

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

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

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

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

Всеки флакон съдържа 250 mg неларабин.

Помощно вещество с известно действие

Всеки ml от разтвора съдържа 1,725 mg (75 микромола) натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

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

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

4.2 Дозировка и начин на приложение

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

Дозировка

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

Възрастни и юноши (на възраст 16 или повече години)

Препоръчителната доза неларабин за възрастни и юноши на възраст 16 или повече години е 1 500 mg/m², приложена интравенозно в продължение на два часа в дни 1, 3 и 5 и се повтаря на всеки 21 дни.

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

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

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

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

Промяна на дозата

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

Специални популации

Старческа възраст

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

Бъбречно увреждане

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

Чернодробно увреждане

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

Начин на приложение

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

4.3 Противопоказания

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

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

НЕВРОЛОГИЧНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

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

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

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

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

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

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

Старческа възраст

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

Канцерогенност и мутагенност

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

Предупреждение за натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,725 mg/ml (75 микромола/ml) натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

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

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

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

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

Бременност

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

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

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

Кърмене

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

Фертилитет

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

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

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

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

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Профилът на безопасност от основни клинични проучвания при препоръчителните дози неларабин при възрастни (1 500 mg/m²) и деца (650 mg/m²) се основава на данни от 103 възрастни и съответно 84 педиатрични пациенти. Най-често срещаните нежелани събития са били умора, стомашно-чревни нарушения, хематологични нарушения, респираторни нарушения, нарушения на нервната система (сънливост, периферни неврологични нарушения [сензорни и моторни], замаяност, хипоестезия, парестезия, главоболие) и пирексия. Дозолимитиращата токсичност, свързана с лечението с неларабин е невротоксичността (вж. точка 4.4).

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

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

Нежелани реакции	Възрастни (1 500 mg/m²) N=103	Деца (650 mg/m²) N=84
Инфекции и инфестации		
Инфекция (включително, но не ограничаваща се до: сепсис, бактериемия, пневмония, гъбична инфекция)	Много чести: 40 (39%)	Много чести: 13 (15%)
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)		
Синдром на туморен лизис (вж. също данните от програма с милосърдна цел и не-основни проучвания)	Чести: 1 (1%)	Не е приложимо
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Фебрилна неутропения	Много чести: 12 (12%)	Чести: 1 (1%)
Неутропения	Много чести: 83 (81%)	Много чести: 79 (94%)
Левкопения	Чести: 3 (3%)	Много чести: 32 (38%)
Тромбоцитопения	Много чести: 89 (86%)	Много чести: 74 (88%)
Анемия	Много чести: 102 (99%)	Много чести: 80 (95%)
Нарушения на метаболизма и храненето		
Хипогликемия	Не е приложимо	Чести: 5 (6%)
Хипокалциемия	Чести: 3 (3%)	Чести: 7 (8%)
Хипомагнезиемия	Чести: 4 (4%)	Чести: 5 (6%)
Хипокалиемия	Чести: 4 (4%)	Много чести: 9 (11%)
Анорексия	Чести: 9 (9%)	Не е приложимо
Психични нарушения		
Състояние на обърканост	Чести: 8 (8%)	Чести: 2 (2%)

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

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

Описание на избрани нежелани реакции

Инфекции и инфестации

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

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

Нарушения на нервната система

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

Двама педиатрични пациенти са имали неврологични събития с летален изход.

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

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

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

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

Постмаркетингови данни

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

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране.

В клиничните проучвания неларабин е прилаган в доза до 75 mg/kg (приблизително 2 250 mg/m²) дневно за 5 дни на педиатричен пациент, в доза до 60 mg/kg (приблизително 2 400 mg/m²) дневно за 5 дни на 5 възрастни пациенти и в доза до 2 900 mg/m² на още двама възрастни пациенти в ден 1, 3 и 5.

Симптоми и признаци

Предозирането с неларабин може да доведе до тежка невротоксичност (възможни са парализа, кома), миелосупресия и потенциална смърт. В доза от 2 200 mg/m², прилагана в дни 1, 3 и 5 на всеки 21 дни, двама пациенти са развили значима, прогресираща сензорна невропатия степен 3. MRI оценките на двамата пациенти показват находки, съответстващи на демиелинизационен процес в шийния дял на гръбначния стълб.

