

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**  
**ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Atriance 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 5 mg nelarabine.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg nelarabine.

### Έκδοχο με γνωστή δράση

Κάθε ml διαλύματος περιέχει 1,770 mg (77 micromols) νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Διάλυμα για έγχυση.

Διαυγές, άχρωμο διάλυμα.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το nelarabine ενδείκνυται για τη θεραπεία ασθενών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T κυττάρων (T-ALL) και λεμφοβλαστικό λέμφωμα T κυττάρων (T-LBL) των οποίων η νόσος δεν παρουσίασε ανταπόκριση ή έχει παρουσιάσει υποτροπή ύστερα από θεραπεία με δύο τουλάχιστον σχήματα χημειοθεραπείας.

Δεδομένων των μικρών πληθυσμών ασθενών όσον αφορά τις νόσους αυτές, οι πληροφορίες για την υποστήριξη αυτών των ενδείξεων βασίζονται σε περιορισμένα στοιχεία.

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το nelarabine πρέπει να χορηγείται μόνο υπό την επίβλεψη γιατρού με εμπειρία στη χρήση κυτταροτοξικών παραγόντων.

### Δοσολογία

Ο αριθμός των κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένων των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται σε τακτική βάση (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

### Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)

Η συνιστώμενη δόση nelarabine για τους ενήλικες και τους εφήβους ηλικίας 16 ετών και άνω είναι 1.500 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα δύο ωρών τις ημέρες 1, 3 και 5, με επανάληψη κάθε 21 ημέρες.

#### Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 21 ετών και κάτω)

Η συνιστώμενη δόση nelarabine για παιδιά και εφήβους (ηλικίας 21 ετών και κάτω) είναι 650 mg/m<sup>2</sup>, χορηγούμενη ενδοφλεβίως σε διάστημα μίας ώρας ημερησίως για 5 συνεχόμενες ημέρες, με επανάληψη κάθε 21 ημέρες.

Σε κλινικές μελέτες, έχουν χρησιμοποιηθεί οι δόσεις των 650 mg/m<sup>2</sup> και 1.500 mg/m<sup>2</sup> σε ασθενείς ηλικίας 16 έως 21 ετών. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια ήταν παρόμοιες και με τα δύο σχήματα. Ο γιατρός που συνταγογραφεί την αγωγή θα πρέπει να εξετάσει ποιο θεραπευτικό σχήμα είναι κατάλληλο για τη θεραπεία ασθενών αυτής της ηλικιακής ομάδας.

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά φαρμακολογικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2).

#### Τροποποίηση δόσης

Η χορήγηση του nelarabine θα πρέπει να διακόπτεται με τα πρώτα σημεία νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 2 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI). Η καθυστέρηση των επόμενων δόσεων είναι μια επιλογή για άλλες τοξικότητες, συμπεριλαμβανομένης της αιματολογικής τοξικότητας.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Ο αριθμός των ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω που έχουν υποβληθεί σε θεραπεία με nelarabine δεν επαρκεί για να καθοριστεί κατά πόσον οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους ασθενείς μικρότερης ηλικίας (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2).

##### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Το nelarabine δεν έχει μελετηθεί σε άτομα με νεφρική δυσλειτουργία. Το nelarabine και το 9-β-D-arabino-furanosyl-guanine (ara-G) απεκκρίνονται μερικώς από τους νεφρούς (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να υποστηρίζουν συστάσεις για ρύθμιση της δόσης σε ασθενείς με κάθαρση κρεατινίνης CL<sub>cr</sub> μικρότερη από 50 ml/min. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για τοξικότητες όταν υποβάλλονται σε θεραπεία με nelarabine

##### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Το nelarabine δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία. Οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή.

#### Τρόπος χορήγησης

Το nelarabine προορίζεται αποκλειστικά για ενδοφλέβια χρήση και δεν πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Η κατάλληλη δόση nelarabine πρέπει να μεταφέρεται σε σάκους έγχυσης από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) ή οξικό αιθυλενοβινυλεστέρα (EVA), ή σε γυάλινους περιέκτες και χορηγείται ενδοφλέβια ως δίορη έγχυση σε ενήλικες ασθενείς και ως έγχυση μιας ώρας σε παιδιατρικούς ασθενείς.

### **4.3 Αντενδείξεις**

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1

#### 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

##### *ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΕΣ ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ*

Σοβαρές νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με τη χρήση του nelarabine. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες περιελάμβαναν μεταβολή της ψυχικής κατάστασης συμπεριλαμβανομένης σοβαρής υπνηλίας, σύγχυσης και κώματος ανεπιθύμητες ενέργειες από το κεντρικό νευρικό σύστημα συμπεριλαμβανομένων σπασμών αταξία και status epilepticus, και περιφερική νευροπάθεια περιλαμβανομένης της υπαισθησίας που κυμαίνεται από αιμωδία και παραισθησίες έως κινητική αδυναμία και παράλυση. Επίσης έχουν υπάρξει αναφορές που σχετίζονται με απομυελίνωση και ανιούσες περιφερικές νευροπάθειες που εμφανίζουν εικόνα όμοια με του Συνδρόμου Guillain-Barré (βλ. παράγραφο 4.8).

Η νευροτοξικότητα είναι η τοξικότητα που θέτει περιορισμούς στη δόση του nelarabine. Δεν σημειώθηκε σε όλες τις περιπτώσεις πλήρης ύφεση των ανεπιθύμητων ενεργειών αυτών μετά τη διακοπή του nelarabine. Επομένως, συνιστάται προσεκτική παρακολούθηση για νευρολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες και η χορήγηση του nelarabine πρέπει να διακόπτεται αμέσως μόλις εμφανιστούν τα πρώτα σημεία νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών Βαθμού 2 ή μεγαλύτερου σύμφωνα με τα Συνήθη Κριτήρια Τοξικότητας του NCI.

Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί ή υποβάλλονται παράλληλα σε ενδορραχιαία χημειοθεραπεία ή έχουν υποβληθεί στο παρελθόν σε κρανιο-νωτιαία ακτινοβολήση πιθανώς διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εκδήλωσης νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών (βλέπε παράγραφο 4.2 - τροποποίηση της δόσης) και επομένως η ταυτόχρονη ενδορραχιαία χημειοθεραπεία και/ή κρανιο-νωτιαία ακτινοβολήση δεν συνιστώνται.

Ο εμβολιασμός με χρήση εμβολίου ζώντων οργανισμών εμπεριέχει τον κίνδυνο να προκληθεί λοίμωξη σε ανοσοκατασταλαμένα άτομα. Επομένως, οι εμβολιασμοί με εμβόλια ζώντων οργανισμών δεν συνιστώνται.

Η θεραπεία με nelarabine έχει σχετιστεί με λευκοπενία, θρομβοπενία, αναιμία και ουδετεροπενία (συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας). Ο αριθμός των κυττάρων του αίματος περιλαμβανομένων των αιμοπεταλίων πρέπει να παρακολουθείται σε τακτική βάση (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.8).

Οι ασθενείς που λαμβάνουν nelarabine συνιστάται να λαμβάνουν ενδοφλεβίως παράγοντες ενυδάτωσης, σύμφωνα με τη συνήθη ιατρική πρακτική για την αντιμετώπιση της υπερουριχαιμίας σε ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για σύνδρομο λύσης του όγκου. Για ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο εμφάνισης υπερουριχαιμίας, θα πρέπει να εξετάζεται η χρήση αλλοπουρινόλης.

##### Ηλικιωμένοι

Οι κλινικές μελέτες του nelarabine δεν περιελάμβαναν επαρκείς αριθμούς ασθενών ηλικίας 65 ετών και άνω ώστε να καθοριστεί εάν οι ασθενείς αυτοί ανταποκρίνονται διαφορετικά από τους νεότερους ασθενείς. Σε μια διερευνητική ανάλυση, η αυξανόμενη ηλικία, ιδίως η ηλικία 65 ετών και άνω, φάνηκε να σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα νευρολογικών ανεπιθύμητων ενεργειών.

##### Καρκινογόνος και μεταλλαξιογόνος δράση

Δεν έχει πραγματοποιηθεί έλεγχος για τυχόν καρκινογόνο δράση του nelarabine. Είναι γνωστό, ωστόσο, ότι το nelarabine έχει γονοτοξική δράση σε κύτταρα θηλαστικών (βλέπε παράγραφο 5.3).

##### Προειδοποίηση για την παρουσία νατρίου

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 88,51 mg (3,85 mmol) νατρίου ανά φιαλίδιο (50 ml), που ισοδυναμεί με 4,4% της συνιστώμενης από τον ΠΟΥ μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου μέσω διατροφής, για έναν ενήλικα.

