ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung enthält 5 mg Nelarabin.

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Nelarabin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Lösung enthält 1,770 mg (77 µmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nelarabin ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) und lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL), deren Erkrankung nicht auf vorangegangene Behandlungen mit mindestens zwei Chemotherapieschemata angesprochen hat oder rezidiviert ist.
Auf Grund der geringen Fallzahlen dieser Erkrankung beruht die Information zum Beleg dieser Indikationen nur auf begrenzten Daten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NEUROLOGISCHE NEBENWIRKUNGEN
Unter der Behandlung mit Nelarabin wurde über schwere neurologische Nebenwirkungen berichtet. Diese Nebenwirkungen schlossen veränderte psychische Zustände, darunter ausgeprägte Somnolenz, Verwirrtheit und Koma, Störungen des zentralen Nervensystems einschließlich Konvulsionen, Ataxie und Status epilepticus und periphere Neuropathien, einschließlich Hypoästhesie, die von einem Taubheitsgefühl und Parästhesien bis zu motorischer Schwäche und Paralyse reichten, mit ein. Es liegen ferner Berichte über mit Demyelinisierung verbundene Nebenwirkungen und aufsteigende periphere Neuropathien ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.8). Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität von Nelarabin. Nicht immer führte das Absetzen von Nelarabin zu einer vollständigen Rückbildung dieser Nebenwirkungen. Daher wird eine engmaschige Überwachung auf neurologische Nebenwirkungen dringend empfohlen; Nelarabin muss beim ersten Anzeichen einer neurologischen Nebenwirkung vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE abgesetzt werden.

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

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

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

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

Ältere Patienten

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

Karzinogenität und Mutagenität

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

Natrium-Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält 88,51 mg (3,85 mmol) Natrium pro Durchstechflasche (50 ml), entsprechend 4,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen müssen während der Behandlung mit Nelarabin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden. Männer mit Partnerinnen, die schwanger sind oder schwanger werden können, müssen während und mindestens drei Monate nach der Behandlung mit Nelarabin Kondome verwenden.

Schwangerschaft

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

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

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

Stillzeit

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

Fertilität

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

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

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

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

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

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

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

Erkrankungen des Nervensystems		
Krampfanfälle (einschließlich Konvulsionen, Grand-Mal-Anfälle, Status epilepticus)	Häufig: 1 (1 %)	Häufig: 5 (6 %)
Amnesie	Häufig: 3 (3 %)	k. A.
Somnolenz	Sehr häufig: 24 (23 %)	Häufig: 6 (7 %)
Periphere neurologische Störungen (sensorisch und motorisch)	Sehr häufig: 22 (21 %)	Sehr häufig: 10 (12 %)
Hypoästhesie,	Sehr häufig: 18 (17 %)	Häufig: 5 (6 %)
Parästhesie	Sehr häufig: 15 (15 %)	Häufig: 3 (4 %)
Ataxie	Häufig: 9 (9 %)	Häufig: 2 (2 %)
Gleichgewichtsstörung	Häufig: 2 (2 %)	k. A.
Tremor	Häufig: 5 (5 %)	Häufig: 3 (4 %)
Schwindel	Sehr häufig: 22 (21 %)	k. A.
Kopfschmerzen	Sehr häufig: 15 (15 %)	Sehr häufig: 14 (17 %)
Geschmacksstörung	Häufig: 3 (3 %)	k. A.
Augenerkrankungen		
Verschwommene Wahrnehmung	Häufig: 4 (4 %)	k. A.
Gefäßerkrankungen		
Hypotonie	Häufig: 8 (8 %)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pleuraerguss	Häufig: 10 (10 %)	k. A.
Giemen	Häufig: 5 (5 %)	k. A.
Dyspnoe	Sehr häufig: 21 (20 %)	k. A.
Husten	Sehr häufig: 26 (25 %)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	Sehr häufig: 23 (22 %)	Häufig: 2 (2 %)
Entzündung der Mundschleimhaut	Häufig: 8 (8 %)	Häufig: 1 (1 %)
Erbrechen	Sehr häufig: 23 (22 %)	Häufig: 8 (10 %)
Bauchschmerzen	Häufig: 9 (9 %)	k. A.
Verstopfung	Sehr häufig: 22 (21 %)	Häufig: 1 (1 %)
Übelkeit	Sehr häufig: 42 (41 %)	Häufig: 2 (2 %)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hyperbilirubinämie	Häufig: 3 (3 %)	Häufig: 8 (10 %)
Erhöhte Transaminasenwerte	k. A.	Sehr häufig: 10 (12 %)
Erhöhte Aspartataminotransferasewerte	Häufig: 6 (6 %)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Muskelschwäche	Häufig: 8 (8 %)	k. A.
Myalgie	Sehr häufig: 13 (13 %)	k. A.
Arthralgie	Häufig: 9 (9 %)	Häufig: 1 (1 %)
Rückenschmerzen	Häufig: 8 (8 %)	k. A.

Gliederschmerzen	Häufig: 7 (7 %)	Häufig: 2 (2 %)
Rhabdomyolyse, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (siehe Daten nach Markteinführung)	Selten: k. A.	Selten: k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Häufig: 2 (2 %)	Häufig: 5 (6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ödem	Sehr häufig: 11 (11 %)	k. A.
Gangstörung	Häufig: 6 (6 %)	k. A.
Peripheres Ödem	Sehr häufig: 15 (15 %)	k. A.
Fieber	Sehr häufig: 24 (23 %)	Häufig: 2 (2 %)
Schmerzen	Sehr häufig: 11 (11 %)	k. A.
Müdigkeit	Sehr häufig: 51 (50 %)	Häufig: 1 (1 %)
Asthenie	Sehr häufig: 18 (17 %)	Häufig: 5 (6 %)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen
Es gab einen einzelnen zusätzlichen Bericht einer durch Biopsie bestätigten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie in der Erwachsenengruppe.
Es gab Berichte mitunter tödlich verlaufender opportunistischer Infektionen bei Patienten unter einer Nelarabin-Therapie.

Erkrankungen des Nervensystems
Es liegen Berichte über mit Demyelinisierung verbundene Nebenwirkungen und aufsteigende periphere Neuropathien ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom vor.
Zwei pädiatrische Patienten erlitten tödlich verlaufende neurologische Ereignisse.

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

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

Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)
Tumor-Lyse-Syndrom – 7 Fälle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

Daten nach Markteinführung

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

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

Anzeichen und Symptome

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

Behandlung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

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

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

Klinische Wirksamkeit und klinische Daten

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

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

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

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

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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

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

Resorption

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

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

Kinder und Jugendliche
Nach Infusion von 400 oder 650 mg/m^2 Nelarabin über eine Stunde bei 6 pädiatrischen Patienten betrugen die mittleren (Variationskoeffizient in %) C_{max}- und AUC_{inf}-Werte von Nelarabin im Plasma, auf 650 mg/m^2 normiert, 45,0 µM (40 %) bzw. 38,0 µM (39 %). Die mittleren C_{max}- und AUC_{inf}-Werte von ara-G im Plasma betrugen 60,1 µM (17 %) bzw. 212 µM.h (18 %).

Verteilung

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

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

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

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

Biotransformation

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

Elimination

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

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

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

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

Kinder und Jugendliche

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

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

Geschlecht

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

Ethnische Zugehörigkeit

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

Nierenfunktionsstörungen

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

Ältere Patienten

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität von Nelarabin wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität

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

Reproduktionstoxizität

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

Fertilität

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

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Durchstechflasche (Typ I) mit einem Bromobutylgummistopfen und einem Aluminiumsiegel mit rotem Schnappdeckel.

Jede Durchstechflasche enthält 50 ml Lösung. Atriance ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche oder mit 6 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

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

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2007
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

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

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

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

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

FAREVA Unterach GmbH
Mondseestraße 11
Unterach am Attersee, 4866,
Österreich

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

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

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

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

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

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

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

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

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

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

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

Beschreibung	**Fällig am**
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen gibt jährlich einen aktualisierten Überblick über alle neuen Informationen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels bei Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) und lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL), deren Erkrankung nicht auf vorangegangene Behandlungen mit mindestens zwei Chemotherapieschemata angesprochen hat oder rezidiviert ist.	Jährlich

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

KARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung
Nelarabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 5 mg Nelarabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

6 x 50 ml Durchstechflaschen
250 mg/50 ml
1 x 50 ml Durchstechflasche
250 mg/50 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

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

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml Durchstechflaschen
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

DURCHSTECHFLASCHENETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung
Nelarabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jeder ml enthält 5 mg Nelarabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

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

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Infusionslösung

250 mg/50 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Intravenöse Anwendung

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

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verw. bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

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

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml Durchstechflaschen
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml Durchstechflasche

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. INFORMATION IN BLINDENSCHRIFT

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

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Atriance 5 mg/ml Infusionslösung

Nelarabin

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

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

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

1. Was ist Atriance und wofür wird es angewendet?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Atriance enthält Natrium
Dieses Arzneimittel enthält 88,51 mg (3,85 mmol) Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche (50 ml). Dies entspricht 4,4 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung.

3. Wie wird Atriance verabreicht?

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

Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahre)
Die übliche Dosis ist 1.500 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag.

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

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

Kinder und Jugendliche (21 Jahre und jünger)
Die empfohlene Dosis beträgt 650 mg/m^2 Körperoberfläche pro Tag.

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

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

Wenn Sie die Anwendung von Atriance abbrechen
Ihr Arzt wird darüber entscheiden, wann die Behandlung beendet wird.

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

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

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

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

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

Schwerwiegendste Nebenwirkungen

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

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

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

Andere sehr häufige Nebenwirkungen

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

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

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

Häufige Nebenwirkungen

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

- Heftige, unkontrollierbare Muskelkontraktionen, häufig begleitet von Ohnmacht, die Folge eines epileptischen Anfalls (*Krampfanfalls*) sein kann.
- Schwerfälligkeit und Koordinationsschwäche mit Auswirkungen auf Gleichgewicht, Gehen, Bewegungen der Gliedmaßen oder der Augen sowie auf die Sprache.
- Unbeabsichtigtes rhythmisches Zittern eines oder mehrerer Gliedmaßen (*Tremor*).
- Muskelschwäche (möglicherweise von *peripherer Neuropathie* begleitet - siehe oben), Gelenkschmerzen, Rückenschmerzen; Schmerzen in Händen und Füßen mit Empfindungsstörungen („Nadelstiche“) und Taubheitsgefühl.
- Niedriger Blutdruck.
- Gewichtsverlust und Appetitlosigkeit (*Anorexie*); Magenschmerzen; wunde Stellen im Mund, Geschwüre im Mund oder Entzündungen.
- Gedächtnisschwäche, Gefühl der Orientierungslosigkeit; verschwommene Wahrnehmung; Veränderung oder Verlust des Geschmackssinns (*Dysgeusie*).
- Flüssigkeitsansammlung im Lungenbereich, die zu Brustschmerzen und Atembeschwerden führen kann (*Pleuraerguss*); Keuchen.
- Erhöhte Mengen an Bilirubin in Ihrem Blut, die zu einer Gelbfärbung der Haut führen und Sie träge machen können.
- Erhöhte Blutspiegel von Leberenzymen.

- Erhöhte Kreatinin-Blutspiegel (ein Anzeichen für Nierenprobleme, die zu weniger häufigem Wasserlassen führen können).
- Freisetzung des Inhalts von Tumorzellen (Tumorlyse-Syndrom), wodurch Ihr Körper zusätzlich belastet werden kann. Anfängliche Symptome können Übelkeit und Erbrechen, Kurzatmigkeit, unregelmäßiger Herzschlag, Trübung des Urins, Trägheit und/oder Gelenkbeschwerden einschließen. Sollte dies eintreten, dann am ehesten nach der ersten Dosis. Ihr Arzt wird angemessene Vorsichtsmaßnahmen treffen, um derartige Risiken zu verringern.
- Niedrige Blutspiegel von einigen Stoffen:
  - niedrige Kalziumspiegel, die Muskelkrämpfe, Bauchkrämpfe oder Spasmen verursachen können.
  - niedrige Magnesiumspiegel, die Muskelschwäche, Verwirrtheit, ruckartige Bewegungen, Bluthochdruck, unregelmäßigen Herzschlag und verringerte Reflexe bei stark erniedrigten Magnesiumspiegeln im Blut verursachen können.
  - niedrige Kaliumwerte, die ein Schwächegefühl verursachen können.
  - niedrige Blutzuckerspiegel, die Übelkeit, Schwitzen, Schwäche, Mattigkeit, Verwirrtheit oder Wahnvorstellungen verursachen können.

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

Seltene Nebenwirkungen

Diese können **bis zu 1 von 1.000 Behandelten** mit Atriance betreffen:
- Ernsthafte Erkrankung, die die Skelettmuskeln zerstört und durch die Anwesenheit von Myoglobin (einem Zerfallsprodukt von Muskelzellen) im Urin gekennzeichnet ist *(Rhabdomyolyse)*, Anstieg der Kreatininphosphokinase im Blut.

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

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

5. Wie ist Atriance aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

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

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

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

Wie Atriance aussieht und Inhalt der Packung
Die Atriance Infusionslösung ist eine klare, farblose Lösung. Sie ist in durchsichtigen Durchstechflaschen aus Glas mit Gummistopfen, versiegelt mit einem Aluminiumverschluss, erhältlich.

Jede Durchstechflasche enthält 50 ml.

Atriance ist in Packungen mit 1 Durchstechflasche oder 6 Durchstechflaschen erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slowenien

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Deutschland

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

FAREVA Unterach GmbH
Mondseestraße 11
Unterach am Attersee, 4866,
Österreich

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

België/Belgique/Belgien
Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

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

Česká republika
Sandoz s.r.o.
Tel: +420 234 142 222

Lietuva
Sandoz Pharmaceuticals d.d, filialas
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg
Sandoz nv/sa
Tél/Tel.: +32 2 722 97 97

Magyarország
Sandoz Hungária Kft.
Tel: +36 1 430 2890

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

Deutschland
Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti
Sandoz d.d. Eesti filiaal
Tel: +372 6652400

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
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

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

Malta
Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +35699644126

Nederland
Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 29
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

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

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

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

Portugal
Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 211 964 000

România
Sandoz Pharmaceuticals SRL
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

Ísland
Sandoz A/S
Sími: +45 63 95 10 00

Italia
Sandoz S.p.A.
Tel: +39 02 812 806 96

Κύπρος
SANDOZ HELLAS ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
(Ελλάδα)
Τηλ: +30 216 600 5000

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
Puh/Tel: + 358 10 6133 400

Sverige
Sandoz A/S
Tel: +45 63 95 10 00

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

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

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

HINWEISE FÜR DIE AUFBEWAHRUNG UND BESEITIGUNG VON ATRIANCE

Aufbewahrung der Atriance Infusionslösung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Hinweise für die Handhabung und Entsorgung von Atriance

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

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