Лечение

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

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

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

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

Клинична ефикасност и данни

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

В отворено клинично проучване, проведено от Cancer and Leukaemia Group B и Southwest Oncology Group, са били оценени безопасността и ефикасността на неларабин при 39 възрастни с Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (T-ALL) или лимфобластен лимфом (T-LBL). Двадесет и осем от 39-те възрастни, на възраст от 16 до 65 години (средно 34 години) са имали рецидив или не са се повлияли от най-малко две предшестващи индукционни схеми. Неларабин в доза 1 500 mg/m²/ден е бил приложен интравенозно в продължение на два часа в дни 1, 3 и 5 от 21 дневен цикъл. Пет от 28 пациенти (18%) [95% CI: 6%—37%], лекувани с неларабин, са постигнали пълно повлияване (брой бласти в костния мозък ≤ 5%, липса на други прояви на заболяването и пълно възстановяване на броя клетки в периферна кръв). Общо 6 пациенти (21%) [95% CI: 8%—41%] са постигнали пълно повлияване със или без хематологично възстановяване. Времето за пълно повлияване и в двете класификации на повлияването е било в границите от 2,9 до 11,7 седмици. Продължителността на повлияване и в двете класификации на повлияването (n = 5) е била между 15 и 195+ седмици. Медианата на обща преживяемост е била 20,6 седмици [95% CI: 10,4–36,4]. Преживяемост една година е била 29% [95% CI: 12%–45%].

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

В отворено, многоцентрово проучване, проведено от Childrens Oncology Group, неларабин е бил прилаган интравенозно в продължение на 1 час за 5 дни при 151 пациенти ≤ 21 годишна възраст, 149 от които са имали рецидив или рефрактерна Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (T-ALL) или Т-клетъчен лимфобластен лимфом (T-LBL). Осемдесет и четири (84) пациенти, от които 39 са получили две или повече предшестващи индукционни схеми, а 31 са получили една предшестваща индукционна схема, са лекувани с 650 mg/m²/ден неларабин, приложен интравенозно в продължение на 1 час дневно за 5 последователни дни с повторение на всеки 21 дни.

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

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

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

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

5.2 Фармакокинетични свойства

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

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

Абсорбция

Възрастни

Стойност на C_{max} на ага-G в плазмата обикновено се достига в края на инфузията на неларабин и обикновено е по-висока от стойността на C_{max} на неларабин, което предполага бърза и екстензивна конверсия на неларабин в ага-G. След инфузия на 1 500 mg/m² неларабин в продължение на два часа при възрастни пациенти, средната (%CV) стойност на C_{max} и на AUC_{inf} на неларабин в плазмата са били съответно 13,9 µM (81%) и 13,5 µM.h (56%). Средната стойност на C_{max} и на AUC_{inf} на ага-G в плазмата са били съответно 115 µM (16%) и 571 µM.h (30%).

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

Педиатрични пациенти

След инфузия от 400 или 650 mg/m² неларабин в продължение на един час при 6 педиатрични пациенти, средната (%CV) стойност на C_{max} на неларабин и на AUC_{inf} в плазмата, коригирани за доза 650 mg/m² са били съответно 45,0 µM (40%) и 38,0 µM.h (39%). Средната стойност на C_{max} и на AUC_{inf} на ага-G в плазмата са били съответно 60,1 µM (17%) и 212 µM.h (18%).

Разпределение

Според комбинирани фармакокинетични данни от проучвания във Фаза I на неларабин в дози от 104 до 2 900 mg/m², неларабин и ага-G се разпределят екстензивно в целия организъм. Специално при неларабин средните (%CV) V_{SS} стойности са били съответно 115 l/m² (159%) и 89,4 l/m² (278%) при възрастни и при педиатрични пациенти. При ага-G средните V_{SS}/F стойности са били съответно 44,8 l/m² (32%) и 32,1 l/m² (25%) при възрастни и при педиатрични пациенти.