#### **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Το nelarabine και το ara-G δεν ανέστειλαν σημαντικά τις δράσεις των κύριων ισοενζύμων του ηπατικού κυτοχρώματος P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ή CYP3A4 *in vitro*.

Η συγχορήγηση του nelarabine με αναστολείς της απαμινάσης της αδενοσίνης όπως η πεντοστατίνη, δεν συνιστάται. Η παραπάνω συγχορήγηση μπορεί να μειώσει την αποτελεσματικότητα του nelarabine και/ή να μεταβάλει το φάσμα ανεπιθύμητων ενεργειών οποιασδήποτε από τις δύο δραστικές ουσίες.

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι σεξουαλικά ενεργοί άνδρες και γυναίκες πρέπει αμφότεροι να χρησιμοποιούν αποτελεσματικές μεθόδους αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nelarabine. Οι άνδρες με συντρόφους που είναι έγκυες ή θα μπορούσαν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να χρησιμοποιούν προφυλακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας με nelarabine, καθώς και για διάστημα τουλάχιστον τριών μηνών μετά τη διακοπή της θεραπείας.

##### Κύηση

Δεν υπάρχουν επαρκή ή υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία από τη χρήση του nelarabine σε έγκυες γυναίκες.

Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος, ωστόσο η έκθεση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πιθανό να οδηγήσει σε ανωμαλίες και δυσπλασίες του εμβρύου.

Το nelarabine δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο. Σε περίπτωση που μια γυναίκα μείνει έγκυος στη διάρκεια θεραπείας με nelarabine, θα πρέπει να ενημερωθεί για τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Είναι άγνωστο αν το nelarabine ή οι μεταβολίτες του εκκρίνονται στο μητρικό γάλα στον άνθρωπο. Ο κίνδυνος για το νεογνό / βρέφος δεν μπορεί να αποκλειστεί. Ο θηλασμός πρέπει να διακόπτεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atriance.

##### Γονιμότητα

Η δράση του nelarabine στη γονιμότητα στον άνθρωπο είναι άγνωστη. Βάσει της φαρμακολογικής δράσης της ουσίας, είναι πιθανό να υπάρχουν ανεπιθύμητες επιδράσεις στη γονιμότητα. Θα πρέπει να συζητηθεί με τους ασθενείς ο οικογενειακός προγραμματισμός, όπως αρμόζει.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το Atriance έχει σημαντική επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

Οι ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με nelarabine διατρέχουν τον κίνδυνο να εμφανίσουν υπνηλία κατά τη διάρκεια της θεραπείας ή και για αρκετές ημέρες μετά από αυτήν. Οι ασθενείς θα πρέπει να προσέχουν, διότι η υπνηλία μπορεί να επηρεάσει την απόδοσή τους σε εργασίες που απαιτούν δεξιοσύνη, όπως η οδήγηση.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφαλείας

Το φάσμα ασφαλείας από πιλοτικές κλινικές μελέτες του nelarabine, χορηγούμενου στις συνιστώμενες δόσεις για ενήλικες (1.500 mg/m<sup>2</sup>) και παιδιά (650 mg/m<sup>2</sup>), βασίζεται σε δεδομένα από 103 ενήλικες και 84 παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σημειώθηκαν συχνότερα ήταν κόπωση, διαταραχές του γαστρεντερικού, του αιμοποιητικού, του αναπνευστικού και του νευρικού συστήματος (υπνηλία, περιφερικές νευρολογικές διαταραχές [αισθητηριακές και κινητικές], ζάλη, υπαισθησία, παραισθησία, κεφαλαλγία) και πυρεξία. Η νευροτοξικότητα είναι η σχετιζόμενη με το nelarabine τοξικότητα που θέτει περιορισμούς στη δόση (βλέπε παράγραφο 4.4).

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Για την ταξινόμηση των ανεπιθύμητων ενεργειών ανάλογα με τη συχνότητα τους έχει χρησιμοποιηθεί η ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα)

<b>Ανεπιθύμητες ενέργειες</b>	<b>Ενήλικες (1.500 mg/m<sup>2</sup>) N=103</b>	<b>Παιδιά (650 mg/m<sup>2</sup>) N=84</b>
<b>Λοιμώξεις και παρασιτώσεις</b>		
Λοίμωξη (συμπεριλαμβανομένων, αλλά όχι αποκλειστικά, των εξής: σηψαιμία, βακτηριαίμια, πνευμονία, μυκητιασική λοίμωξη)	Πολύ συχνές: 40 (39%)	Πολύ συχνές: 13 (15%)
<b>Καλοήγη και κακοήγη νεοπλάσματα και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)</b>		
Σύνδρομο λύσης του όγκου (βλέπε επίσης δεδομένα από πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και μη πιλοτικές μελέτες)	Συχνές: 1 (1%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος</b>		
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Πολύ συχνές: 12 (12%)	Συχνές: 1 (1%)
Ουδετεροπενία	Πολύ συχνές: 83 (81%)	Πολύ συχνές: 79 (94%)
Λευκοπενία	Συχνές: 3 (3%)	Πολύ συχνές: 32 (38%)
Θρομβοπενία	Πολύ συχνές: 89 (86%)	Πολύ συχνές: 74 (88%)
Αναιμία	Πολύ συχνές: 102 (99%)	Πολύ συχνές: 80 (95%)
<b>Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης</b>		
Υπογλυκαιμία	Δεν εφαρμόζεται	Συχνές: 5 (6%)
Υπασβεσταιμία	Συχνές: 3 (3%)	Συχνές: 7 (8%)
Υπομαγνησιαμία	Συχνές: 4 (4%)	Συχνές: 5 (6%)
Υποκαλιαιμία	Συχνές: 4 (4%)	Πολύ συχνές: 9 (11%)
Ανορεξία	Συχνές: 9 (9%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Ψυχιατρικές διαταραχές</b>		
Συγχυτική κατάσταση	Συχνές: 8 (8%)	Συχνές: 2 (2%)

<b>Διαταραχές του νευρικού συστήματος</b>		
Επιληπτικές κρίσεις (συμπεριλαμβανομένων σπασμών, σπασμών γενικευμένης επιληψίας, επιληπτικής κατάστασης)	Συχνές: 1 (1%)	Συχνές: 5 (6%)
Αμνησία	Συχνές: 3 (3%)	Δεν εφαρμόζεται
Υπνηλία	Πολύ συχνές: 24 (23%)	Συχνές: 6 (7%)
Διαταραχές του περιφερικού νευρικού συστήματος (αισθητηριακές και κινητικές)	Πολύ συχνές: 22 (21%)	Πολύ συχνές: 10 (12%)
Υπαισθησία	Πολύ συχνές: 18 (17%)	Συχνές: 5 (6%)
Παραίσθησία	Πολύ συχνές: 15 (15%)	Συχνές: 3 (4%)
Αταξία	Συχνές: 9 (9%)	Συχνές: 2 (2%)
Διαταραχή της ισορροπίας	Συχνές: 2 (2%)	Δεν εφαρμόζεται
Τρόμος	Συχνές: 5 (5%)	Συχνές: 3 (4%)
Ζάλη	Πολύ συχνές: 22 (21%)	Δεν εφαρμόζεται
Κεφαλαλγία	Πολύ συχνές: 15 (15%)	Πολύ συχνές: 14 (17%)
Δυσγευσία	Συχνές: 3 (3%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Οφθαλμικές διαταραχές</b>		
Θαμπή όραση	Συχνές: 4 (4%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Αγγειακές διαταραχές</b>		
Υπόταση	Συχνές: 8 (8%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος του θώρακα και του μεσοθωρακίου</b>		
Πλευριτική συλλογή	Συχνές: 10 (10%)	Δεν εφαρμόζεται
Συριγμός	Συχνές: 5 (5%)	Δεν εφαρμόζεται
Δύσπνοια	Πολύ συχνές: 21 (20%)	Δεν εφαρμόζεται
Βήχας	Πολύ συχνές: 26 (25%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος</b>		
Διάρροια	Πολύ συχνές: 23 (22%)	Συχνές: 2 (2%)
Στοματίτιδα	Συχνές: 8 (8%)	Συχνές: 1 (1%)
Έμετος	Πολύ συχνές: 23 (22%)	Συχνές: 8 (10)
Κοιλιακό άλγος	Συχνές: 9 (9%)	Δεν εφαρμόζεται
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές: 22 (21%)	Συχνές: 1 (1)
Ναυτία	Πολύ συχνές: 42 (41%)	Συχνές: 2 (2%)

