

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse iga ml sisaldab 5 mg nelarabiini.

Üks vial sisaldab 250 mg nelarabiini (*nelarabinum*).

### Teadaolevat toimet omav abiaine

Lahuse iga ml sisaldab 1,725 mg (75 mikromooli) naatriumit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, värvitu lahus.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

Nelarabiin on näidustatud T-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia (T-ALL) ja T-rakulise lümfoblastse lümfoomi (T-LBL) raviks patsientidel, kelle haigus ei ole allunud vähemalt kahele kemoterapia skeemile või kelle haigus on ravijärgselt retsidiveerunud.

Kuna nende haigustega patsientide arv on väike, põhineb neid näidustusi toetav informatsioon piiratud andmetel.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nelarabiini tuleb manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

#### Annustamine

Regulaarselt tuleb kontrollida täisverepilti, sealhulgas trombotsüütide arvu (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

#### Täiskasvanud ja noorukid (16-aastased ja vanemad)

Nelarabiini soovitatav annus täiskasvanutele ning 16-aastastele ja vanematele noorukitele on 1500 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse veenisiseselt kahe tunni jooksul päevadel 1, 3 ja 5 ning seda korratakse iga 21 päeva järel.

#### Lapsed ja noorukid (21-aastased ja nooremad)

Nelarabiini soovitatav annus lastele ja noorukitele (21-aastased ja nooremad) on 650 mg/m<sup>2</sup>, mis manustatakse veenisiseselt ühe tunni jooksul viiel järjestikusel päeval ning seda korratakse iga 21 päeva järel.

Kliinilistes uuringutes on 16...21-aastastel patsientidel kasutatud nii 650 mg/m<sup>2</sup> kui 1500 mg/m<sup>2</sup>. Efektiivsus ja ohutus olid sarnased mõlema annuse kasutamisel. Raviarst peab selles vanusevahemikus patsientide ravimisel kaaluma, milline annus on sobiv.

Alla 4-aastaste patsientide kohta on kliinilis-farmakoloogilised andmed vähesed (vt lõik 5.2).

#### Annuse kohandamine

Nelarabiini manustamine tuleb lõpetada 2. või enama raskusastme närvisüsteemi kõrvaltoime (vastavalt Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldistele terminoloogilistele kriteeriumidele, NCI CTCAE) esimese nähu ilmnemisel. Muude kõrvaltoimete, sealhulgas hematoloogiliste kõrvaltoimete korral on üheks võimaluseks järgmise manustamiskorra edasilükkamine.

#### Patsientide erirühmad

##### *Eakad*

Nelarabiiniga ei ole ravitud piisaval arvul 65-aastaseid ja vanemaid patsiente, et kindlaks teha, kas nad reageerivad ravile teistmoodi kui noored patsiendid (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

##### *Neerukahjustus*

Neerukahjustusega isikutel ei ole nelarabiini kasutamist uuritud. Nelarabiin ja 9-β-D-arabinoofuranosüülguaniin (ara-G) erituvad osaliselt neerude kaudu (vt lõik 5.2). Puuduvad piisavad andmed, mis toetaksid annuse kohandamise soovitusi patsientidel kreatiniini kliirensiga (CL<sub>cr</sub>) alla 50 ml/min. Neerukahjustusega patsiente tuleb nelarabiiniga ravi ajal hoolega jälgida kõrvaltoimete suhtes.

##### *Maksakahjustus*

Maksakahjustusega patsientidel ei ole nelarabiini kasutamist uuritud. Nende patsientide ravimisel peab olema ettevaatlik.

#### Manustamisviis

Nelarabiini kasutatakse ainult intravenosselt ja seda ei tohi enne manustamist lahjendada. Vajalik nelarabiini annus tuleb viia polüvinüülkloriidi (PVC) või etüülvinüülatsetaadi (EVA) infusioonikottidesse või klaaskonteineritesse ja manustada kahe tunni jooksul veeniinfusioonina täiskasvanud patsientidele ja ühe tunni jooksul lastele.

### **4.3 Vastunäidustused**

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

#### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

##### **NÄRVISÜSTEEMI KÕRVALTOIMED**

Nelarabiini kasutamise ajal on kirjeldatud raskete närvisüsteemi kõrvaltoimete teket. Nendeks kõrvaltoimeteks on olnud vaimse seisundi muutused, sealhulgas tõsine somnolentsus, segasusseisund ja kooma, kesknärvisüsteemi häired, sealhulgas krambid, ataksia ning epileptiline seisund, ja perifeerne neuropaatia, sealhulgas hüpesteesia alates tuimusest ja paresteesiatest kuni motoorse nõrkuse ja paralüüsini. Samuti on kirjeldatud demüelinisatsiooniga seotud tüsistusi ja atsendeeruvat perifeerset neuropaatiat, mis sarnaneb kliiniliselt pildilt Guillain-Barré sündroomile (vt lõik 4.8). Neurotoksilisus on nelarabiini annust limiteeriv kõrvaltoime. Need kõrvaltoimed ei ole alati täielikult taandunud nelarabiiniga ravi lõpetamise järgselt. Seetõttu tuleb patsiente hoolikalt jälgida närvisüsteemi kõrvaltoimete suhtes ning nelarabiiniga ravi lõpetada, kui ilmnevad NCI CTCAE 2. või enam raskusastme närvisüsteemi kõrvaltoimete esimesed nähud.

Patsientidel, kes on eelnevalt saanud või saavad samaaegselt intratekaalset kemoterapiat või on eelnevalt saanud kraniospinaalset kiiritusravi, on suurem risk neuroloogiliste kõrvaltoimete tekkeks (vt lõik 4.2 - annuse kohandamine) ning seetõttu ei ole samaaegne intratekaalne ravi ja/või kraniospinaalne kiiritusravi soovitatav.

Immuniseerimine elusvaktsiiniga võib alanenud immuunvastusega isikul põhjustada infektsiooni teket. Seetõttu ei ole elusvaktsiinidega vaktsineerimine soovitatav.

Nelarabiiniga ravi on seostatud leukopeenia, trombotsütopeenia, aneemia ja neutropeenia (sealhulgas febrilise neutropeenia) tekkega. Regulaarselt tuleb kontrollida täisverepilti, sealhulgas trombotsüütide arvu (vt lõigud 4.2 ja 4.8).

Nelarabiini saavatele patsientidele on soovitatav manustada intravenoosset vedelikravi vastavalt hüperurikeemia ravi tavapraktikale, kui esineb risk tuumori lüüsi sündroomi tekkeks. Allopurinooli kasutamist tuleb kaaluda patsientidel, kellel esineb risk hüperurikeemia tekkeks.