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

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

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

Биотрансформация

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

Елиминиране

Неларабин и ага-G се елиминират бързо от плазмата с полуживот приблизително 30 минути и съответно 3 часа. Тези данни са доказани при пациенти с рефрактерна левкемия или лимфом, приемали доза от 1 500 mg/m² неларабин (възрастни) или 650 mg/m² (деца).

Комбинираните Фаза 1 фармакокинетични данни при неларабин в дози от 104 до 2 900 mg/m² показват, че средните (%CV) стойности на клирънса (Cl) на неларабин са съответно 138 l/h/m² (104%) и 125 l/h/m² (214%) при възрастни и педиатрични пациенти в ден 1 (n = 65 възрастни, n = 21 педиатрични пациенти). Привидният клирънс на ага-G (Cl/F) е сравним между двете групи (9,5 l/h/m² (35%) при възрастни пациенти и 10,8 l/h/m² (36%) при педиатрични пациенти) в ден 1.

Неларабин и ага-G се елиминират частично през бъбреците. При 28 възрастни пациенти, 24 часа след инфузията на неларабин в ден 1, средната екскреция на неларабин и ага-G в урината е била съответно 5,3% и 23,2% от приложената доза. Бъбречният клирънс е достигнал средно 9,0 l/h/m² (151%) за неларабин и 2,6 l/h/m² (83%) за ага-G при 21 възрастни пациенти.

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

Педиатрична популация

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

Комбинираните Фаза 1 фармакокинетични данни за дози неларабин от 104 до 2 900 mg/m² показват, че стойностите на клирънса (Cl) и V_{ss} за неларабин и ага-G са сравними в двете групи. В другите раздели се дават повече данни по отношение на фармакокинетиката на неларабин и ага-G при педиатричната популация.

Пол

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

Раса

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

Бъбречно увреждане

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

Пациенти в старческа възраст

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

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са били наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на клиничните нива на експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба са следните: неларабин е предизвикал хистопатологични промени на централната нервна система (вакуолизация на бялото вещество и дегеративни промени в главния мозък, малкия мозък и гръбначния мозък) при маймуни след ежедневно лечение с неларабин за 23 дни при експозиция под терапевтичната експозиция при хора. *In vitro* неларабин показва цитотоксичност върху моноцити и макрофаги.

Канцерогенност

Не са провеждани изследвания за канцерогенност на неларабин.

Мутагенност

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

Репродуктивна токсичност

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

Фертилитет

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

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

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

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

6.4 Специални условия на съхранение

За условията на съхранение след първоначално отваряне на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

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

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

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

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

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

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

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/403/001-002

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

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

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

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

ПРИЛОЖЕНИЕ II

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

А. ПРОИЗВОДИТЕЛ(И), ОТГОВОРЕН(НИ) ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

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

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

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

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

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

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

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

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2. на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

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

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

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

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

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор
неларабин

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

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

6 флакона x 50 ml

250 mg/50 ml

1 флакон x 50 ml

250 mg/50 ml

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

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

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

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор
неларабин

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

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

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

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

250 mg/50 ml

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

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение

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

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксично

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

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

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Novartis Europharm Limited

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/403/001

6 флакона x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 флакон x 50 ml

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

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

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

неларабин (nelarabine)

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

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

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

Какво съдържа тази листовка

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

1. Какво представлява Atriance и за какво се използва

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

Atriance се използва за лечение на пациенти с:

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

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

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

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

- ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) сте алергични към неларабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Предупреждения и предпазни мерки

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

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

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

Кръвни изследвания по време на лечението

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

Старческа възраст

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

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

Други лекарства и Atriance

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

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

Бременност, кърмене и фертилитет

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

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

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

Шофиране и работа с машини

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

Atriance съдържа натрий

Това лекарство съдържа най-малко 23 mg натрий на доза. Това трябва да се има предвид, ако сте на диета с контролиран прием на натрий.

3. Как се прилага Atriance

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

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

Възрастни и юноши (на възраст 16 или повече години)

Обичайната доза е 1 500 mg/m² телесна повърхност дневно.