<b>Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων</b>		
Υπερχολερυθριναιμία	Συχνές: 3 (3%)	Συχνές: 8 (10%)
Αυξημένες τρανσαμινάσες	Δεν εφαρμόζεται	Πολύ συχνές: 10 (12)
Αυξημένη ασπαρτική αμινοτρανσφεράση	Συχνές: 6 (6%)	Δεν εφαρμόζεται
<b>Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού</b>		
Μυϊκή αδυναμία	Συχνές: 8 (8%)	Δεν εφαρμόζεται
Μυαλγία	Πολύ συχνές: 13 (13%)	Δεν εφαρμόζεται
Αρθραλγία	Συχνές: 9 (9%)	Συχνές: 1 (1%)
Οσφυαλγία	Συχνές: 8 (8%)	Δεν εφαρμόζεται
Άλγος στα άνω και κάτω άκρα	Συχνές: 7 (7%)	Συχνές: 2 (2%)
Ραβδομύλυση, αύξηση της κρεατινίνης της φωσφοκινάσης στο αίμα (βλέπε «Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος»)	Σπάνιες N/A	Σπάνιες: N/A
<b>Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών</b>		
Αυξημένη κρεατινίνη αίματος	Συχνές: 2 (2%)	Συχνές: 5 (6%)
<b>Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης</b>		
Οίδημα	Πολύ συχνές: 11 (11%)	Δεν εφαρμόζεται
Μη φυσιολογικό βάδισμα	Συχνές: 6 (6%)	Δεν εφαρμόζεται
Περιφερικό οίδημα	Πολύ συχνές: 15 (15%)	Δεν εφαρμόζεται
Πυρεξία	Πολύ συχνές: 24 (23%)	Συχνές: 2 (2%)
Άλγος	Πολύ συχνές: 11 (11%)	Δεν εφαρμόζεται
Κόπωση	Πολύ συχνές: 51 (50%)	Συχνές: 1 (1%)
Εξασθένηση	Πολύ συχνές: 18 (17%)	Συχνές: 5 (6%)

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

##### Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Έχει υπάρξει μια μεμονωμένη πρόσθετη αναφορά για επιβεβαιωμένη με βιοψία προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια στον ενήλικο πληθυσμό.

Έχουν υπάρξει αναφορές για ευκαιριακές λοιμώξεις, που ορισμένες φορές ήταν θανατηφόρες, σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία με nelarabine.

##### Διαταραχές του νευρικού συστήματος

Επίσης έχουν υπάρξει αναφορές που σχετίζονται με απομυελίνωση και ανιούσες περιφερικές νευροπάθειες που εμφανίζουν εικόνα όμοια με του Συνδρόμου Guillain-Barré.

Δύο παιδιατρικοί ασθενείς εμφάνισαν θανατηφόρα νευρολογικά επεισόδια.

##### Δεδομένα από μελέτες του NCI/πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης και από μελέτες φάσης I

Επιπρόσθετα στις ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν παρατηρηθεί στις πιλοτικές κλινικές μελέτες, υπάρχουν επίσης δεδομένα από 875 ασθενείς από μελέτες του NCI/πρόγραμμα παρηγορητικής χρήσης (694 ασθενείς) και από μελέτες Φάσης I (181 ασθενείς) του nelarabine. Παρατηρήθηκαν οι



ακόλουθες πρόσθετες ανεπιθύμητες ενέργειες:

*Καλοήθη και κακοήθη νεοπλάσματα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)*  
Σύνδρομο λύσης του όγκου – 7 περιστατικά (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4)

#### Δεδομένα μετά την κυκλοφορία του προϊόντος

Η ραβδομύλωση και η αύξηση της φωσφοκινάσης της κρεατινίνης στο αίμα έχουν αναγνωρισθεί κατά τη διάρκεια μετεγκριτικής χρήσης του nelarabine. Αυτές περιλαμβάνουν περιστατικά αυθόρμητων αναφορών όπως επίσης σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από συνεχιζόμενες μελέτες.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας.

Το nelarabine έχει χορηγηθεί σε κλινικές μελέτες σε δόση έως 75 mg/kg (περίπου 2.250 mg/m<sup>2</sup>) ημερησίως επί 5 ημέρες σε έναν παιδιατρικό ασθενή, σε δόση έως 60 mg/kg (περίπου 2.400 mg/m<sup>2</sup>) ημερησίως επί 5 ημέρες σε 5 ενήλικους ασθενείς και σε δόση έως 2.900 mg/m<sup>2</sup> σε άλλους 2 ενήλικες, τις ημέρες 1, 3 και 5.

#### Συμπτώματα και σημεία

Είναι πιθανό η υπερδοσολογία του nelarabine να οδηγήσει σε σοβαρή νευροτοξικότητα (που πιθανώς να συμπεριλαμβάνει παράλυση, κώμα), μυελοκαταστολή και ενδεχομένως θάνατο. Με δόση 2200 mg/m<sup>2</sup>, χορηγηθείσα τις ημέρες 1, 3 και 5 κάθε 21 ημέρες, 2 ασθενείς ανέπτυξαν ανιούσα αισθητική νευροπάθεια σημαντικού βαθμού 3. Οι αξιολογήσεις των 2 ασθενών με MRI έδειξαν ευρήματα που συμφωνούν με απομυελινωτική διεργασία στην αυχενική μοίρα της σπονδυλικής στήλης.

#### Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία του nelarabine. Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική φροντίδα σύμφωνα με τους κανόνες της ορθής κλινικής πρακτικής.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, ανάλογα πουρίνης, κωδικός ATC: L01B B 07

Το nelarabine είναι ένα προφάρμακο του αναλόγου δεοξυγουανοσίνης ara-G. Το nelarabine απομεθυλιώνεται γρήγορα από την απαμινάση της αδενοσίνης (ADA) προς σχηματισμό του ara-G και στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται ενδοκυτταρικά από την κινάση της δεοξυγουανοσίνης και την κινάση της δεοξυκυτιδίνης προς σχηματισμό του 5'-μονοφωσφορικού μεταβολίτη του. Στη συνέχεια, ο μονοφωσφορικός μεταβολίτης μετατρέπεται στην ενεργό 5'-τριφωσφορική μορφή, το ara-GTP. Η συσσώρευση του ara-GTP στους λευχαιμικούς βλάστες επιτρέπει την εκλεκτική ενσωμάτωση του ara-GTP στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), οδηγώντας σε αναστολή της σύνθεσης του DNA. Αυτό

οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Και άλλοι μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στις κυτταροτοξικές δράσεις του nelarabine. *In vitro*, τα T-κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα από τα B-κύτταρα στις κυτταροτοξικές δράσεις του nelarabine.

### Κλινική αποτελεσματικότητα και δεδομένα

#### Κλινική μελέτη σε ενήλικες ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική T-ALL και T-LBL

Σε μια ανοιχτή μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Cancer and Leukaemia Group B και τη Southwest Oncology Group, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του nelarabine αξιολογήθηκαν σε 39 ενήλικες με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T-κυττάρων (T-ALL) ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα T-κυττάρων (T-LBL). Είκοσι οκτώ από τους 39 ενήλικες είχαν εμφανίσει υποτροπή ή αντίσταση σε τουλάχιστον δύο προηγούμενες αγωγές επαγωγής και είχαν ηλικία 16 έως 65 ετών (μέση τιμή: 34 ετών). Το nelarabine χορηγήθηκε ενδοφλεβίως σε δόση 1500 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα επί δύο ώρες, τις ημέρες 1, 3 και 5 ενός κύκλου 21 ημερών. Πέντε από τους 28 ασθενείς (18 %) [95 % CI: 6 %—37 %] που έλαβαν nelarabine πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (αριθμός βλαστών μυελού των οστών ≤5 %, καμία άλλη ένδειξη νόσου και πλήρης αποκατάσταση των τιμών της γενικής εξέτασης αίματος). Συνολικά 6 ασθενείς (21 %) [95 % CI: 8 %—41 %] πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση, με ή χωρίς αιματολογική αποκατάσταση. Ο χρόνος έως την εμφάνιση πλήρους ανταπόκρισης και στις δύο κατηγορίες ανταπόκρισης κυμάνθηκε από 2,9 έως 11,7 εβδομάδες. Η διάρκεια της ανταπόκρισης (και στις δύο κατηγορίες ανταπόκρισης (n=5) κυμάνθηκε από 15 έως 195+ εβδομάδες. Η διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης ήταν 20,6 εβδομάδες [95 % CI: 10,4—36,4]. Το ποσοστό επιβίωσης στο ένα έτος ήταν 29 % [95 % CI: 12 %—45 %].