##### Eakad

Nelarabiini kliinilistes uuringutes ei osalenud piisav arv 65 aasta vanuseid ja vanemaid patsiente, et kindlaks teha, kas nad reageerivad ravile teistmoodi kui nooremad patsiendid. Uuriva analüüsi põhjal oli kõrgem vanus, eriti alates 65. eluaastast, seotud närvisüsteemi kõrvaltoimete suurema esinemissagedusega.

##### Kartsinogeensus ja mutageensus

Nelarabiiniga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud. Siiski on teada, et nelarabiin on imetajarakkudele genotoksilise toimega (vt lõik 5.3).

##### Naatriumisisalduse hoiatus

See ravimpreparaat sisaldab 1,725 mg/ml (75 mikromooli/ml) naatriumit. Sellega tuleb arvestada patsientide puhul, kes on piiratud naatriumisisaldusega dieedil.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Nelarabiin ja ara-G ei inhibeerinud oluliselt põhiliste maksa tsütokroom P450 (CYP) isoensüümide CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 või CYP3A4 aktiivsust *in vitro*.

Nelarabiini ei soovitata manustada koos adenosiindeaminaasi inhibiitoritega, nagu pentostatiin. Samaaegsel manustamisel võib väheneda nelarabiini efektiivsus ja/või muutuda kummagi toimeaine kõrvaltoimete profiil.

#### **4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine**

##### Kontratseptsioon meestel ja naistel

Seksuaalselt aktiivsed mehed ja naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid meetodeid nelarabiiniga ravi ajal. Mehed, kelle partnerid on rasedad või võivad rasestuda, peavad kasutama kondoomi nelarabiiniga ravi ajal ja vähemalt kolm kuud pärast ravi lõppu.

##### Rasedus

Nelarabiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsetes on ilmnenud reproduktsioonitoksilisus (vt lõik 5.3). Võimalik risk inimestele on teadmata, kuid ravimi kasutamine raseduse ajal viib tõenäoliselt loote väärarengute tekkeni.

Nelarabiini ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik. Kui patsient rasestub nelarabiiniga ravi ajal, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

##### Imetamine

Ei ole teada, kas nelarabiin või tema metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada. Rinnaga toitmine tuleb lõpetada Atriance-ravi ajal.

##### Fertiilsus

Nelarabiini toime inimeste fertiilsusele ei ole teada. Ravimi farmakoloogilise toime tõttu on võimalik ebasoodne toime fertiilsusele. Vajadusel tuleb patsientidega arutada raseduse planeerimisega seotud küsimusi.

#### **4.7 Toime reaktsioonikiirusele**

Atriance mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet.

Nelarabiiniga ravi saavad patsiendid on ohustatud somnolentsuse tekkest ravi ajal ja mitmel ravijärgsel päeval. Patsiente tuleb hoiatada, et somnolentsus võib mõjutada tähelepanu nõudvate tegevuste sooritamise (nt autojuhtimise) võimet.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusandmete kokkuvõte

Kesksetes kliinilistes uuringutes, kus nelarabiini manustati täiskasvanutele (1500 mg/m<sup>2</sup>) ja lastele (650 mg/m<sup>2</sup>) soovitatavates annustes, on ohutusandmed saadud 103 täiskasvanult ja 84 lapselt. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks olid väsimus, seedetrakti häired, vereloomehäired, respiratoorsed häired, närvisüsteemi häired (sommelentsus, perifeerse närvisüsteemi häired [sensorsed ja motoorsed], peeringlus, hüpesteesia, paresteesia, peavalu) ja palavik. Neurotoksilisus on nelarabiinraviga seotud annust limiteeriv kõrvaltoime (vt lõik 4.4).

### Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ( $\geq 1/10$ ), sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ), aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10000$ ) ja esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

<b>Kõrvaltoimed</b>	<b>Täiskasvanud (1500 mg/m<sup>2</sup>) N=103</b>	<b>Lapsed (650 mg/m<sup>2</sup>) N=84</b>
<b>Infektsioonid ja infestatsioonid</b>		
Infektsioon (sealhulgas, kuid mitte ainult: sepsis, baktereemia, kopsupõletik, seennakkus).	Väga sage: 40 (39%)	Väga sage: 13 (15%)
<b>Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvajakad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)</b>		
Tuumori lüüsi sündroom (vt ka abiprogrammi raames kasutamisel ja mittekesksetest uuringutest saadud andmed)	Sage: 1 (1%)	Ei ole kohaldatav
<b>Vere ja lümfisüsteemi häired</b>		
Febriilne neutropeenia	Väga sage: 12 (12%)	Sage: 1 (1%)
Neutropeenia	Väga sage: 83 (81%)	Väga sage: 79 (94%)
Leukopeenia	Sage: 3 (3%)	Väga sage: 32 (38%)
Trombotsütopeenia	Väga sage: 89 (86%)	Väga sage: 74 (88%)
Aneemia	Väga sage: 102 (99%)	Väga sage: 80 (95%)
<b>Ainevahetus- ja toitumishäired</b>		
Hüpoplükeemia	Ei ole kohaldatav	Sage: 5 (6%)
Hüpokaltseemia	Sage: 3 (3%)	Sage: 7 (8%)
Hüpomagneseemia	Sage: 4 (4%)	Sage: 5 (6%)
Hüpokaleemia	Sage: 4 (4%)	Väga sage: 9 (11%)
Isutus	Sage: 9 (9%)	Ei ole kohaldatav
<b>Psühhiaatrilised häired</b>		
Segasusseisund	Sage: 8 (8%)	Sage: 2 (2%)

