance съдържа неларабин, който принадлежи към група лекарства, наречени *антинеопластични средства*, използвани в химиотерапията, за да унищожат някои видове ракови клетки.

##### **Atriance се използва за лечение на пациенти с:**

- вид левкемия, наречена Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия. Левкемията причинява необичайно повишаване на броя на белите кръвни клетки. Необичайно висок брой на белите кръвни клетки може да се наблюдава в кръвта и в други части на тялото. Типът левкемия е свързан главно с вида на белите кръвни клетки, които са засегнати. В този случай клетките се наричат лимфобласти.
- вид лимфом, наречен Т-клетъчен лимфобластен лимфом. Този лимфом се причинява от голямо количество лимфобласти, вид бели кръвни клетки.

Ако имате някакви въпроси относно Вашето заболяване, се обърнете към Вашия лекар.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Atriance

##### **Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) не трябва да приемате Atriance**

- ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) сте алергични към неларабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

##### **Предупреждения и предпазни мерки**

При употребата на Atriance са докладвани тежки нежелани реакции от страна на нервната

система. Симптомите могат да бъдат психични (напр. умора) или физикални (напр. конвулсии, мравучкане или изтръпване, слабост и парализа). **Вашият лекар редовно ще проверява за тези симптоми по време на лечението (вижте също точка „Възможни нежелани реакции“).**

Преди да Ви се приложи това лекарство е необходимо също Вашият лекар да знае:

- **ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) имате някакви бъбречни или чернодробни проблеми.** Може да има нужда Вашата доза Atriance да бъде променена.
- **ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) наскоро сте били ваксинирани или планирате да се ваксинирате с жива ваксина (например срещу полиомиелит, варицела, коремен тиф).**
- **ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) имате някакви нарушения на кръвта (например анемия).**

### **Кръвни изследвания по време на лечението**

Вашият лекар ще Ви прави редовно кръвни изследвания по време на лечението, за да проверява дали имате някакви нарушения на кръвта, които да са свързани с употребата на Atriance.

### **Старческа възраст**

Ако сте в старческа възраст, е възможно да сте по-чувствителен към появата на нежелани реакции от страна на нервната система (вижте изброеното по-горе в „Предупреждения и предпази мерки“). Вашият лекар ще проверява редовно за наличието на тези симптоми по време на лечението.

**Уведомете Вашия лекар, ако някое от тези неща се отнася до Вас.**

### **Други лекарства и Atriance**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва и растителни продукти или лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да информирате Вашия лекар, ако започнете да приемате други лекарства докато се лекувате с Atriance.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Atriance не се препоръчва при бременни жени. Atriance може да увреди детето, ако е заченато преди, по време на или скоро след лечението. Препоръчва се да обсъдите с Вашия лекар подходяща контрацепция. Не се опитвайте да забременеете/да зачевате дете докато Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно.

Пациенти от мъжки пол, които искат да заченат дете трябва да попитат лекаря за съвет относно семейно планиране или лечение. Ако настъпи бременност по време на лечение с Atriance, незабавно трябва да съобщите на Вашия лекар.

Не е известно дали Atriance преминава в кърмата. Трябва да спрете кърменето докато приемате Atriance. Попитайте Вашия лекар за съвет преди да започнете да приемате някакви лекарства.

### **Шофиране и работа с машини**

Atriance може да доведе до сънливост по време на или няколко дни след лечение. Ако се чувствате уморени или слаби, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

### **Atriance съдържа натрий**

Това лекарство съдържа 88,51 mg (3,85 mmol) натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) на флакон (50 ml). Това количество е еквивалентно на 4,4% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен.

### 3. Как се прилага Atriance

Дозата на Atriance, която Ви е предписана, се основава на:

- **Вашата телесна повърхност/телесната повърхност на Вашето дете (ако то се лекува)** (която ще бъде изчислена от Вашия лекар въз основа на височина и тегло).
- **резултатите от кръвните тестове**, проведени преди лечението.

**Възрастни и юноши (на възраст 16 или повече години)**

Обичайната доза е 1 500 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност дневно.