#### Κλινική μελέτη σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική T-ALL και T-LBL

Σε μια ανοιχτή, πολυκεντρική μελέτη που πραγματοποιήθηκε από την Childrens Oncology Group, το nelarabine χορηγήθηκε ενδοφλεβίως επί 1 ώρα και για 5 ημέρες σε 151 ασθενείς ηλικίας ≤21 ετών, εκ των οποίων οι 149 είχαν υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία T-κυττάρων (T-ALL) ή λεμφοβλαστικό λέμφωμα T-κυττάρων (T-LBL). Ογδόντα τέσσερις (84) ασθενείς, εκ των οποίων οι 39 είχαν προηγουμένως λάβει δύο ή περισσότερες αγωγές επαγωγής και οι 31 είχαν λάβει μία προηγούμενη αγωγή επαγωγής, αντιμετωπίστηκαν με nelarabine 650 mg/m<sup>2</sup>/ημέρα, χορηγούμενο ενδοφλεβίως επί 1 ώρα για 5 συνεχόμενες ημέρες, με επανάληψη ανά 21 ημέρες.

Από τους 39 ασθενείς που είχαν λάβει δύο ή περισσότερες προηγούμενες αγωγές επαγωγής, οι 5 (13 %) [95 % CI: 4 %—27 %] πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση (αριθμός βλαστών μυελού των οστών ≤5 %, καμία άλλη ένδειξη νόσου και πλήρης αποκατάσταση των τιμών της γενικής εξέτασης αίματος) και οι 9 (23 %) [95 % CI: 11 %—39 %] πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση με ή χωρίς πλήρη αιματολογική αποκατάσταση. Η διάρκεια της ανταπόκρισης και για τις δύο κατηγορίες ανταπόκρισης κυμάνθηκε από 4,7 έως 36,4 εβδομάδες και η διάμεση τιμή συνολικής επιβίωσης ήταν 13,1 εβδομάδες [95 % CI: 8,7—17,4], ενώ το ποσοστό επιβίωσης στο ένα έτος ήταν 14 % [95 % CI: 3 %—26 %].

Δέκα τρεις (42 %) από τους 31 ασθενείς που είχαν λάβει μία προηγούμενη αγωγή επαγωγής πέτυχαν πλήρη ανταπόκριση συνολικά. Εννέα από αυτούς τους 31 ασθενείς δεν είχαν εμφανίσει ανταπόκριση σε προηγούμενη επαγωγή (ασθενείς με ανθεκτική νόσο). Τέσσερις (44 %) από τους εννέα ασθενείς με ανθεκτική νόσο εμφάνισαν πλήρη ανταπόκριση στο nelarabine.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

## **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Το nelarabine είναι ένα προφάρμακο του αναλόγου δεοξυγουανοσίνης ara-G. Το nelarabine απομεθυλιώνεται γρήγορα από την απαμίνωση της αδενοσίνης (ADA) προς σχηματισμό του ara-G και

στη συνέχεια φωσφορυλιώνεται ενδοκυτταρικά από την κινάση της δεοξυγουανωσίνης και την κινάση της δεοξυκυτιδίνης προς σχηματισμό του 5'-μονοφωσφορικού μεταβολίτη του. Στη συνέχεια, ο μονοφωσφορικός μεταβολίτης μετατρέπεται στην ενεργό 5'-τριφωσφορική μορφή, το ara-GTP. Η συσσώρευση του ara-GTP στους λευχαιμικούς βλάστες επιτρέπει την εκλεκτική ενσωμάτωση του ara-GTP στο δεοξυριβονουκλεϊκό οξύ (DNA), οδηγώντας σε αναστολή της σύνθεσης του DNA. Αυτό οδηγεί σε κυτταρικό θάνατο. Και άλλοι μηχανισμοί μπορεί να συμβάλλουν στις κυτταροτοξικές δράσεις του nelarabine. *In vitro*, τα T-κύτταρα είναι πιο ευαίσθητα από τα B-κύτταρα στις κυτταροτοξικές δράσεις του nelarabine.

Σε μια διασταυρούμενη ανάλυση, με χρήση δεδομένων από τέσσερις μελέτες Φάσης I, έγινε χαρακτηρισμός της φαρμακοκινητικής του nelarabine και του ara-G σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 18 ετών και σε ενήλικους ασθενείς με ανθεκτική λευχαιμία ή λέμφωμα.

### Απορρόφηση

#### Ενήλικες

Οι τιμές  $C_{max}$  του ara-G πλάσματος γενικά παρατηρούνταν στο τέλος της έγχυσης του nelarabine και ήταν γενικά υψηλότερες από τις τιμές  $C_{max}$  του nelarabine, γεγονός που υποδηλώνει ταχεία και εκτεταμένη μετατροπή του nelarabine σε ara-G. Μετά από έγχυση 1.500 mg/m<sup>2</sup> nelarabine επί δύο ώρες σε ενήλικους ασθενείς, η μέση (%CV)  $C_{max}$  του nelarabine στο πλάσμα και η μέση AUC<sub>inf</sub> ήταν 13,9 μM (81 %) και 13,5 μM.h (56 %), αντίστοιχα. Η μέση  $C_{max}$  του ara-G πλάσματος και η μέση AUC<sub>inf</sub> ήταν 115 μM (16 %) και 571 μM.h (30 %), αντίστοιχα.

Η ενδοκυττάρια  $C_{max}$  για το ara-G σημειώθηκε μέσα σε 3 έως 25 ώρες την ημέρα 1. Η μέση (%CV) ενδοκυττάρια  $C_{max}$  και η μέση AUC του ara-GTP ήταν 95,6 μM (139 %) και 2214 μM.h (263 %) με αυτή τη δόση.

#### Παιδιατρικοί ασθενείς

Μετά από έγχυση nelarabine 400 ή 650 mg/m<sup>2</sup> επί 1 ώρα σε 6 παιδιατρικούς ασθενείς, η μέση (%CV)  $C_{max}$  του nelarabine πλάσματος και η μέση AUC<sub>inf</sub>, προσαρμοσμένες σε δόση 650 mg/m<sup>2</sup>, ήταν 45,0 μM (40 %) και 38,0 μM.h (39 %), αντίστοιχα. Η μέση  $C_{max}$  του ara-G πλάσματος και η μέση AUC<sub>inf</sub> ήταν 60,1 μM (17 %) και 212 μM.h (18 %), αντίστοιχα.

### Κατανομή

Βάσει συνδυασμένων φαρμακοκινητικών δεδομένων από μελέτες Φάσης I, το nelarabine και το ara-G κατανέμονται εκτεταμένα σε όλο το σώμα, με δόσεις nelarabine 104 έως 2.900 mg/m<sup>2</sup>. Συγκεκριμένα, για το nelarabine, η μέση τιμή (%CV)  $V_{SS}$  ήταν 115 l/m<sup>2</sup> (159 %) και 89,4 l/m<sup>2</sup> (278 %) σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα. Για το ara-G, η μέση τιμή  $V_{SS}/F$  ήταν 44,8 l/m<sup>2</sup> (32 %) και 32,1 l/m<sup>2</sup> (25 %) σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα.

Το nelarabine και το ara-G δεν εμφανίζουν μεγάλη δέσμευση στις ανθρώπινες πρωτεΐνες πλάσματος (λιγότερο από 25 %) *in vitro* και η δέσμευση είναι ανεξάρτητη από τη συγκέντρωση του nelarabine ή του ara-G για συγκεντρώσεις έως 600 μM.

Δεν παρατηρήθηκε συσσώρευση του nelarabine ή του ara-G στο πλάσμα μετά από χορήγηση nelarabine, είτε βάσει καθημερινού δοσολογικού σχήματος, είτε βάσει σχήματος χορήγησης τις ημέρες 1, 3, 5.

Οι ενδοκυττάρια συγκεντρώσεις του ara-GTP στους λευχαιμικούς βλάστες μπορούσαν να καθοριστούν ποσοτικά για μια παρατεταμένη περίοδο μετά τη χορήγηση του nelarabine. Με την επαναλαμβανόμενη χορήγηση nelarabine, παρατηρήθηκε συσσώρευση του ενδοκυττάριου ara-GTP. Με το δοσολογικό σχήμα χορήγησης τις ημέρες 1, 3 και 5, η  $C_{max}$  και η AUC<sub>(0-t)</sub> την ημέρα 3 ήταν περίπου 50 % και 30 %, αντίστοιχα και ήταν μεγαλύτερες από ό,τι η  $C_{max}$  και η AUC<sub>(0-t)</sub> την ημέρα 1.