<b>Närvisüsteemi häired</b>		
Krambid (sh tõmblused, grand mal hood, <i>status epilepticus</i> )	Sage: 1 (1%)	Sage: 5 (6%)
Amneesia	Sage: 3 (3%)	Ei ole kohaldatav
Somnolentsus	Väga sage: 24 (23%)	Sage: 6 (7%)
Perifeerse närvisüsteemi häired (sensoorsed ja motoorsed)	Väga sage: 22 (21%)	Väga sage: 10 (12%)
Hüpesteesia	Väga sage: 18 (17%)	Sage: 5 (6%)
Paresteesia	Väga sage: 15 (15%)	Sage: 3 (4%)
Ataksia	Sage: 9 (9%)	Sage: 2 (2%)
Tasakaaluhäire	Sage: 2 (2%)	Ei ole kohaldatav
Treemor	Sage: 5 (5%)	Sage: 3 (4%)
Pearinglus	Väga sage: 22 (21%)	Ei ole kohaldatav
Peavalu	Väga sage: 15 (15%)	Väga sage: 14 (17%)
Maitsehäire	Sage: 3 (3%)	Ei ole kohaldatav
<b>Silma kahjustused</b>		
Ähmane nägemine	Sage: 4 (4%)	Ei ole kohaldatav
<b>Vaskulaarsed häired</b>		
Hüpotensioon	Sage: 8 (8%)	Ei ole kohaldatav
<b>Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired</b>		
Pleuraefusioon	Sage: 10 (10%)	Ei ole kohaldatav
Vilisev hingamine	Sage: 5 (5%)	Ei ole kohaldatav
Hingeldus	Väga sage: 21 (20%)	Ei ole kohaldatav
Köha	Väga sage: 26 (25%)	Ei ole kohaldatav
<b>Seedetrakti häired</b>		
Kõhulahtisus	Väga sage: 23 (22%)	Sage: 2 (2%)
Stomatiit	Sage: 8 (8%)	Sage: 1 (1%)
Oksendamine	Väga sage: 23 (22%)	Sage: 8 (10%)
Kõhuvalu	Sage: 9 (9%)	Ei ole kohaldatav
Kõhukinnisus	Väga sage: 22 (21%)	Sage: 1 (1%)
Iiveldus	Väga sage: 42 (41%)	Sage: 2 (2%)
<b>Maksa ja sapiteede häired</b>		
Hüperbilirubineemia	Sage: 3 (3%)	Sage: 8 (10%)
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Ei ole kohaldatav	Väga sage: 10 (12%)
Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage: 6 (6%)	Ei ole kohaldatav
<b>Lihaskoe ja sidekoe kahjustused</b>		
Lihasnõrkus	Sage: 8 (8%)	Ei ole kohaldatav
Lihavalu	Väga sage: 13 (13%)	Ei ole kohaldatav
Liigesvalu	Sage: 9 (9%)	Sage: 1 (1%)
Seljavalu	Sage: 8 (8%)	Ei ole kohaldatav
Jäsemevalu	Sage: 7 (7%)	Sage: 2 (2%)
Rabdomüolüüs, vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus (vt „Turuletulekujärgsed andmed“)	Harv: ei ole kohaldatav	Harv: ei ole kohaldatav

<b>Neerude ja kuseteede häired</b>		
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage: 2 (2%)	Sage: 5 (6%)
<b>Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid</b>		
Tursed	Väga sage: 11 (11%)	Ei ole kohaldatav
Ebatavaline kõnnak	Sage: 6 (6%)	Ei ole kohaldatav
Perifeersed tursed	Väga sage: 15 (15%)	Ei ole kohaldatav
Palavik	Väga sage: 24 (23%)	Sage: 2 (2%)
Valu	Väga sage: 11 (11%)	Ei ole kohaldatav
Väsimus	Väga sage: 51 (50%)	Sage: 1 (1%)
Asteenia	Väga sage: 18 (17%)	Sage: 5 (6%)

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### Infektsioonid ja infestatsioonid

Täiskasvanutel täheldati ühte biopsiaga kinnitatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtu.

Nelarabiiniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud mõnikord surmaga lõppenud oportunistlikke infektsioone.

#### Närvisüsteemi häired

Kirjeldatud on demüelinisatsiooniga seotud tüsistusi ja astendeeruvat perifeerset neuropaatiat, mis sarnaneb kliiniliselt pildilt Guillain-Barré sündroomile.

Kahel lapsel tekkisid surmaga lõppenud närvisüsteemi kõrvaltoimed.

### Andmed NCI uuringutest/abiprogrammi raames kasutamisest ja I faasi uuringutest

Lisaks kesksetes kliinilistes uuringutes täheldatud kõrvaltoimetele on andmed saadud ka 875 NCI uuringutes/abiprogrammi raames (694 patsienti) ja I faasi uuringutes (181 patsienti) nelarabiini saanud patsiendilt. Täheldati järgmisi täiendavaid kõrvaltoimeid:

#### Hea- ja pahaloomulised kasvajad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

Tuumori lüüsi sündroom – 7 juhtu (vt lõigud 4.2 ja 4.4)

### Turuletulekujärgsed andmed

Rabdomüolüüs ja vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus on kõrvaltoimetena kindlaks tehtud nelarabiini registreerimisjärgse kasutamise käigus. See hõlmab spontaanseid teateid ning samuti tõsiseid kõrvaltoimeid käimasolevatest uuringutest.

#### Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.



## 4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Nelarabiini on kliinilistes uuringutes manustatud annuses kuni 75 mg/kg (ligikaudu 2250 mg/m<sup>2</sup>) ööpäevas 5 päeva jooksul ühele lapsele, annuses kuni 60 mg/kg (ligikaudu 2400 mg/m<sup>2</sup>) ööpäevas 5 päeva jooksul viiele täiskasvanud patsiendile ja annuses kuni 2900 mg/m<sup>2</sup> veel kahele täiskasvanule päevadel 1, 3 ja 5.

### Sümptomid

On tõenäoline, et nelarabiini üleannustamine põhjustab rasket neurotoksilisust (sh paralüüsi, koomat), müelosupressiooni ja võimalikult surma. Annuse 2200 mg/m<sup>2</sup> manustamisel päevadel 1, 3 ja 5 iga 21 päeva järel tekkis kahel patsiendil oluline 3. astme astsendeeruv sensoorne neuropaatia. Nendele patsientidele tehtud MRT uuringu leid ühtis lülisamba kaelaosa demüeliniseeriva protsessi leiuga.

### Ravi

Nelarabiini üleannustamisele teadaolev antidoot puudub. Rakendada tuleb toetavat ravi vastavalt hea kliinilise praktika põhimõtetele.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: Kasvajavastased ained, antimetaboliidid, puriini analoogid, ATC-kood: L01B B 07

Nelarabiin on deoksüguanosiini analoogi ara-G eelravim. Nelarabiin demetüleeritakse adenosiindeaminaasi (ADA) poolt kiiresti ara-G-ks ja seejärel fosforüülitakse intratsellulaarselt deoksüguanosiinkinaasi ja deoksütsütidiini poolt 5'-monofosfaat-metaboliidiks. Monofosfaat-metaboliit konverteeritakse seejärel aktiivseks 5'-trifosfaadiks, ara-GTP-ks. Ara-GTP kogunemine leukeemilistes blastides võimaldab ara-GTP eelistatud ühinemist desoksüribonukleiinhappega (DNA), mis viib DNA sünteesi inhibeerimiseni. See põhjustab rakkude surma. Nelarabiini tsütotoksilisele toimele võivad kaasa aidata muud mehhanismid. *In vitro* on T-rakud nelarabiini tsütotoksilise toime suhtes tundlikumad kui B-rakud.

### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

#### *Kliinilised uuringud retsiveerunud või refraktaarse T-ALL ja T-LBLga täiskasvanutel*

Avatud uuringus, mille läbiviijateks olid *Cancer and Leukaemia Group B* ja *Southwest Oncology Group*, hinnati nelarabiini ohutust ja efektiivsust 39 T-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia (T-ALL) või lümfoblastse lümfoomiga (T-LBL) täiskasvanul. Kahekümne kaheksal täiskasvanul 39-st oli haigus retsiveerunud või refraktaarne vähemalt kahe eelneva induktsioonravi skeemi suhtes; need patsiendid olid vanuses 16...65 aastat (keskmine 34 aastat). Nelarabiini manustati veenisiseselt annuses 1500 mg/m<sup>2</sup>/päevas kahe tunni jooksul 21-päevase tsükli päevadel 1, 3 ja 5. Viis nelarabiiniga ravitud patsienti 28-st (18 %) [95 % CI: 6 %...37 %] saavutas täieliku ravivastuse (blastide arv luuüdis ≤ 5 %, muude haigustunnuste puudumine ja perifeerse vere rakkude arvu täielik taastumine). Kokku 6 patsienti (21 %) [95 % CI: 8 %...41 %] saavutas täieliku ravivastuse koos hematoloogilise paranemisega või ilma. Aeg täieliku ravivastuse saavutamiseni jäi mõlema ravivastuse klassifikatsiooni puhul vahemikku 2,9...11,7 nädalat. Ravivastuse kestus jäi (mõlema ravivastuse klassifikatsiooni puhul (n=5) vahemikku 15 ja 195+ nädalat. Keskmine üldine elulemus oli 20,6 nädalat [95 % CI: 10,4...36,4]. Elulemus ühe aasta möödudes oli 29 % [95 % CI: 12 %...45 %].

### Kliinilised uuringud retsidiveerunud või refraktaarse T-ALL ja T-LBLga lastel

Avatud mitmekeskuselises uuringus, mille viis läbi *Childrens Oncology Group*, manustati nelarabiini 5 päeval veenisiseselt 1 tunni jooksul 151 patsiendile vanuses  $\leq 21$  aasta, kellest 149-l oli retsidiveerunud või refraktaarne T-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (T-ALL) või T-rakuline lümfoblastne lümfoom (T-LBL). Kaheksakümmend neli (84) patsienti, kellest 39 olid saanud kahte või enamat eelnevat induktsioonravi skeemi ja kellest 31 olid saanud ühte eelnevat induktsioonravi skeemi, said raviks  $650 \text{ mg/m}^2/\text{ööpäevas}$  nelarabiini veenisiseselt 1 tunni jooksul igal viiel järjestikusel päeval, mida korrati iga 21 päeva järel.

39-st kahte või enamat induktsioonravi skeemi saanud patsiendist 5 (13 %) [95 % CI: 4 %...27 %] saavutas täieliku ravivastuse (blastide arv luuüdis  $\leq 5$  %, muude haigustunnuste puudumine ja perifeerse vere rakkude arvu täielik taastumine) ja 9 (23 %) [95 % CI: 11 %...39 %] saavutas täieliku ravivastuse koos täieliku hematoloogilise paranemisega või ilma. Ravivastuse kestus jäi mõlema ravivastuse klassifikatsiooni puhul vahemikku 4,7 ja 36,4 nädalat ja üldise elulemuse mediaan oli 13,1 nädalat [95 % CI: 8,7...17,4] ning elulemus ühe aasta möödudes 14 % [95 % CI: 3 %...26 %].

Kolmteist (42 %) 31-st ühte eelnevat induktsioonravi skeemi saanud patsiendist saavutas täieliku ravivastuse. Üheksa patsienti 31-st ei reageerinud eelnevale induktsioonravile (ravile mitteallunud patsiendid). Üheksast ravile mitteallunud patsiendist neli (44 %) saavutas täieliku ravivastuse nelarabiinile.

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada täielikku informatsiooni ravimpreparaadi kohta. Euroopa Raviamet vaatab igal aastal üle ravimi kohta saadud uue informatsiooni ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse/uuendatakse.

## **5.2 Farmakokineetilised omadused**

Nelarabiin on deoksüguanosiini analoogi ara-G eelravim. Nelarabiin demetüleeritakse adenosiindeaminaasi (ADA) poolt kiiresti ara-G-ks ja seejärel fosforüülitakse intratsellulaarselt deoksüguanosiinkinaasi ja deoksütsütidiini poolt 5'-monofosfaat-metaboliidiks. Monofosfaat-metaboliit konverteeritakse seejärel aktiivseks 5'-trifosfaadiks, ara-GTP-ks. Ara-GTP kogunemine leukeemilistes blastides võimaldab ara-GTP eelistatud ühinemist desoksüribonukleiinhappega (DNA), mis viib DNA sünteesi inhibeerimiseni. See põhjustab rakkude surma. Nelarabiini tsütotoksilisele toimele võivad kaasa aidata muud mehhanismid. *In vitro* on T-rakud nelarabiini tsütotoksilise toime suhtes tundlikumad kui B-rakud.

Ristuva analüüsi põhjal, kus kasutati andmeid neljast I faasi uuringust, iseloomustati nelarabiini ja ara-G farmakokineetikat refraktaarse leukeemia või lümfoomiga alla 18-aastastel ja täiskasvanud patsientidel.

### Imendumine

#### Täiskasvanud

Ara-G  $C_{\max}$  väärtused plasmas saavutati üldjuhul nelarabiini infusiooni lõppedes ja need olid üldiselt kõrgemad kui nelarabiini  $C_{\max}$  väärtused, mis näitab nelarabiini kiiret ja ulatuslikku konversiooni ara-G-ks. Pärast nelarabiini  $1500 \text{ mg/m}^2$  infusiooni kahe tunni jooksul täiskasvanud patsientidele olid keskmised (%CV) plasma nelarabiini  $C_{\max}$  ja  $AUC_{\text{inf}}$  väärtused vastavalt  $13,9 \mu\text{M}$  (81 %) ja  $13,5 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (56 %). Keskmised plasma ara-G  $C_{\max}$  ja  $AUC_{\text{inf}}$  väärtused olid vastavalt  $115 \mu\text{M}$  (16 %) ja  $571 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (30 %).

1. päeval ilmnes ara-GTP intratsellulaarne  $C_{\max}$  3...25 tunni jooksul. Keskmised (%CV) intratsellulaarsed ara-GTP  $C_{\max}$  ja AUC väärtused olid selle annuse puhul  $95,6 \mu\text{M}$  (139 %) ja  $2214 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  (263 %).

### Lapsed

Pärast nelarabiini 400 või 650 mg/m<sup>2</sup> infusiooni ühe tunni jooksul 6 lapsele olid keskmised (%CV) plasma nelarabiini C<sub>max</sub> ja AUC<sub>inf</sub> väärtused (kohandatuna 650 mg/m<sup>2</sup> annuse järgi) vastavalt 45,0 µM (40 %) ja 38,0 µM.h (39 %). Keskmised plasma ara-G C<sub>max</sub> ja AUC<sub>inf</sub> väärtused olid vastavalt 60,1 µM (17 %) ja 212 µM.h (18 %).