Лекарят или медицинската сестра ще Ви приложат дозата Atriance под форма на инфузия (система). Тя обикновено се пуска да тече капка по капка в ръката Ви за период около 2 часа.

**Ще Ви се прилага инфузия (система) веднъж дневно в дни 1, 3 и 5 от лечението.** Схемата на лечение обикновено ще се повтаря на всеки три седмици. Това лечение може да се променя в зависимост от резултатите от Вашите редовни кръвни тестове. Вашият лекар ще прецени колко курса на лечение са необходими.

**Деца и юноши (на възраст 21 или по-малко години)**

Препоръчителната доза е 650 mg/m<sup>2</sup> телесна повърхност дневно.

Лекарят или медицинската сестра ще приложат на Вас/детето Ви (ако то се лекува) подходяща доза Atriance под формата на инфузия (система). Тя обикновено се пуска да тече капка по капка в ръката Ви за период около 1 час.

**Ще Ви се приложи/На детето Ви (ако то се лекува) ще се приложи инфузия (система) веднъж дневно за 5 дни.** Схемата на лечение обикновено ще се повтаря на всеки три седмици. Това лечение може да се променя в зависимост от резултатите от редовните кръвни тестове. Вашият лекар ще прецени колко курса на лечение са необходими.

**Спиране на лечението с Atriance**

Вашият лекар ще прецени кога да се спре лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-голямата част от нежеланите реакции, докладвани за Atriance са наблюдавани при възрастни, деца и юноши. Някои от нежеланите реакции са докладвани по-често при възрастни пациенти. Причината за това не е известна.

Ако се безпокоите за нещо, обсъдете го с Вашия лекар.

**Най-сериозните нежелани реакции**

Те може да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Atriance.

- **Признаци на инфекция.** Atriance може да намали броя на белите кръвни клетки и да понижи устойчивостта Ви към инфекция (включително пневмония). Това може да бъде дори животозастрашаващо. Признаците на една инфекция включват:
  - висока температура
  - тежко влошаване на Вашето общо състояние
  - локални симптоми като възпалено гърло, възпаление на устата или проблеми при

уриниране (например парещо усещане при уриниране, което може да се дължи на пикочна инфекция)

**Уведомете Вашия лекар незабавно**, ако забележите някой от тези признаци. Ще Ви бъде направен кръвен тест, за да се провери дали е понижен броят на белите кръвни клетки.

### Други много чести нежелани реакции

Те може да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Atriance.

- Промени в чувствителността на ръцете или стъпалата, мускулна слабост, проявяваща се в затруднение при ставане от стол или трудности в ходенето (*периферна невропатия*); намалена чувствителност към леко докосване или болка; необичайни усещания като парене, боцкане, усещане за нещо, лезещо по кожата.
- Чувство на обща слабост и умора (*временна анемия*). В някои случаи може да се нуждаете от кръвопреливане.
- Необичайна поява на синини или кръвене, причинени от намаляване на броя на клетките, отговорни за кръвосъсирването. Това може да доведе до тежко кръвене при относително малки наранявания, като малко порязване. Рядко това може да доведе дори до по-тежко кръвене (*хеморагия*). Посъветвайте се с Вашия лекар как да понижите риска от кръвене.
- Чувство на сънливост; главоболие; замайване.
- Задух, затруднено или тежко дишане; кашлица.
- Чувство на стомашно неразположение (*гадене*); повдигане/повръщане; диария; запек
- Мускулна болка.
- Подуване на части от тялото поради натрупване на необичайно количество течност (*оток*).
- Повишена телесна температура (*треска*); уморяемост; чувство на слабост/безсилие.