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

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

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

Препоръчителната доза е 650 mg/m² телесна повърхност дневно.

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

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

Спиране на лечението с Atriance

Вашият лекар ще прецени кога да се спре лечението.

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

4. Възможни нежелани реакции

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

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

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

Най-сериозните нежелани реакции

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

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

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

Други много чести нежелани реакции

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

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

Уведомете лекар, ако някой от тези признаци стане обезпокоителен.

Чести нежелани реакции

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

- Силни, неконтролирани мускулни контракции, често придружавани с безсъзнание, което може да се дължи на епилептичен пристъп (*припадъци*).
- Непохватност и липса на координация, засягащи равновесието, ходенето, движението на крайниците или очите, или говора.
- Несъзнателно ритмично треперене на един или повече крайници (*тремор*).
- Мускулна слабост (възможно свързана с *периферна невропатия* – вижте по-горе), ставна болка, болка в гърба, болка в ръцете и стъпалата, включително чувство на боцкане и изтръпване.
- Понижено кръвно налягане.
- Загуба на тегло и загуба на апетит (*анорексия*); болки в стомаха, болка в устата, язви или възпаление на устата.
- Проблеми с паметта, чувство на обърканост; замъглено зрение; промяна или загуба на вкуса (*дисгеузия*).
- Натрупване на течност около белите дробове, водещо до гръдна болка и затруднение в дишането (*плеврален излив*); хрипове
- Повишено количество билирубин в кръвта, което може да причини пожълтяване на кожата и да предизвика чувство на сънливост.
- Повишаване на нивата на чернодробните ензими в кръвта.

- Повишаване на нивата на креатинин в кръвта (признак за проблеми с бъбреците, което може да доведе до намаляване на честотата на уриниране).
- Освобождаване на съдържанието на туморните клетки (*синдром на туморен разпад*), което може да натовари допълнително Вашия организъм. Началните симптоми включват гадене и повръщане, задух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, летаргия и/или ставен дискомфорт. Ако това настъпи, е по-вероятно да настъпи при приложението на първата доза. Вашият лекар ще вземе необходимите предпазни мерки за да понижи риска за това.
- Понижени нива на някои вещества в кръвта:
 - понижени нива на калций, което може да причини мускулни крампи, коремни крампи или спазми
 - понижени нива на магнезий, което може да причини мускулна слабост, объркване, резки движения, повишено кръвно налягане, неправилен сърдечен ритъм и намалени рефлексии при тежко понижаване на нивата на магнезия в кръвта.
 - понижени нива на калий могат да причинят чувство на слабост
 - понижени нива на глюкоза, което може да причини гадене, изпотяване, слабост, прималяване, объркване или халюцинации.

Уведомете лекар, ако някой от тези признаци стане обезпокоителен.

Редки нежелани реакции

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

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

Уведомете лекар, ако някой от тези признаци стане обезпокоителен.

Съобщаване на нежелани реакции

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

5. Как да съхранявате Atriance

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

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

Това лекарство не изисква специални условия на съхранение.

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

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

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Atriance

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

Как изглежда Atriance и какво съдържа опаковката

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

Всеки флакон съдържа 50 ml.

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

Притежател на разрешението за употреба

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Ирландия

Производител

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

Novartis Farmacéutica SA
Ronda de Santa Maria 158
08210 Barberà del Vallès, Barcelona
Испания

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Германия

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

België/Belgique/Belgien

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

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Eesti

SIA Novartis Baltics Eesti filiaal
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

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

France

Sandoz
Тел: +33 800 45 57 99

Hrvatska

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

Ireland

Novartis Ireland Limited
Tel: +353 1 260 12 55

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Lietuva

SIA Novartis Baltics Lietuvos filialas
Tel: +370 5 269 16 50

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 88 04 52 555

Norge

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

Österreich

Novartis Pharma GmbH
Tel: +43 1 86 6570

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Дата на последно преразглеждане на листовката

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

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

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

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

УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ATRIANCE

Съхранение на Atriance инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

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

Указания за работа и изхвърляне на Atriance

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

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