### Jaotumine

Kombineeritud I faasi farmakokineetiliste andmete põhjal (nelarabiini annused 104...2900 mg/m<sup>2</sup>) jaotuvad nelarabiin ja ara-G laialdaselt kogu organismis. Nelarabiinile iseloomulikud keskmised (%CV) V<sub>SS</sub> väärtused olid 115 l/m<sup>2</sup> (159 %) ja 89,4 l/m<sup>2</sup> (278 %) vastavalt täiskasvanutel ja lastel. Ara-G keskmised V<sub>SS</sub>/F väärtused olid 44,8 l/m<sup>2</sup> (32 %) ja 32,1 l/m<sup>2</sup> (25 %) vastavalt täiskasvanutel ja lastel.

Nelarabiin ja ara-G ei seonu oluliselt inimese plasmavalkudega (alla 25 %) *in vitro* ning seondumine ei sõltu nelarabiini või ara-G kontsentratsioonist kuni väärtuseni 600 µM.

Nelarabiini või ara-G kuhjumist plasmas ei täheldatud pärast nelarabiini manustamist iga päev või päevadel 1, 3 ja 5.

Intratsellulaarne ara-GTP kontsentratsioon leukeemilistes blastides oli määratav pikka aega pärast nelarabiini manustamist. Nelarabiini korduval manustamisel täheldati intratsellulaarse ara-GTP kuhjumist. Nelarabiini manustamisel päevadel 1, 3 ja 5 olid C<sub>max</sub> ja AUC<sub>(0-t)</sub> väärtused 3. päeval vastavalt ligikaudu 50 % ja 30 % suuremad kui C<sub>max</sub> ja AUC<sub>(0-t)</sub> väärtused 1. päeval.

### Biotransformatsioon

Nelarabiini metabolism toimub peamiselt O-demetüleerumise teel adenosiindeaminaasi vahendusel, mille tulemusena moodustub ara-G, mis hüdrolüüsib guaniiniks. Lisaks hüdrolüüsib osa nelarabiinist metüülguaniiniks, mis O-demetüleerub guaniiniks. Guaniin N-deamineeritakse ksantiiniks, mille edasise oksüdatsiooni käigus tekib kusihape.

### Eritumine

Nelarabiin ja ara-G elimineeritakse plasmast kiiresti poolväärtusajaga vastavalt umbes 30 minutit ja 3 tundi. Neid leide demonstreeriti refraktaarse leukeemia või lümfoomiga patsientidel, kes said nelarabiini annuses 1500 mg/m<sup>2</sup> (täiskasvanud) või 650 mg/m<sup>2</sup> (lapsed).

Kombineeritud I faasi farmakokineetilised andmed (nelarabiini annused 104...2900 mg/m<sup>2</sup>) näitavad, et 1. päeval on nelarabiini keskmine (%CV) kliirens (Cl) 138 l/h/m<sup>2</sup> (104 %) ja 125 l/h/m<sup>2</sup> (214 %) vastavalt täiskasvanutel ja lastel (n = 65 täiskasvanud, n = 21 lapsed). Ara-G kliirens (Cl/F) on 1. päeval võrreldav kahes rühmas [9,5 l/h/m<sup>2</sup> (35 %) täiskasvanutel ja 10,8 l/h/m<sup>2</sup> (36 %) lastel].

Nelarabiin ja ara-G erituvad osaliselt neerude kaudu. 28 täiskasvanud patsiendil oli 24 tundi pärast nelarabiini 1. päeva infusiooni nelarabiini ja ara-G keskmine eritumine uriiniga vastavalt 5,3 % ja 23,2 % manustatud annusest. 21 täiskasvanud patsiendil oli nelarabiini ja ara-G renaalne kliirens keskmiselt vastavalt 9,0 l/h/m<sup>2</sup> (151 %) ja 2,6 l/h/m<sup>2</sup> (83 %).

Kuna intratsellulaarse ara-GTP eliminatsioon oli pikaajaline, ei õnnestunud selle eliminatsiooni poolväärtusaega täpselt määrata.

### Lapsed

Alla 4-aastaste patsientide kohta on kliinilis-farmakoloogilised andmed vähesed.

Kombineeritud I faasi farmakokineetilised andmed (nelarabiini annused 104...2900 mg/m<sup>2</sup>) näitavad, et nelarabiini ja ara-G kliirens (Cl) ja V<sub>SS</sub> väärtused on kahes rühmas võrreldavad. Täiendavad andmed nelarabiini ja ara-G farmakokineetika kohta lastel on toodud teistes alalõikudes.

## Sugu

Sugu ei mõjuta nelarabiini või ara-G farmakokineetikat. Intratsellulaarse ara-GTP  $C_{max}$  ja  $AUC_{(0-t)}$  väärtused olid sama annuse kasutamisel keskmiselt 2...3 korda suuremad täiskasvanud naispatsientidel võrreldes meespatsientidega.

## Rass

Rassi mõju nelarabiini ja ara-G farmakokineetikale ei ole eraldi uuritud. Farmakokineetika/farmakodünaamika ristuva analüüsi põhjal puudus rassi ilmne mõju nelarabiini, ara-G või intratsellulaarse ara-GTP farmakokineetikale.

## Neerukahjustus

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole nelarabiini ja ara-G farmakokineetikat eraldi uuritud. Nelarabiin eritub vähesel määral neerude kaudu (5...10 % manustatud annusest). Ara-G eritub neerude kaudu suuremal määral (20...30 % manustatud nelarabiini annusest). Kliinilistes uuringutes osalenud täiskasvanud ja lapsed jaotati neerukahjustuse järgi kolme rühma: normaalne neerufunktsioon kreatiini kliirensiga ( $Cl_{cr}$ ) üle 80 ml/min (n = 56), kerge neerukahjustus ( $Cl_{cr}$  50...80 ml/min) (n = 12) ja mõõdukas neerukahjustus ( $Cl_{cr}$  alla 50 ml/min) (n = 2). Ara-G keskmine kliirens ( $Cl/F$ ) oli kerge neerukahjustusega patsientidel umbes 7 % aeglasem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.2). Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi patsientidele kreatiini kliirensiga ( $Cl_{cr}$ ) alla 50 ml/min.

## Eakad

Vanusel puudub mõju nelarabiini või ara-G farmakokineetikale. Neerufunktsiooni languse korral, mida esineb sagedamini eakatel, võib väheneda ara-G kliirens (vt lõik 4.2).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

Kõrvaltoimed, mida ei täheldatud kliinilistes uuringutes, kuid täheldati loomadel ekspositsiooni väärtuste puhul, mis olid sarnased kliinilise ekspositsiooniga ning võivad omada tähtsust ravimi kliinilisel kasutamisel, olid järgmised: nelarabiin põhjustas kesknärvisüsteemi patohistoloogilisi muutusi (valgeaine, vakuolisatsioon ja degeneratiivseid muutusi ajus, väikeajus ja seljaajus) ahvidel, kes said iga päev nelarabiiniga ravi 23 päeva, inimese terapeutilisest ekspositsioonist väiksemate väärtuste puhul. Nelarabiin oli *in vitro* tsütotoksiline monotsüütidele ja makrofaagidele.

## Kartsinogeensus

Nelarabiiniga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

## Mutageensus

Nelarabiin oli mutageenne L5178Y/TK hiire lümfoomirakkudele metaboolse aktivatsiooniga ja ilma.

## Reproduktsioonitoksilisus

Kontrollrühmaga võrreldes põhjustas nelarabiin organogeneesi perioodil manustatuna loote väärarengute, anomaaliate ja arenguhäirete suuremat esinemissagedust küülikutel annuste puhul, mis olid ligikaudu 24 % suuremad täiskasvanud inimese annusest mg/m<sup>2</sup> baasil. Suulaelõhet täheldati küülikutel annuse puhul, mis oli ligikaudu 2 korda suurem täiskasvanud inimese annusest, puuduvaid varbaid küülikutel annuse puhul, mis oli ligikaudu 79 % suurem täiskasvanud inimese annusest, samal ajal kui sapipõie puudumist, lisakopsusagaraid, rinnakulülide kokkukasvamist või lisaülisid ja aeglustunud luustumist täheldati kõigi annuste puhul. Emaslooma kaaluüve ja loote kehakaal vähenesid küülikutel annuse puhul, mis oli ligikaudu 2 korda suurem täiskasvanud inimese annusest.

## Viljakus

Nelarabiini toime hindamiseks viljakusele ei ole loomkatseid läbi viidud. Ent ahvidel, kes said 30 järjestikusel päeval nelarabiini veenisiseselt annustes, mis olid kuni umbes 32 % suuremad täiskasvanud inimese annusest mg/m<sup>2</sup> baasil, ei täheldatud munandites või munasarjades muutusi.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Naatriumkloriid  
Süstevesi  
Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)  
Naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)

### **6.2 Sobimatus**

Ei kohaldata.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

3 aastat.

Pärast viaali avamist on Atriance stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 30°C.

### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

Läbipaistvast (I tüüpi) klaasist viaal bromobutüülkummist korgi ja alumiiniumtihendiga, millel on punane eemaldatav kate.

Iga viaal sisaldab 50 ml lahust. Atriance pakendis on 1 viaali või 6 viaali.

## **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

Järgida tuleb tsütotoksiliste kasvavajavastaste ravimpreparaatide õige käsitlemise ja hävitamise tavaprotseduure, nimelt:

- Personalile tuleb õpetada, kuidas ravimpreparaati käsitseda ja üle kanda.
- Rasedad ei tohi selle ravimpreparaadiga töötada.
- Selle ravimpreparaadiga töötav personal peab ravimi käsitlemise/ülekandmise ajal kandma kaitsevahendeid, sh maski, prille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatud vahendid (sh kindad) tuleb panna spetsiaalsetesse jäätmekottidesse kõrgel temperatuuril tuhastamiseks. Nelarabiini infusioonilahuse valmistamisel järele jäänud vedelad jäätmed võib uhta suure koguse veega.
- Juhuslikul naha või silmadega kokkupuutel tuleb otsekohe loputada rohke veega.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

## **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

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

## **8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/403/001-002

## **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2007

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuni 2017

## **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

## **II LISA**

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJA(D)**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

## **A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJA(D)**

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootja(te) nimi ja aadress

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

- **Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

- **Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.



**E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS**

Erandlikel asjaoludel lubatud ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14 (8) rakendab müügiloa hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

<b>Kirjeldus</b>	<b>Kuupäev</b>
Müügiloa hoidja esitab iga-aastaselt täiendusi mistahes uue teabe kohta, mis puudutab ravimi efektiivsust ja ohutust T-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemiaga (T-ALL) ja T-rakulise lümfoblastse lümfoomiga (T-LBL) patsientidel, kelle haigus ei ole allunud vähemalt kahele kemoteraapia skeemile või kelle haigus on ravijärgselt retsiveerunud.	Iga-aastaselt

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### PAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus  
*nelarabinum*

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 5 mg nelarabiini.

#### 3. ABIAINED

Naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid. Lisateave vt infoleht.

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

6 x 50 ml viaalid  
250 mg/50 ml  
1 x 50 ml viaal  
250 mg/50 ml

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

HOIATUS: Tsütotoksiline aine, spetsiaalsed käsitlemise juhised (vt pakendi infolehte).

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Pärast viaali avamist stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 30°C.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml viaalid
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml viaal

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED****15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vötkood**

Lisatud on 2D-vötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC:  
SN:  
NN:

**SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**

**VIAALI SILT**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus  
*nelarabinum*

**2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS**

Üks ml sisaldab 5 mg nelarabiini.

**3. ABIAINED**

Naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

**4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS**

Infusioonilahus

250 mg/50 ml

**5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)**

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
Intravenoosne

**6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS**

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

**7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**

Tsütotoksiline

**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Novartis Europharm Limited

**12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)**

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml viaalid

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml viaal

**13. PARTII NUMBER**

Lot

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод**

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## **Pakendi infoleht: teave patsiendile**

### **Atriance 5 mg/ml infusioonilahus**

nelarabiin (*nelarabinum*)

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

#### **Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.**

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### **Infolehe sisukord**

1. Mis ravim on Atriance ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Atriance manustamist
3. Kuidas Atriancet manustada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Atriancet säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### **1. Mis ravim on Atriance ja milleks seda kasutatakse**

Atriance sisaldab nelarabiini, mis kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kasvajakasvatavateks aineteks ning kasutatakse keemiaravis teatud tüüpi vähirakkude surmamiseks.

#### **Atriancet kasutatakse patsientide raviks, kellel on:**

- teatud tüüpi leukeemia, mida nimetatakse T-rakuliseks ägedaks lümfoblastseks leukeemiaks. Leukeemia põhjustab valgevereliblede arvu ebanormaalselt suurenemist. Ebanormaalselt suur valgevereliblede arv võib ilmnedas veres või teistes kehaosades. Leukeemia vorm sõltub kõige enam haaratud valgevereliblede tüübist. Antud juhul nimetatakse neid kasvajakasvatavate lümfoblastideks.
- teatud tüüpi lümfoom, mida nimetatakse T-rakuliseks lümfoblastseks lümfoomiks. Seda lümfoomi põhjustab teatud tüüpi valgevereliblede, lümfoblastide mass.

Kui teil on küsimusi oma haiguse kohta, rääkige oma arstiga.

## 2. Mida on vaja teada enne Atriance manustamist

### **Teile (või teie lapsele, juhul kui ravi saab tema) ei tohi Atriancet manustada**

- kui olete (või teie laps, juhul kui ravi saab tema) nelarabiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

### **Hoiatused ja ettevaatusabinõud**

Atriance kasutamise ajal on kirjeldatud raskete närvisüsteemi kõrvaltoimete teket. Sümptomid võivad olla vaimsed (nt väsimus) või füüsilised (nt krambid, tuimus või surisemistunne, nõrkus ja halvatus).

### **Ravi ajal kontrollib arst teid regulaarselt nende sümptomite esinemise suhtes (vt ka lõik 4 “Võimalikud kõrvaltoimed”).**

Enne selle ravimi manustamist peab arst teadma ka järgmist:

- **kui teil (või teie lapsel, juhul kui ravi saab tema) esineb neeru- või maksaprobleeme.** Atriance annus võib vajada kohandamist.
- **kui teid (või teie last, juhul kui ravi saab tema) on hiljuti vaksineeritud või plaanitakse vaksineerida** elusvaktsiiniga (näiteks poliomüeliit, tuulerõuged, kõhutüüfus).
- **kui teil (või teie lapsel, juhul kui ravi saab tema) esineb vereprobleeme** (nt aneemia).

### **Vereanalüüsid ravi ajal**

Ravi ajal tuleb arstil teha teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida Atriance kasutamise seotud vereprobleemide esinemist.

### **Eakad**

Kui olete eakas, võite te olla tundlikum närvisüsteemi kõrvaltoimete tekke suhtes (vt loetelu lõigus „Hoiatused ja ettevaatusabinõud“). Ravi ajal kontrollib arst teid regulaarselt nende sümptomite esinemise suhtes.

### **Öelge oma arstile, kui mõni neist kehtib teie kohta.**

### **Muud ravimid ja Atriance**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid. See kehtib ka taimsete preparaate või ilma retseptita ostetud ravimite kohta.

Ärge unustage oma arsti teavitada sellest, kui te alustate Atriance-ravi ajal mõne muu ravimi võtmist.

### **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Atriancet ei soovitata kasutada raseduse ajal. See võib kahjustada last, kes eostatakse enne või varsti pärast ravi või ravi ajal. Sobiva rasestumisvastase meetodi osas on soovitatav nõu pidada arstiga. Ärge püüdke rasestuda/eostada last enne, kui arst ütleb, et seda on ohutu teha.

Meespatsiendid, kes võivad soovida eostada last, peaksid küsima oma arstilt pereplaneerimise alast nõu või ravi. Atriance-ravi ajal ilmnevast rasedusest tuleb otsekohe teavitada arsti.

Ei ole teada, kas Atriance eritub rinnapiima. Atriance saamise ajaks tuleb rinnaga toitmine katkestada. Enne ravimi kasutamist pidage nõu oma arstiga.

### **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Atriance võib põhjustada uimasust või unisust nii ravi ajal kui mõne päeva jooksul pärast ravi. Kui te tunnete väsimust või nõrkust, ärge juhtige autot ega töötage tööriistade või masinatega.

### **Atriance sisaldab naatriumit**

See ravim sisaldab vähemalt 23 mg naatriumit annuse kohta. Sellega tuleb arvestada, kui olete piiratud naatriumisaldusega dieedil.

### 3. Kuidas Atriancet manustada

Atriance annus sõltub järgnevast:

- **teie/teie lapse (juhul kui ravitakse teda) kehapiinna suurus**est (mille arvutab arst teie pikkuse ja kehakaalu järgi).
- **vereanalüüside tulemustest**, mis on tehtud enne ravi

#### **Täiskasvanud ja noorukid (16-aastased ja vanemad)**

**Tavaline annus** on 1500 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta ööpäevas.

**Arst või õde** manustab teile Atriance annuse tilkinfusioonina. Tilkinfusioon käe veeni kestab tavaliselt umbes 2 tundi.

**Te saate tilkinfusiooni üks kord ööpäevas ravipäevadel 1, 3 ja 5.** Sellist raviskeemi korratakse tavaliselt iga kolme nädala järel. Ravi võib varieeruda sõltuvalt teile regulaarselt tehtud vereanalüüside tulemustest. Arst otsustab, kui palju ravitsükleid on vaja.

#### **Lapsed ja noorukid (21-aastased ja nooremad)**

Soovitav annus on 650 mg/m<sup>2</sup> kehapiinna kohta ööpäevas.

**Arst või õde** manustab teile/teie lapsele (juhul kui ravi saab tema) Atriance sobiva annuse tilkinfusiooni teel. Tilkinfusioon käe veeni kestab tavaliselt umbes 1 tunni.

**Teile/teie lapsele (juhul kui ravi saab tema) manustatakse ravimit tilkinfusioonina üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul.** Sellist raviskeemi korratakse tavaliselt iga kolme nädala järel. Ravi võib varieeruda sõltuvalt teile regulaarselt tehtud vereanalüüside tulemustest. Arst otsustab, kui palju ravitsükleid on vaja.

#### **Atriance-ravi lõpetamine**

Teie arst otsustab, millal ravi lõpetada.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

### 4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Enamikku Atriance puhul kirjeldatud kõrvaltoimetest täheldati täiskasvanutel, lastel ja noorukitel. Mõningaid kõrvaltoimeid kirjeldati sagedamini täiskasvanud patsientidel. Selle põhjus ei ole teada.

Kui teil on muresid, arutage neid oma arstiga.

## Kõige tõsisemad esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel igast 10-st** Atriancega ravitud patsiendist.

- **Infektsiooninähud.** Atriance võib vähendada valgevereliblede arvu ja vastupanuvõimet infektsioonidele (sealhulgas kopsupõletikule). See võib olla isegi eluohtlik. Infektsiooninähtudeks on:

- palavik
- üldseisundi tõsine halvenemine
- paiksed sümptomid, nagu kurguvalu, valulikkus suus või urineerimisprobleemid (näiteks põletustunne urineerimisel, mille näol võib tegemist olla kuseteede infektsiooniga)

**Teavitage otsekohe oma arsti**, kui teil tekib mõni neist nähtudest. Tehakse vereanalüüs, et kontrollida valgevereliblede võimalikku vähenemist.

## Muud väga sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **rohkem kui ühel igast 10-st** Atriancega ravitud patsiendist

- Käte või jalgade tundlikkuse muutused, lihasnõrkus, mis väljendub raskusena toolilt püsti tõusta või kõndida (*perifeerne neuropaatia*); vähenenud tundlikkus kergele puudutusele või valu; ebataavalised aistingud, nagu põletus- ja torkimistunne või tunne, et midagi roomab mööda nahka.
- Üldine nõrkus- ja väsimustunne (*mööduv aneemia*). Mõningatel juhtudel võite vajada vereülekannet.
- Ebatavaline verevalumite või verejooksu teke, mille põhjuseks on verehüübimises osalevate rakkude arvu langus. See võib viia tõsise verejooksu tekkeni suhteliselt väikese vigastuse, näiteks väikese sisselõike tagajärjel. Harva võib see viia veelgi tõsisema verejooksu (*hemorraagia*) tekkeni. Küsige nõu oma arstilt, kuidas vähendada verejooksuohu.
- Uimasus ja unisus; peavalu; pearinglus.
- Õhupuudus, raskendatud hingamine; kõha.
- Maoärritus (iiveldus); oksendamine; kõhulahtisus; kõhukinnisus
- Lihasvalu.
- Liigest vedeliku kogunemisest tingitud kehaosade tursed.
- Kõrge kehatemperatuur (*palavik*); väsimus; nõrkus/jõuetus.

**Informeerige arsti**, kui mõni neist muutub häirivaks.

## Sageli esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel igast 10-st** Atriancega ravitud patsiendist:

- Tugevad, kontrollimatud lihaskokkutõmbed, millega tihti kaasneb teadvuskadu, mis võib olla tingitud epilepsiahoost (*krambihood*).
- Kohmakus ja koordineerimishäire, mis mõjutab tasakaalu, kõndimist, jäsemete või silmade liigutusi või kõnet.
- Ühe või enama jäseme tahtmatu rütmiline värisemine (*treemor*).
- Lihasnõrkus (võimalikult seotud *perifeerse neuropaatiaga* – vt eespool), liigesvalu, seljavalu; valu kätes ja jalgades, sealhulgas surisemistunne ja tuimus.
- Vererõhu langus.
- Kaalulangus ja isutus (*anoreksia*); kõhuvalu; valulikkus suus, suuhaavandid või -põletik.
- Mäluprobleemid, orientatsioonikaotus; ähmane nägemine; maitsetundlikkuse muutused või kadumine (*düsgeusia*).
- Vedeliku kogunemine kopsukelmeõõnes, mis põhjustab valu rinnus ja hingamisraskust (*pleuraefusioon*); vilisev hingamine
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada naha kollasust ja tugevat unisust.
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.
- Vere kreatiniinisalduse suurenemine (viitab neeruprobleemidele, mille tagajärjeks võib olla harvem urineerimine).

- Kasvajarakkude sisaldise vabanemine (*tuumori lüüsi sündroom*), mis on organismile koormav. Esialgseteks nähtudeks on iiveldus ja oksendamine, õhupuudus, ebakorrapärane südametegevus, hägune uriin, tugev unisus ja/või liigeste valulikkus. See tekib suurema tõenäosusega esimese annuse manustamise järgselt. Arst rakendab vajalikke ettevaatusabinõusid, et viia selle risk miinimumini.
- Teatud ainete madal sisaldus veres:
  - madal kaltsiumisisaldus, mis võib põhjustada lihaskrampe, kõhukrampe või spasme
  - madal magneesiumisisaldus, mis võib põhjustada lihasnõrkust, segasust, "tõmblevaid" liigutusi, kõrget vererõhku, südame rütmihäireid ja reflekside nõrgenemist väga madala magneesiumisisalduse korral.
  - madal kaaliumisisaldus võib põhjustada nõrkustunnet.
  - madal veresuhkru tase, mis võib põhjustada iiveldust, higistamist, nõrkust, minestust, segasust või hallutsinatsioone.

**Informeerige arsti**, kui mõni neist muutub häirivaks.

### Harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida **kuni ühel igast 1000-st** Atriancega ravitud patsiendist

- Tõsine haigus, mis kahjustab skeletilihaseid, mida iseloomustab müoglobiini (lihaskude laguneprodukti) leid uriinis (*rabdomüolüüs*), vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus.

**Informeerige arsti**, kui mõni neist muutub häirivaks.

### Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada [riikliku teavitussüsteemi](#), mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## 5. Kuidas Atriancet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja viaalil.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast viaali avamist on Atriance stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 30°C.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## 6. Pakendi sisu ja muu teave

### Mida Atriance sisaldab

- Atriance toimeaine on nelarabiin. Üks ml Atriance infusioonilahust sisaldab 5 mg nelarabiini. Üks viaal sisaldab 250 mg nelarabiini.
- Abiained on naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid (vt lõik 2 „Atriance sisaldab naatriumit“).

### Kuidas Atriance välja näeb ja pakendi sisu

Atriance infusioonilahus on selge, värvitu lahus. Ravim on läbipaistvates klaasviaalides, millel on kummikork ja mis on suletud alumiiniumkattega.

Iga viaal sisaldab 50 ml.

Atriance pakendis on 1 viaal või 6 viaali.

### Müügiloa hoidja

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

### Tootja

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**België/Belgique/Belgien**

Novartis Pharma N.V.  
Tél/Tel: +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  
Tél: +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.  
Tél/Tel: +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

**Infoleht on viimati uuendatud**

Ravim on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada selle ravimi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimi kohta saadud kogu uue teabe ja vajaduse korral ajakohastatakse seda infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.



Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

## **ATRIANCE SÄILITAMISE JA HÄVITAMISE JUHISED**

### **Atriance infusioonilahuse säilitamine**

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Pärast viaali avamist on Atriance stabiilne kuni 8 tundi temperatuuril kuni 30°C.

### **Atriance käsitlemise ja hävitamise juhised**

Järgida tuleb kasvavavastaste ravimpreparaatide õige käsitlemise ja hävitamise tavaprotseduure, nimelt:

- Personalile tuleb õpetada, kuidas ravimpreparaati käsitseda ja üle kanda.
- Rasedad ei tohi selle ravimpreparaadiga töötada.
- Selle ravimpreparaadiga töötav personal peab ravimi käsitlemise/ülekanndmise ajal kandma kaitsevahendeid, sh maski, prille ja kindaid.
- Kõik manustamiseks või puhastamiseks kasutatud vahendid (sh kindad) tuleb panna spetsiaalsetesse jäätmekottidesse kõrgel temperatuuril tuhastamiseks. Nelarabiini infusioonilahuse valmistamisel järele jäänud vedelad jäätmed võib uhta suure koguse veega.
- Juhuslikul naha või silmadega kokkupuutel tuleb otsekohe loputada rohke veega.