**Уведомете лекар**, ако някой от тези признаци стане обезпокоителен.

### Чести нежелани реакции

Те може да засегнат **до 1 на 10 пациенти**, лекувани с Atriance:

- Силни, неконтролирани мускулни контракции, често придружавани с безсъзнание, което може да се дължи на епилептичен пристъп (*припадъци*).
- Непохватност и липса на координация, засягащи равновесието, ходенето, движението на крайниците или очите, или говора.
- Несъзнателно ритмично треперене на един или повече крайници (*тремор*).
- Мускулна слабост (възможно свързана с *периферна невропатия* – вижте по-горе), ставна болка, болка в гърба, болка в ръцете и стъпалата, включително чувство на боцкане и изтръпване.
- Понижено кръвно налягане.
- Загуба на тегло и загуба на апетит (*анорексия*); болки в стомаха, болка в устата, язви или възпаление на устата.
- Проблеми с паметта, чувство на обърканост; замъглено зрение; промяна или загуба на вкуса (*дисгеузия*).
- Натрупване на течност около белите дробове, водещо до гръдна болка и затруднение в дишането (*плеврален излив*); хрипове
- Повишено количество билирубин в кръвта, което може да причини пожълтяване на кожата и да предизвика чувство на сънливост.
- Повишаване на нивата на чернодробните ензими в кръвта.
- Повишаване на нивата на креатинин в кръвта (признак за проблеми с бъбреците, което може да доведе до намаляване на честотата на уриниране).
- Освобождаване на съдържанието на туморните клетки (*синдром на туморен разпад*), което може да натовари допълнително Вашия организъм. Началните симптоми включват гадене и повръщане, задух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, летаргия и/или ставен дискомфорт. Ако това настъпи, е по-вероятно да настъпи при приложението на първата доза. Вашият лекар ще вземе необходимите предпазни мерки за да понижи риска за това.
- Понижени нива на някои вещества в кръвта:
  - понижени нива на калций, което може да причини мускулни крампи, коремни

- крампи или спазми
- понижени нива на магнезий, което може да причини мускулна слабост, объркване, резки движения, повишено кръвно налягане, неправилен сърдечен ритъм и намалени рефлексии при тежко понижаване на нивата на магнезия в кръвта.
- понижените нива на калий могат да причинят чувство на слабост
- понижени нива на глюкоза, което може да причини гадене, изпотяване, слабост, прималяване, объркване или халюцинации.

**Уведомете лекар,** ако някой от тези признаци стане обезпокоителен.

### **Редки нежелани реакции**

Те може да засегнат **до 1 на 1 000 пациенти**, лекувани с Atriance

- Сериозно заболяване, което разрушава скелетните мускули, характеризиращо се с наличието на миоглобин (продукт от разпадането на мускулните клетки) в урината (*рабдомиолиза*), повишаване на креатин фосфокиназата в кръвта.

**Уведомете лекар,** ако някой от тези признаци стане обезпокоителен.

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Atriance**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и флакона.

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

След отваряне на флакона Atriance е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Atriance**

- Активно вещество: неларабин. Всеки ml Atriance инфузионен разтвор съдържа 5 mg неларабин. Всеки флакон съдържа 250 mg неларабин.
- Други съставки: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид (вижте точка 2 „Atriance съдържа натрий“).

### **Как изглежда Atriance и какво съдържа опаковката**

Atriance инфузионен разтвор представлява бистър, безцветен разтвор. Той се предлага в прозрачни стъклени флакони с гумена запушалка, запечатани с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа 50 ml.

Atriance се доставя в опаковки от 1 флакон или от 6 флакона.

**Притежател на разрешението за употреба**

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

**Производител**

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

**Novartis Pharma GmbH**

Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Германия

**EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG**

Mondseestrasse 11  
4866 Unterach am Attersee  
Австрия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

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

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Sandoz A/S  
Edvard Thomsens Vej 14  
DK-2300 Kööpenhamn S  
Danmark  
Tel: +45 6395 1000  
[info.sverige@sandoz.com](mailto:info.sverige@sandoz.com)

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.



Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

## **УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ATRIANCE**

### **Съхранение на Atriance инфузионен разтвор**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

След отваряне на флакона Atriance е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

### **Указания за работа и изхвърляне на Atriance**

Трябва да се прилагат стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за работа и пренасяне на лекарствения продукт.
- Бременните жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Всички течни отпадъци от приготвянето на неларабин инфузионен разтвор могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.