## Βιομετασχηματισμός

Η κύρια οδός μεταβολισμού του nelarabine είναι η Ο-απομεθυλίωση μέσω της απαμινάσης της αδενοσίνης, προς σχηματισμό του ara-G, το οποίο υφίσταται υδρόλυση προς σχηματισμό γουανίνης. Επίσης, κάποια ποσότητα του nelarabine υδρολύεται προς σχηματισμό μεθυλ-γουανίνης, η οποία υφίσταται Ο-απομεθυλίωση προς σχηματισμό γουανίνης. Η γουανίνη υφίσταται Ν-απαμίνωση προς σχηματισμό ξανθίνης, η οποία οξειδώνεται περαιτέρω για να δώσει ουρικό οξύ.

## Αποβολή

Το nelarabine και το ara-G αποβάλλονται γρήγορα από το πλάσμα, έχοντας ημίσεια ζωή περίπου 30 λεπτά και 3 ώρες, αντίστοιχα. Τα ευρήματα αυτά παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με ανθεκτική λευχαιμία ή λέμφωμα που έλαβαν δόση nelarabine 1.500 mg/m<sup>2</sup> (ενήλικες) ή 650 mg/m<sup>2</sup> (παιδιατρικοί ασθενείς).

Συνδυασμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης 1, με δόσεις nelarabine 104 έως 2.900 mg/m<sup>2</sup> δείχνουν ότι η μέση (%CV) κάθαρση (Cl) του nelarabine είναι 138 l/h/m<sup>2</sup> (104 %) και 125 l/h/m<sup>2</sup> (214 %) σε ενήλικους και παιδιατρικούς ασθενείς, αντίστοιχα, την ημέρα 1 (n=65 ενήλικες, n=21 παιδιατρικοί ασθενείς). Η φαινομενική κάθαρση του ara-G (Cl/F) είναι παρόμοια στις δύο ομάδες [9,5 l/h/m<sup>2</sup> (35 %) στους ενήλικους ασθενείς και 10,8 l/h/m<sup>2</sup> (36 %) στους παιδιατρικούς ασθενείς] την ημέρα 1.

Το nelarabine και το ara-G αποβάλλονται μερικώς από τους νεφρούς. Σε 28 ενήλικους ασθενείς, 24 ώρες μετά την έγχυση του nelarabine την ημέρα 1, η μέση απέκκριση του nelarabine και του ara-G με τα ούρα ήταν 5,3 % και 23,2 % της χορηγηθείσας δόσης, αντίστοιχα. Ο μέσος όρος νεφρικής κάθαρσης ήταν 9,0 l/h/m<sup>2</sup> (151 %) για το nelarabine και 2,6 l/h/m<sup>2</sup> (83 %) για το ara-G σε 21 ενήλικους ασθενείς.

Επειδή η χρονική διάρκεια του ενδοκυττάριου ara-GTP παρατάθηκε, η ημίσεια ζωή αποβολής του δεν μπορούσε να εκτιμηθεί με ακρίβεια.

## Παιδιατρικός πληθυσμός

Υπάρχουν περιορισμένα κλινικά φαρμακολογικά δεδομένα για ασθενείς ηλικίας κάτω των 4 ετών.

Συνδυασμένα δεδομένα φαρμακοκινητικής από μελέτες Φάσης 1 του nelarabine σε δόσεις 104 έως 2.900 mg/m<sup>2</sup> δείχνουν ότι οι τιμές κάθαρσης (Cl) και V<sub>ss</sub> για το nelarabine και το ara-G είναι παρόμοιες στις δύο ομάδες. Περισσότερα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακοκινητική του nelarabine και του ara-G στον παιδιατρικό πληθυσμό παρέχονται σε άλλες υποπαραγράφους.

## Φύλο

Το φύλο δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική πλάσματος του nelarabine ή του ara-G. Οι ενδοκυττάριες τιμές C<sub>max</sub> και AUC<sub>(0-t)</sub> του ara-GTP ήταν 2 έως 3 φορές υψηλότερες, κατά μέσον όρο, στις ενήλικες γυναίκες από ό,τι στους ενήλικους άνδρες, για το ίδιο επίπεδο δόσης.

## Φυλή

Η επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική του nelarabine και του ara-G δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα. Σε μια διασταυρούμενη ανάλυση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής, η φυλή δεν είχε καμία εμφανή επίδραση στη φαρμακοκινητική του nelarabine, του ara-G ή του ενδοκυττάριου ara-GTP.

## Νεφρική δυσλειτουργία

Η φαρμακοκινητική του nelarabine και του ara-G δεν έχουν μελετηθεί συγκεκριμένα σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς υπό αιμοδιύλιση. Το nelarabine απεκκρίνεται σε μικρό βαθμό

από τους νεφρούς (5 έως 10 % της χορηγηθείσας δόσης). Το ara-G απεκκρίνεται σε μεγαλύτερο βαθμό από τους νεφρούς (20 έως 30 % της χορηγηθείσας δόσης του nelarabine). Σε κλινικές μελέτες, ενήλικες και παιδιά ταξινομήθηκαν στις ακόλουθες τρεις ομάδες, ανάλογα με την κατάσταση της νεφρικής δυσλειτουργίας: φυσιολογική με  $Cl_{cr}$  μεγαλύτερη από 80 ml/min (n=56), ήπια με  $Cl_{cr}$  50 έως 80 ml/min (n=12) και μέτρια με  $Cl_{cr}$  μικρότερη από 50 ml/min (n=2). Η μέση φαινομενική κάθαρση (Cl/F) του ara-G ήταν περίπου 7 % χαμηλότερη στους ασθενείς με ήπια νεφρική δυσλειτουργία από ό,τι στους ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.2). Δεν υπάρχουν δεδομένα ώστε να παρασχεθούν συμβουλές σχετικά με τη δοσολογία για ασθενείς με  $Cl_{cr}$  μικρότερη από 50 ml/min.

### Ηλικιωμένοι

Η ηλικία δεν έχει καμία επίδραση στη φαρμακοκινητική του nelarabine ή του ara-G. Η έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας, η οποία είναι πιο συνήθης στους ηλικιωμένους, μπορεί να μειώσει την κάθαρση του ara-G (βλέπε παράγραφο 4.2).

### **5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια**

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που δεν παρατηρήθηκαν στις κλινικές μελέτες, αλλά παρατηρήθηκαν σε ζώα σε επίπεδα έκθεσης παρόμοια με τα κλινικά επίπεδα έκθεσης και με ενδεχόμενη σχέση με την κλινική χρήση ήταν οι ακόλουθες: το nelarabine προκάλεσε ιστοπαθολογικές μεταβολές στο κεντρικό νευρικό σύστημα (λευκή ουσία, σχηματισμό κεντοπιών και εκφυλιστικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, στην παρεγκεφαλίδα και στον νωτιαίο μυελό), σε πίθηκους μετά από ημερήσια θεραπεία με nelarabine για 23 ημέρες, με επίπεδο έκθεσης χαμηλότερο από το επίπεδο θεραπευτικής έκθεσης που χρησιμοποιείται στον άνθρωπο. Το nelarabine εμφάνισε *in vitro* κυτταροτοξικότητα σε μονοκύτταρα και μακροφάγα.

### Καρκινογόνος δράση

Δεν έχει πραγματοποιηθεί έλεγχος για τυχόν καρκινογόνο δράση του nelarabine.

### Μεταλλαξιογόνος δράση

Το nelarabine ήταν μεταλλαξιογόνο σε λεμφοκύτταρα ποντικών L5178Y/TK με και χωρίς ενεργοποίηση του μεταβολισμού.

### Τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα

Σε σύγκριση με μάρτυρες, το nelarabine προκάλεσε αυξημένη επίπτωση εμβρυϊκών δυσπλασιών, ανωμαλιών και τροποποιήσεων σε κουνέλια, όταν χορηγήθηκε σε δόσεις περίπου 24 % της δόσης του ενήλικου ανθρώπου σε βάση  $mg/m^2$  κατά τη διάρκεια της περιόδου της οργανογένεσης. Σε κουνέλια που έλαβαν δόση περίπου διπλάσια από τη δόση του ενήλικου ανθρώπου παρατηρήθηκε λυκόστομα, σε κουνέλια που έλαβαν δόση περίπου 79 % της δόσης του ενήλικου ανθρώπου παρατηρήθηκε απουσία αντίχειρων, ενώ σε όλες τις δόσεις παρατηρήθηκε απουσία χοληδόχου κύστης, επικουρικοί λοβοί πνεύμονα, ενωμένα ή επιπλέον στερνίδια και καθυστερημένη οστεοποίηση. Η αύξηση του βάρους σώματος της μητέρας και το βάρος σώματος του εμβρύου μειώθηκαν σε κουνέλια που έλαβαν δόση περίπου διπλάσια από τη δόση του ενήλικου ανθρώπου.

### Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες σε ζώα για την αξιολόγηση των επιδράσεων του nelarabine στη γονιμότητα. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε όρχεις ή ωοθήκες πιθήκων που έλαβαν nelarabine ενδοφλεβίως σε δόσεις περίπου 32 % της δόσης του ενήλικου ανθρώπου, σε βάση  $mg/m^2$ , επί 30 συνεχείς ημέρες.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Χλωριούχο νάτριο  
Ύδωρ για ενέσιμα  
Υδροχλωρικό οξύ (για ρύθμιση του pH)  
Υδροξείδιο του νατρίου (για ρύθμιση του pH)

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Δεν εφαρμόζεται.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

3 χρόνια.

Το Atriance παραμένει σταθερό μετά το άνοιγμα του φιαλιδίου έως 8 ώρες σε θερμοκρασία έως 30°C.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά το πρώτο άνοιγμα του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Φιαλίδια από διαυγές γυαλί (Τύπου I) με επιστόμιο από καουτσούκ βρωμοβουτυλίου, και πώμα αλουμινίου με κόκκινο αποσπώμενο καπάκι.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 ml διαλύματος. Το Atriance διατίθεται σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου ή των 6 φιαλιδίων.

### **6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός**

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και τη σωστή απόρριψη των κυτταροτοξικών αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων και συγκεκριμένα:

- Το προσωπικό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στον τρόπο χειρισμού και μεταφοράς του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Αν στο προσωπικό περιλαμβάνονται έγκυες γυναίκες, αυτές θα πρέπει να εξαιρούνται από την εργασία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Τα μέλη του προσωπικού που χειρίζονται/μεταφέρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει, κατά τη διάρκεια του χειρισμού και της μεταφοράς του, να φορούν προστατευτικό ρουχισμό, που να περιλαμβάνει μάσκα, ειδικά γυαλιά και γάντια.
- Όλα τα αντικείμενα για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους απορριμμάτων υψηλού κινδύνου για αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία. Κάθε υγρό υπόλειμμα από την παρασκευή του διαλύματος για έγχυση nelarabine μπορεί να ξεπλυθεί με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Εάν το προϊόν έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τους οφθαλμούς, το πρόβλημα θα πρέπει να αντιμετωπίζεται αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

**7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/403/001-002

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 22 Αυγούστου 2007  
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 16 Ιουνίου 2017

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**



## **A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ(ΕΣ) ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ(ΟΙ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) που είναι υπεύθυνος(οι) για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

## **B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

## **Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

## **Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

<b>Περιγραφή</b>	<b>Αναμενόμενη ημερομηνία</b>
Ο ΚΑΚ θα παρέχει ετήσιες ενημερώσεις σχετικά με τυχόν νέες πληροφορίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος σε ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (T-ALL) και λεμφοβλαστικό λέμφωμα T-κυττάρων (T-LBL) των οποίων η ασθένεια δεν έχει ανταποκριθεί ή έχει υποτροπιάσει μετά από θεραπεία με τουλάχιστον δύο κύκλους χημειοθεραπείας.	Ετησίως

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**  
**ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atriance 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση  
nelarabine

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει 5 mg nelarabine.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου. Βλέπε φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση

6 x 50 ml φιαλίδια  
250 mg/50 ml  
1 x 50 ml φιαλίδιο  
250 mg/50 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ: Κυτταροτοξικός παράγων, ειδικές οδηγίες χειρισμού (βλέπε Φύλλο Οδηγιών).

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Παραμένει σταθερό για διάστημα έως 8 ωρών σε θερμοκρασία έως 30°C αφού ανοιχθεί το φιαλίδιο.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ****11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Veronškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Σλοβενία

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml φιαλίδια
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml φιαλίδιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ****15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ****16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΜΕΣΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ**

**ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

Atriance 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση  
nelarabine

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε ml περιέχει 5 mg nelarabine.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Έκδοχα: Χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ, υδροξείδιο του νατρίου.

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Διάλυμα για έγχυση

250 mg/50 ml

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
Ενδοφλέβια χρήση

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

Κυτταροτοξικό

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/07/403/001  
EU/1/07/403/002

6 x 50 ml φιαλίδια  
1 x 50 ml φιαλίδιο

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**



## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

### Atriance 5 mg/ml διάλυμα για έγχυση

nelarabine

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα συμπτώματα της ασθένειας τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

**Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:**

1. Τι είναι το Atriance και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Atriance
3. Πώς χορηγείται το Atriance
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Atriance
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### **1. Τι είναι το Atriance και ποια είναι η χρήση του**

Το Atriance περιέχει nelarabine το οποίο ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων γνωστή ως *αντινεοπλασματικοί παράγοντες*, που χρησιμοποιούνται στη χημειοθεραπεία για να σκοτώσουν ορισμένους τύπους καρκινικών κυττάρων.

**Το Atriance χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με:**

- έναν τύπο λευχαιμίας που ονομάζεται λεμφοβλαστική λευχαιμία T-κυττάρων. Η λευχαιμία προκαλεί μη φυσιολογική αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Ο μη φυσιολογικός υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων μπορεί να εμφανισθεί στο αίμα και σε άλλα σημεία του σώματος. Ο τύπος της λευχαιμίας σχετίζεται με τον τύπο των λευκών αιμοσφαιρίων που κυρίως εμπλέκονται. Σε αυτήν την περίπτωση, τα κύτταρα ονομάζονται λεμφοβλάστες.
- έναν τύπο λεμφώματος που ονομάζεται λεμφοβλαστικό λέμφωμα T-κυττάρων. Αυτό το λέμφωμα προκαλείται από μια μάζα λεμφοβλαστών, έναν τύπο λευκοκυττάρων.

Αν έχετε ερωτήσεις σχετικά με τη νόσο σας, μιλήστε με τον γιατρό σας.

#### **2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Atriance**

**Εσείς (ή το παιδί σας αν λαμβάνει θεραπεία) δεν πρέπει να λάβετε(ει) το Atriance**

- σε περίπτωση αλλεργίας δικής σας (ή του παιδιού σας αν λαμβάνει θεραπεία) στο nelarabine ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Έχουν αναφερθεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες από το νευρικό σύστημα με τη χρήση του Atriance. Τα συμπτώματα μπορεί να είναι ψυχικά (π.χ. κόπωση) ή σωματικά (π.χ. σπασμοί, αίσθημα μουδιάσματος ή μυρμηκίασης, αδυναμία και παράλυση). **Ο γιατρός σας θα ελέγχει τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για τυχόν εμφάνιση αυτών των συμπτωμάτων (βλέπε επίσης παράγραφο 4 «Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες»).**

Πριν σας δοθεί αυτό το φάρμακο, ο γιατρός σας θα πρέπει επίσης να γνωρίζει τα εξής:

- **αν εσείς (ή το παιδί σας αν λαμβάνει θεραπεία) έχετε(ει) οποιοδήποτε πρόβλημα με τους νεφρούς ή το ήπαρ.** Μπορεί να χρειαστεί να γίνει προσαρμογή της δόσης του Atriance.
- **αν εσείς (ή το παιδί σας αν λαμβάνει θεραπεία) εμβολιαστήκατε πρόσφατα ή προγραμματίζετε να εμβολιαστείτε** με εμβόλιο ζώντων οργανισμών (για παράδειγμα, εμβόλιο πολιομυελίτιδας, ανεμοβλογιάς, τυφοειδούς)
- **αν εσείς (ή το παιδί σας αν λαμβάνει θεραπεία) έχετε(ει) οποιοδήποτε αιματολογικό πρόβλημα** (για παράδειγμα αναιμία).

### **Αιματολογικές εξετάσεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας**

Ο γιατρός σας θα πρέπει να σας υποβάλλει σε αιματολογικές εξετάσεις τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγχει για αιματολογικά προβλήματα που έχουν σχετισθεί με τη χρήση του Atriance.

### **Ηλικιωμένοι**

Αν είστε ηλικιωμένος μπορεί να είστε περισσότερο ευαίσθητος σε ανεπιθύμητες ενέργειες από το νευρικό σύστημα (δείτε τη λίστα παραπάνω κάτω από τον τίτλο «Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις»). Ο γιατρός σας θα σας ελέγχει για αυτά τα συμπτώματα τακτικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας αν ισχύει οποιοδήποτε από τα παραπάνω για εσάς.**

### **Άλλα φάρμακα και Atriance**

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Σε αυτά περιλαμβάνονται οποιαδήποτε βότανα ή φάρμακα που αγοράσατε χωρίς συνταγή γιατρού

Θυμηθείτε να ενημερώσετε τον γιατρό σας αν αρχίσετε να λαμβάνετε άλλα φάρμακα κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atriance.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Το Atriance δεν συνιστάται για εγκύους. Μπορεί να βλάψει το βρέφος, αν η σύλληψη έγινε πριν, κατά τη διάρκεια ή σύντομα μετά τη χρήση της θεραπείας. Συνιστάται να συζητήσετε με τον γιατρό σας για τις κατάλληλες μεθόδους αντισύλληψης. Μην προσπαθήσετε και μη μείνετε έγκυος/μη γίνετε πατέρας προτού ο γιατρός σας συμβουλευτεί ότι είναι ασφαλές να το κάνετε.

Άνδρες ασθενείς που επιθυμούν να γίνουν πατέρες, πρέπει να συμβουλευονται το γιατρό τους για οικογενειακό προγραμματισμό ή θεραπεία. Εάν εμφανισθεί εγκυμοσύνη κατά τη διάρκεια θεραπείας με Atriance, πρέπει να ενημερώσετε αμέσως το γιατρό σας.

Δεν είναι γνωστό αν το Atriance περνά στο μητρικό γάλα. Ο θηλασμός πρέπει να διακοπεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Atriance. Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας πριν λάβετε οποιοδήποτε φάρμακο.

### **Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων**

Το Atriance μπορεί να προκαλέσει υπνηλία, τόσο στη διάρκεια της θεραπείας όσο και για μερικές ημέρες μετά από αυτήν. Αν αισθανθείτε κούραση ή αδυναμία, μην οδηγήσετε και μη χρησιμοποιήσετε εργαλεία ή μηχανήματα.

### **Το Atriance περιέχει νάτριο**

Το φάρμακο αυτό περιέχει 88,51 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικού/επιτραπέζιου άλατος) σε

κάθε φιαλίδιο (50 ml). Αυτό ισοδυναμεί με το 4,4% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου με την διατροφή για έναν ενήλικα.

### 3. Πώς χορηγείται το Atriance

Η δόση του Atriance που θα λάβετε θα βασίζεται στα εξής:

- **στην έκταση της επιφάνειας σώματος τη δική σας/του παιδιού σας (αν λαμβάνει θεραπεία)** (η οποία θα υπολογιστεί από τον γιατρό σας, βάσει του ύψους και του βάρους σας).
- **στα αποτελέσματα των αιματολογικών εξετάσεων** που θα πραγματοποιηθούν πριν τη θεραπεία

#### **Ενήλικες και έφηβοι (ηλικίας 16 ετών και άνω)**

**Η συνήθης δόση** είναι 1.500 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα.

Ένας γιατρός ή μια νοσηλεύτρια θα σας χορηγήσει τη δόση του Atriance μέσω έγχυσης (ενστάλαξης). Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια από τον βραχίονα σας για μια περίοδο περίπου 2 ωρών.

**Θα λάβετε μια έγχυση (μια ενστάλαξη) μία φορά την ημέρα, τις ημέρες 1, 3 και 5 της θεραπείας.** Αυτό το σχήμα θεραπείας συνήθως επαναλαμβάνεται κάθε τρεις εβδομάδες. Αυτή η θεραπεία μπορεί να ποικίλλει, ανάλογα με τα αποτελέσματα των τακτικών σας αιματολογικών εξετάσεων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσοι θεραπευτικοί κύκλοι απαιτούνται.

#### **Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας 21 ετών και κάτω)**

**Η συνιστώμενη δόση** είναι 650 mg/m<sup>2</sup> επιφάνειας σώματος ανά ημέρα.

Ένας γιατρός ή ένας νοσηλευτής θα χορηγήσει σε εσάς/στο παιδί σας (αν λαμβάνει θεραπεία) την κατάλληλη δόση του Atriance μέσω έγχυσης (ενστάλαξης). Συνήθως χορηγείται ενδοφλέβια από τον βραχίονα σας για μια περίοδο περίπου 1 ώρας.

**Εσείς/το παιδί σας (αν λαμβάνει θεραπεία) θα λάβετε μια έγχυση (μια ενστάλαξη) μία φορά την ημέρα επί 5 ημέρες.** Αυτό το σχήμα θεραπείας συνήθως επαναλαμβάνεται κάθε τρεις εβδομάδες. Αυτή η θεραπεία μπορεί να ποικίλλει, ανάλογα με τα αποτελέσματα των τακτικών σας αιματολογικών εξετάσεων. Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πόσοι θεραπευτικοί κύκλοι απαιτούνται

#### **Διακοπή της θεραπείας με Atriance**

Ο γιατρός σας θα αποφασίσει πότε θα σταματήσει τη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας.

### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Η πλειοψηφία των ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αναφερθεί με το Atriance παρατηρήθηκαν σε ενήλικες, παιδιά και εφήβους. Ορισμένες από τις ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί συχνότερα σε ενήλικους ασθενείς. Δεν είναι γνωστός ο λόγος που συμβαίνει αυτό.

Αν ανησυχείτε, συζητήστε τις ανησυχίες σας με τον γιατρό σας.

## Περισσότερο σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να προσβάλουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που λαμβάνουν θεραπεία με Atriance.

- **Σημεία λοίμωξης.** Το Atriance μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λευκοκυττάρων και να μειώσει την αντίστασή σας στις λοιμώξεις (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας). Αυτό μπορεί να αποβεί ακόμη και απειλητικό για τη ζωή. Τα σημεία λοίμωξης περιλαμβάνουν:
  - πυρετό
  - σοβαρή επιδείνωση της γενικής σας κατάστασης,
  - τοπικά συμπτώματα όπως πονόλαιμο, έλκος στη στοματική κοιλότητα ή προβλήματα των ουροφόρων οδών (για παράδειγμα, αίσθηση καύσου κατά την ούρηση, που μπορεί να υποδηλώνει ουρολοίμωξη)

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** αν εμφανίσετε οποιοδήποτε από τα παραπάνω. Θα πραγματοποιηθεί εξέταση αίματος, προκειμένου να γίνει έλεγχος για τυχόν μείωση των λευκοκυττάρων.

## Άλλες πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να προσβάλουν **περισσότερα από 1 στα 10 άτομα** που λαμβάνουν θεραπεία με Atriance.

- Μεταβολές στην αίσθηση αφής στα χέρια ή στα πόδια, μυϊκή αδυναμία που εμφανίζεται ως δυσκολία να σηκωθείτε από μια καρέκλα ή δυσκολία στο βάδισμα (*περιφερική νευροπάθεια*), καθώς και μειωμένη ευαισθησία στο ελαφρό άγγιγμα ή πόνος, μη φυσιολογικές αισθήσεις όπως καύσος και μυρμηκίαση, μία αίσθηση ότι κάτι σέρνεται πάνω στο δέρμα.
  - Γενική αίσθηση αδυναμίας και κούρασης (*παροδική αναιμία*). Σε ορισμένες περιπτώσεις, μπορεί να χρειαστείτε μετάγγιση αίματος.
  - Ασυνήθεις μώλωπες ή απώλεια αίματος, που προκαλούνται από μείωση του αριθμού των θρομβωτικών κυττάρων στο αίμα. Αυτό μπορεί να οδηγήσει σε εκτεταμένη απώλεια αίματος μετά από σχετικά μικρούς τραυματισμούς, όπως ένα μικρό κόψιμο. Σε σπάνιες περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε ακόμη πιο βαριά απώλεια αίματος (*αιμορραγία*). Συμβουλευτείτε τον γιατρό σας σχετικά με το πώς μπορείτε να ελαχιστοποιήσετε τον κίνδυνο αιμορραγίας.
  - Αίσθηση υπνηλίας, κεφαλαλγία, ζάλη.
  - Δύσπνοια, δύσκολη ή επίπονη αναπνοή, βήχας.
  - Τάση για έμετο (*ναυτία*), *εμετός*, διάρροια, δυσκοιλιότητα
  - Μυϊκός πόνος.
  - Διόγκωση τμημάτων του σώματος λόγω συσσώρευσης μη φυσιολογικών ποσοτήτων υγρών (*οίδημα*).
  - Υψηλή θερμοκρασία σώματος (*πυρετός*), κούραση, αίσθηση αδυναμίας/απώλειας δύναμης.
- Ενημερώστε τον γιατρό σας** σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω γίνει ενοχλητικό.

## Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μπορεί να προσβάλουν **έως 1 στα 10 άτομα** που λαμβάνουν θεραπεία με Atriance:

- Ισχυρές, μη ελεγχόμενες μυϊκές συσπάσεις, που συχνά συνοδεύονται από απώλεια συνείδησης, που μπορεί να οφείλεται σε επιληπτικούς σπασμούς (*επιληπτική κρίση*).
- Αδεξιότητα και έλλειψη συντονισμού, που επηρεάζει την ισορροπία, το βάδισμα, τις κινήσεις των άκρων ή των οφθαλμών ή την ομιλία.
- Ακούσιο, ρυθμικό τρέμουλο σε ένα ή περισσότερα άκρα (*τρόμος*).
- Μυϊκή αδυναμία (που πιθανώς σχετίζεται με *περιφερική νευροπάθεια* – βλέπε παραπάνω), αρθραλγία, οσφυαλγία, πόνοι στα χέρια και στα πόδια, συμπεριλαμβανομένης μιας αίσθησης τσιμπήματος από καρφίτσες και βελόνες και μούδιασματος.
- Μειωμένη αρτηριακή πίεση.
- Απώλεια βάρους και όρεξης (*ανορεξία*), πόνοι στο στομάχι, πόνος στη στοματική κοιλότητα, έλκη ή φλεγμονή στη στοματική κοιλότητα.
- Προβλήματα μνήμης, αίσθηση αποπροσανατολισμού, θαμπή όραση, αλλοίωση ή απώλεια της αίσθησης της γεύσης (*δυσγευσία*).
- Συσσώρευση υγρού γύρω από τους πνεύμονες, που οδηγεί σε πόνο στο στήθος και δυσκολία στην αναπνοή (*πλευριτική συλλογή*), συριγμός
- Αυξημένες ποσότητες χολερυθρίνης στο αίμα, κάτι που μπορεί να προκαλέσει κίτρινη χροιά στο δέρμα και να σας δημιουργήσει αίσθηση λήθαργου.

- Αυξήσεις στα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων στο αίμα.
- Αυξήσεις στα επίπεδα της κρεατινίνης αίματος (ένδειξη προβλημάτων στους νεφρούς, που μπορεί να οδηγήσουν σε λιγότερο συχνή ούρηση).
- Απελευθέρωση του περιεχομένου των κυττάρων του όγκου (σύνδρομο λύσης του όγκου), που μπορεί να δημιουργήσει επιπλέον στρες στον οργανισμό σας. Αρχικά συμπτώματα, που περιλαμβάνουν ναυτία και έμετο, δύσπνοια, ακανόνιστο καρδιακό παλμό, θολερότητα στα ούρα, λήθαργο και/ή ενόχληση στις αρθρώσεις. Αν παρατηρηθεί κάτι τέτοιο, αυτό είναι πιθανότερο να συμβεί με την πρώτη δόση. Ο γιατρός σας θα λάβει τις απαραίτητες προφυλάξεις ώστε να ελαχιστοποιήσει αυτό τον κίνδυνο.
- Χαμηλά επίπεδα ορισμένων ουσιών στο αίμα:
  - χαμηλά επίπεδα ασβεστίου, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μυϊκές κράμπες, κοιλιακές κράμπες ή σπασμούς
  - χαμηλά επίπεδα μαγνησίου, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν μυϊκή αδυναμία, σύγχυση, "σπασμωδικές" κινήσεις, υψηλή αρτηριακή πίεση, ακανόνιστος καρδιακός ρυθμός και μειωμένα αντανακλαστικά, με πολύ χαμηλά επίπεδα μαγνησίου στο αίμα.
  - τα χαμηλά επίπεδα καλίου μπορεί να προκαλέσουν αίσθηση αδυναμίας
  - χαμηλά επίπεδα γλυκόζης, τα οποία μπορεί να προκαλέσουν ναυτία, εφίδρωση, αδυναμία, αίσθηση λιποθυμίας, σύγχυση ή ψευδαισθήσεις.

**Ενημερώστε τον γιατρό σας** σε περίπτωση που οποιοδήποτε από τα παραπάνω γίνει ενοχλητικό.

### **Σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες**

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν **έως 1 στα 1.000 άτομα** που λαμβάνουν θεραπεία με Atriance

- Σοβαρή πάθηση που καταστρέφει το μυϊκό ιστό και χαρακτηρίζεται από την παρουσία μυοσφαιρίνης (προϊόν μεταβολισμού των μυϊκών κυττάρων) στα ούρα (*Ραβδομύολυση*), αύξηση της κρεατινοφωσφοκινάσης στο αίμα.

**Ενημερώστε ένα γιατρό** εάν κάποιο από αυτά γίνει ενοχλητικό.

### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το Atriance**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση, στο κουτί και στο φιαλίδιο.

Το φαρμακευτικό αυτό προϊόν δεν απαιτεί ιδιαίτερες συνθήκες φύλαξης.

Το Atriance παραμένει σταθερό για διάστημα έως 8 ωρών σε θερμοκρασία έως 30°C αφού ανοιχθεί το φιαλίδιο.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίματα. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το Atriance

- Η δραστική ουσία είναι το nelarabine. Κάθε ml διαλύματος Atriance για έγχυση περιέχει 5 mg nelarabine. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg nelarabine.
- Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο, ύδωρ για ενέσιμα, υδροχλωρικό οξύ/υδροξείδιο του νατρίου (βλ. παράγραφο 2 «Το Atriance περιέχει νάτριο»).

### Εμφάνιση του Atriance και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το διάλυμα Atriance για έγχυση είναι ένα διαυγές, άχρωμο διάλυμα. Παρέχεται σε φιαλίδια από διαυγές γυαλί, με επιστόμιο από καουτσούκ και σφραγισμένα με καπάκι από αλουμίνιο.

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 ml.

Το Atriance διατίθεται σε συσκευασίες του 1 φιαλιδίου ή των 6 φιαλιδίων.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Νυρεμβέργη  
Γερμανία

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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](mailto:office.cz@sandoz.com)

**Danmark**

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

**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

**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)

**Malta**

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

**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)



**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

**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

**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)

**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 Köpenhamn 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

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «εξαιρετικών περιπτώσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέα πληροφορία που θα είναι διαθέσιμη για το φάρμακο αυτό και το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης θα επικαιροποιείται αναλόγως.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

## **ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΤΡΟΠΟ ΦΥΛΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΡΡΙΨΗΣ ΤΟΥ ATRIANCE**

### **Φύλαξη του διαλύματος Atriance για έγχυση**

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

Το Atriance παραμένει σταθερό για διάστημα έως 8 ωρών σε θερμοκρασία έως 30°C αφού ανοιχθεί το φιαλίδιο.

### **Οδηγίες για τον χειρισμό και την απόρριψη του Atriance**

Θα πρέπει να ακολουθούνται οι συνήθεις διαδικασίες για τον σωστό χειρισμό και τη σωστή απόρριψη των αντινεοπλασματικών φαρμακευτικών προϊόντων και συγκεκριμένα:

- Το προσωπικό θα πρέπει να είναι εκπαιδευμένο στον τρόπο χειρισμού και μεταφοράς του φαρμακευτικού προϊόντος.
- Αν στο προσωπικό περιλαμβάνονται έγκυες γυναίκες, αυτές θα πρέπει να εξαιρούνται από την εργασία με αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.
- Τα μέλη του προσωπικού που χειρίζονται/μεταφέρουν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν θα πρέπει να φορούν προστατευτικό ρουχισμό, που να περιλαμβάνει μάσκα, ειδικά γυαλιά και γάντια.
- Όλα τα αντικείμενα για τη χορήγηση ή τον καθαρισμό, συμπεριλαμβανομένων των γαντιών, θα πρέπει να τοποθετούνται σε σάκους απορριμμάτων υψηλού κινδύνου για αποτέφρωση σε υψηλή θερμοκρασία. Κάθε υγρό υπόλειμμα από την παρασκευή του διαλύματος για έγχυση nelarabine μπορεί να ξεπλυθεί με μεγάλες ποσότητες νερού.
- Εάν το προϊόν έρθει κατά λάθος σε επαφή με το δέρμα ή τους οφθαλμούς, το πρόβλημα θα πρέπει να αντιμετωπιστεί αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού.