

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atriance 5 mg/ml Infuusioneste, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen ml liuosta sisältää 5 mg nelarabiinia.

Jokainen injektioampulli sisältää 250 mg nelarabiinia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen ml liuosta sisältää 1,725 mg (75 mikromol) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusioneste, liuos

Kirkas, väritön liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Nelarabiini on tarkoitettu akuutin T-lymfoblastisen leukemian (T-ALL) ja T-soluisen lymfoblastisen lymfooman (T-LBL) hoitoon potilailla, joiden tauti ei ole reagoinut vähintään kahteen sytostaattihoidon tai joiden tauti uusiutuu näiden hoitokurssien jälkeen.

Yllämainittujen potilaiden määrä on vähäinen, joten indikaatioita tukeva tieto perustuu rajalliseen aineistoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Nelarabiini annostellaan vain sytotoksisten aineiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

Annostus

Täydellinen verenkuvat, verihiutaleet mukaan lukien, tulee tutkia säännöllisesti (ks. kohta 4.4 ja 4.8).

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Nelarabiinin suositeltu annos aikuisille ja 16 vuotta täyttäneille nuorille on 1500 mg/m² annettuna laskimoon kahden tunnin aikana päivinä 1, 3 ja 5 ja uudestaan alkaen joka 21 päivä.

Lapset ja nuoret (21-vuotiaat ja sitä nuoremmat)

Suosittu annos nelarabiinia lapsille ja nuorille (enintään 21-vuotiaille) on 650 mg/m² annettuna laskimoon yhden tunnin aikana päivittäin 5 perättäisenä päivänä, ja uudestaan alkaen joka 21. päivä.

Kliinisissä tutkimuksissa 16–21-vuotiaille potilaille on annettu sekä 650 mg/m² että 1500 mg/m² annoksia. Teho ja turvallisuus olivat molemmilla annoksilla sama. Hoitava lääkäri päättää, mikä annos on sopiva tämän ikäiselle potilaalle.

Alle 4-vuotiailla lapsilla on tehty vain rajoitetusti kliinistä farmakologiaa selventäviä tutkimuksia. (ks. kohta 5.2)

Annoksen sovittaminen

Nelarabiini tulee lopettaa heti, kun ensimmäiset NCIC luokituksen mukaan vähintään 2 luokan neurologiset haittatapahtumat ilmaantuvat. Seuraavaa annosta voidaan lykätä muun toksisuuden, kuten hematologisen toksisuuden, ilmaantuessa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Nelarabiinilla on hoidettu vähän 65-vuotiaita tai sitä vanhempia potilaita. Olemassa olevat tiedot ovat riittämättömiä arvioimaan, eroaako nelarabiinin vaste iäkkäillä potilailla nuorempiin verrattuna (ks. kohta 4.4 ja 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

Nelarabiinia ei ole tutkittu henkilöillä, joilla on munuaisten vajaatoiminta. Nelarabiini ja 9-beetta-D-arabinofuranosyyloguaaniini (ara-G) erittyvät osittain munuaisten kautta (ks. kohta 5.2). Käytettävissä olevat tiedot ovat riittämättömät suosittelemaan annosten sovittamista potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma Cl_{cr} on pienempi kuin 50 ml/min. Munuaisten vajaatoiminnasta kärsiviä potilaita tulee seurata tarkasti toksisuuden varalta nelarabiini-hoidon aikana.

Maksan vajaatoiminta

Nelarabiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta. Näitä potilaita on hoidettava varovaisesti.

Antotapa

Nelarabiini annostellaan aina laskimoon, ja se tulee antaa laimentamattomana. Sopiva nelarabiiniannos siirretään polyvinyylikloridi (PVC) - tai etyylivinyylisetaatti (EVA)-infuusiopusseihin tai lasisäiliöihin ja annetaan kaksi tuntia kestäväenä iv-infuusiona aikuisille potilaille ja yhden tunnin kestäväenä iv-infuusiona lapsipotilaille.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

NEUROLOGISET HAITTAVAIKUTUKSET

Vaikeita neurologisia vaikutuksia on raportoitu nelarabiinin käytön yhteydessä. Näitä ovat mielentilan muuttuminen kuten vaikea uneliaisuus, sekavuus ja kooma, keskushermostovaikutukset, kuten kouristukset, ataksia jastatus epilepticus, ja perifeerinen neuropatia (myös hypestesia), joka ilmenee puutumis- ja parestesiatutemuksista aina motorisen heikkouteen ja halvaukseen asti. Demyelinaatioon liittyviä haittavaikutuksia on raportoitu sekä nousevaa perifeeristä neuropatiaa, joka muistutti Guillan-Barrén syndroomaa (ks. kohta 4.8).

Neurotoksisuus on nelarabiinin annosta rajoittava toksisuus. Nelarabiinin käytön lopettamisen jälkeen ei aina ole havaittu täydellistä vaikutusten väistymistä. Tästä syystä suositellaan erityisesti neurologisten vaikutusten huolellista seurantaa ja nelarabiini tulee lopettaa heti ensimmäisten neurologisten haittavaikutusten ilmaantumisesta, kun niiden luokitus NCI Common Toxicity Grade-asteikolla on 2 tai enemmän.

Neurologisten haittavaikutusten riski voi olla korkeampi potilailla, joita on hoidettu tai joita hoidetaan samanaikaisesti intratekaalisella sytostaattihoidolla tai jotka ovat saaneet kraniospinaalista sädehoitoa (ks. kohta 4.8 Annoksen sovittaminen). Tästä syystä samanaikaista intratekaalista hoitoa ja/tai kraniospinaalista sädehoitoa ei suositella.

Elävää organismeja sisältävä rokote saattaa aiheuttaa infektion immunovajalla henkilöillä. Tästä syystä elävää organismeja sisältävää rokotetta ei suositella näille potilaille.

Leukopeniaa, trombosytopeniaa, anemiaa ja neutropeniaa (kuumeinen neutropenia mukaan lukien) on liittynyt nelarabiinihoitoon. Täydellinen verenkuvan, verihiutaleet mukaan lukien, tulee tutkia säännöllisesti (ks. kohta 4.2 ja 4.8).

Potilaille, jotka saavat nelarabiinia ja joilla on tuumorilyysisyndrooman riski, suositellaan kliinisen käytännön mukaista iv-nesteytystä hyperurikemian estämiseksi. Potilaille, joilla on hyperurikemian riski, tulee harkita allopurinolihoitoa.

Iäkkäät

Nelarabiinilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa ei ollut riittävästi mukana 65 vuotta täyttäneitä potilaita, jotta voitaisiin arvioida nelarabiinin vaste iäkkäillä potilailla nuorempiin verrattuna. Alustavassa analyysissä korkeampi ikä, erityisesti yli 65 vuotta täyttäneillä, näytti olevan yhteydessä lisääntyneisiin neurologisiin haittatapahtumiin.

Karsinogeenisuus ja mutageenisuus

Nelarabiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu. Nelarabiinin tiedetään kuitenkin olevan genotoksinen nisäkkäiden soluviljelmissä (ks. kohta 5.3).

Natriumvaroitus

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,725 mg/ml (75 micromol/ml) natriumia. Potilaiden, joilla on ruokavalion natriumrajoitus, tulee ottaa tämä huomioon.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Nelarabiini ja ara-G eivät merkittävästi estäneet *in vitro* seuraavia maksan sytokromi P450 (CYP):n isoentsyymejä: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, tai CYP3A4.

Nelarabiinin ja adenosiinideaminaasi-inhibiittorin, kuten pentostatiinin, samanaikaista antoa ei suositella. Samanaikainen anto saattaa vähentää nelarabiinin tehoa ja/tai muuttaa jommankumman vaikuttavan aineen haittavaikutusprofiilia.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskauden ehkäisy miehillä ja naisilla

Seksuaalisesti aktiivisten miesten ja naisten tulee molempien käyttää tehokasta ehkäisyä nelarabiinihoidon aikana ja vähintään kolme kuukautta hoidon päättymisestä.

Raskaus

Nelarabiinin käytöstä raskaana olevilla naisilla on vain vähän tietoja.

Eläintutkimukset ovat osoittaneet lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Ihmisillä potentiaalinen riski on tuntematon. Altistuminen raskauden aikana johtaa todennäköisesti poikkeavuuksiin ja epämuodostumiin sikiössä.

Nelarabiinia ei tule käyttää raskauden aikana, ellei tämä ole aivan välttämätöntä. Jos potilas tulee raskaaksi nelarabiini-hoidon aikana, on hänelle kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö nelarabiini tai sen metaboliitit äidinmaitoon ihmisellä. Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava Atriance-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Nelarabiinin vaikutusta ihmisen hedelmällisyyteen ei tiedetä. Nelarabiinin farmakologisesta vaikutuksesta johtuen, haitalliset vaikutukset hedelmällisyyteen ovat mahdollisia. Perhesuunnittelusta tulee keskustella potilaiden kanssa tilanteen mukaan.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Atriancella on huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn.

Nelarabiinilla hoidetuilla potilailla on potentiaalinen riski kärsiä uneliaisuudesta hoidon aikana ja vielä usean päivän ajan hoidon jälkeen. Potilaita tulee varoittaa uneliaisuuden mahdollisesta vaikutuksesta tarkkuutta vaativiin tehtäviin, kuten autolla ajoon.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Keskeisten kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiili suositelluilla nelarabiiniannoksilla aikuisilla (1500 mg/m²) ja lapsilla (650 mg/m²) perustuu 103 aikuis- ja 84 lapsipotilaasta kerättyyn tietoon. Yleisimmät haittatapahtumat olivat väsymys, ruoansulatuskanavan oireet, hematologiset oireet, hengitystieoireet, hermosto-oireet (uneliaisuus, ääreishermoston häiriöt [sensoriset ja motoriset], huimaus, hypestesia, parestesia, päänsärky) ja kuume. Neurotoksisuus oli nelarabiiniannosta rajoittava tekijä (Ks. kohta 4.4.).

Haittavaikutusten luettelo

Frekvenssit on luokiteltu seuraavasti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), hyvin harvinainen $< 1/10000$), ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset	Aikuiset (1500 mg/m²) N=103	Lapset (650 mg/m²) N=84
Infektiot		
Infektio (mukaan lukien mm. sepsis, bakteremia, pneumonia ja sieni-infektio)	Hyvin yleiset: 40 (39 %)	Hyvin yleiset: 13 (15 %)
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)		
Tuumorilyysisyndrooma (ks. myös compassionate-use ohjelma ja muut kuin keskeiset tutkimukset)	Yleiset: 1 (1 %)	N/A
Veri ja imukudos		
Kuumeinen neutropenia	Hyvin yleiset: 12 (12 %)	Yleiset: 1 (1 %)
Neutropenia	Hyvin yleiset: 83 (81 %)	Hyvin yleiset: 79 (94 %)
Leukopenia	Yleiset: 3 (3 %)	Hyvin yleiset: 32 (38 %)
Trombosytopenia	Hyvin yleiset: 89 (86 %)	Hyvin yleiset: 74 (88 %)
Anemia	Hyvin yleiset: 102 (99 %)	Hyvin yleiset: 80 (95 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus		
Hypoglykemia	N/A	Yleiset: 5 (6 %)
Hypokalsemia	Yleiset: 3 (3 %)	Yleiset: 7 (8 %)
Hypomagnesemia	Yleiset: 4 (4 %)	Yleiset: 5 (6 %)
Hypokalemia	Yleiset: 4 (4 %)	Hyvin yleiset: 9 (11 %)
Ruokahaluttomuus	Yleiset: 9 (9 %)	N/A
Psyykkiset häiriöt		
Sekavuus	Yleiset: 8 (8 %)	Yleiset: 2 (2 %)

Hermosto		
Taudinkohtaukset (kuten kouristukset, grand mal kouristukset, status epilepticus)	Yleiset: 1 (1 %)	Yleiset: 5 (6 %)
Amnesia	Yleiset: 3 (3 %)	N/A
Uneliaisuus	Hyvin yleiset: 24 (23 %)	Yleiset: 6 (7 %)
Perifeeriset neurologiset häiriöt (sensoriset ja mororiset)	Hyvin yleiset: 22 (21 %)	Hyvin yleiset: 10 (12 %)
Heikentynyt tunto	Hyvin yleiset: 18 (17 %)	Yleiset: 5 (6 %)
Harhatuntemukset	Hyvin yleiset: 15 (15 %)	Yleiset: 3 (4 %)
Ataxia	Yleiset: 9 (9 %)	Yleiset: 2 (2 %)
Tasapainohäiriöt	Yleiset: 2 (2 %)	N/A
Vapina	Yleiset: 5 (5 %)	Yleiset: 3 (4 %)
Huimaus	Hyvin yleiset: 22 (21 %)	N/A
Päänsärky	Hyvin yleiset: 15 (15 %)	Hyvin yleiset: 14 (17 %)
Makuhäiriö	Yleiset: 3 (3 %)	N/A
Silmät		
Näköhäiriöt	Yleiset: 4 (4 %)	N/A
Verisuonisto		
Hypotensio	Yleiset: 8 (8 %)	N/A
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina		
Pleuraeffuusio (keuhkopussin nestepurkautuma)	Yleiset: 10 (10 %)	N/A
Hengityksen vinkuminen	Yleiset: 5 (5 %)	N/A
Hengenahdistus	Hyvin yleiset: 21 (20 %)	N/A
Yskä	Hyvin yleiset: 26 (25 %)	N/A
Ruoansulatuselimistö		
Ripuli	Hyvin yleiset: 23 (22 %)	Yleiset: 2 (2 %)
Stomatiitti	Yleiset: 8 (8 %)	Yleiset: 1 (1 %)
Oksentelu	Hyvin yleiset: 23 (22 %)	Yleiset: 8 (10 %)
Vatsakipu	Yleiset: 9 (9 %)	N/A
Ummetus	Hyvin yleiset: 22 (21 %)	Yleiset: 1 (1 %)
Pahoinvointi	Hyvin yleiset: 42 (41 %)	Yleiset: 2 (2 %)

Maksa ja sappi		
Hyperbilirubinemia	Yleiset: 3 (3 %)	Yleiset: 8 (10 %)
Transaminaasien nousu	N/A	Hyvin yleiset: 10 (12 %)
ASAT nousu	Yleiset: 6 (6 %)	N/A
Luusto, lihakset ja sidekudos		
Lihashaikkous	Yleiset: 8 (8 %)	N/A
Lihaskipu	Hyvin yleiset: 13 (13 %)	N/A
Nivelkipu	Yleiset: 9 (9 %)	Yleiset: 1 (1 %)
Selkäkipu	Yleiset: 8 (8 %)	N/A
Raajakipu	Yleiset: 7 (7 %)	Yleiset: 2 (2 %)
Rabdomyolyysi, kohonneet veren kreatiniinifosfokinaasiarvot (ks. markkinoille tulon jälkeiset tiedot)	Harvinaiset: N/A	Harvinaiset: N/A
Munuainen ja virtsatiet		
Kohonneet veren kreatiniinipitoisuudet	Yleiset: 2 (2 %)	Yleiset: 5 (6 %)
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat		
Turvotus	Hyvin yleiset: 11 (11 %)	N/A
Kävelyn poikkeavuudet	Yleiset: 6 (6 %)	N/A
Perifeerinen turvotus	Hyvin yleiset: 15 (15 %)	N/A
Kuume	Hyvin yleiset: 24 (23 %)	Yleiset: 2 (2 %)
Kipu	Hyvin yleiset: 11 (11 %)	N/A
Uupumus	Hyvin yleiset: 51 (50 %)	Yleiset: 1 (1 %)
Voimattomuus	Hyvin yleiset: 18 (17 %)	Yleiset: 5 (6 %)

Eräiden haittavaikutusten kuvaus

Infektiot

Lisäksi raportoitiin yksittäinen biopsialla varmistettu aikuisen progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia.

Lisäksi nelarabiinia saaneilla on joskus raportoitu kuolemaan johtaneita opportunistisia infektoita.

Hermosto

Demyelinaatioon liittyviä haittatapahtumia on raportoitu sekä nousevaa perifeeristä neuropatiaa, joka muistutti Guillan-Barrén syndroomaa.

Yhdellä lapsipotilaalla oli kuolemaan johtanut status epilepticus.

Kokemukset NCI tutkimuksista, compassionate use ohjelmasta sekä I-faasin tutkimuksista.

Keskeisten tutkimusten haittavaikutustietojen lisäksi tietoja on saatavilla nelarabiinilla tehdyistä National Cancer Institutun tutkimuksista (875 potilasta), compassionate use ohjelmasta (694 potilasta) ja faasin I tutkimuksista (181 potilasta). Seuraavia haittavaikutuksia on havaittu:

Hyvän ja pahanlaatuiset kasvaimet (kystat ja polyypit mukaan lukien)

Tuumorilyysisyndrooma – 7 tapausta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Markkinoille tulon jälkeiset tiedot

Rabdomyolyyysiä ja veren kreatiinifosfokinaasipitoisuuden suurenemista on havaittu nelarabiinin markkinoille tulon jälkeen, mukaan lukien spontaanit tapaukset ja vakavat haittatapahtumat meneillään olevista tutkimuksista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostustapauksia ei ole raportoitu.

Kliinisissä tutkimuksissa nelarabiinia on annettu lapsipotilaalle ad 75 mg/kg (noin 2250 mg/m²) vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan ja ad 60 mg/kg (noin 2400 mg/m²) vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan 5 aikuispotilaalle ja ad 2900 mg/m² kahdelle aikuispotilaalle päivinä 1,3 ja 5.

Oireet ja löydökset

On todennäköistä, että nelarabiinin yliannostus johtaisi vaikeaan neurotoksisuuteen (mahdollisesti halvaukseen tai koomaan), myelosuppressioon ja mahdollisesti kuolemaan. Annoksilla 2200 mg/m² annettuna päivinä 1, 3 ja 5 kolmen viikon sykleissä kaksi potilasta kehitti huomattavaa III asteen nousevaa sensorista neuropatiaa. Näiden kahden potilaan MRI-tutkimuslöydökset muistuttivat kaularangan demyelinaatiota.

Hoito

Nelarabiinin antidoottia ei tunneta. Hyvän kliinisen käytännön mukaista tukihoitoa tulee antaa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Solunsalpaajat, antimetaboliitit, puriinianalogit, ATC-koodi: L01B B 07

Nelarabiini on deoxiguanosiinianalogin ara-G:n esiaste. Nelarabiini demetyloituu nopeasti adenosiinideaminaasin (ADA) vaikutuksesta ara-G:ksi. Soluissa ara-G fosforyloituu deoksiguanosiinikinaasin ja deoksisytidiinikinaasin vaikutuksesta 5'-monofosfaatiksi. Tämä yhdiste muuttuu aktiiviseksi 5'-trifosfaatiksi, ara-GTP:ksi. Kun ara-GTP:tä kertyy leukeemisiin blasteihin, sitä liittyy DNA:n rakenneosaksi herkemmin kuin oikeaa nukleosidia. Tämä johtaa DNA synteesin estoon. DNA-synteesin esto johtaa solukuolemaan. Myös muut vaikutusmekanismit voivat myötävaikuttaa nelarabiinin sytotoksisuuteen. *In vitro* T-solut ovat herkempiä kuin B-solut nelarabiinin sytotoksille vaikutuksille.

Kliininen teho ja tiedot

Aikuiset

Nelarabiinin tehoa ja turvallisuutta on tutkittu 39 aikuisella avoimessa tutkimuksessa, jonka suorittivat Cancer ja Leukemia Group B (CALGB) ja Southwest Oncology Group. Potilaat sairastivat akuuttia T-lymfoblastista leukemiaa (T-ALL) tai lymfoblastista lymfoomaa (LBL). Näistä potilaista 28 oli saanut relapsin tai oli refraktaarisia vähintään kahdelle induktioterapialle. Potilaiden ikä oli 16–65 vuotta (keskiarvo 34 vuotta). Potilaille annettiin nelarabiinia 1500 mg/m²/päivässä iv kahden tunnin aikana päivinä 1, 3 ja 5 kolmen viikon sykleinä. Nelarabiinihoitoa sai 28 potilasta. Näistä potilaista viisi, eli 18 % (95 % CI 6 %-37 %), saavutti täydellisen vasteen. Täydellinen vaste tarkoitti, että luuytimen blastimäärä oli ≤5 %, muita viitteitä sairaudesta ei havaittu ja että verisolujen määrä perifeerisessä verenkuvassa oli täydellisesti palautunut. Kaikkiaan kuusi potilasta, eli 21 % (95 % CI 8 %-41 %) saavutti täydellisen vasteen riippumatta verenkuvan korjaantumisesta. Täydellinen vaste saavutettiin molemmissa luokituksissa 2,9–11,7 viikossa. Vasteen kesto luokissa (n=5) oli 15-195+ viikkoa. Mediaani-elossaoloaika oli 20,6 viikkoa (95 % CI 10,4–36,4). Elossaolo yhden vuoden seurannassa oli 29 % (95 % CI 12 %-45 %).

Lapset

Children's Oncology Groupin (COG) avoimessa monikeskustutkimuksessa nelarabiinia annettiin 1 tunnin iv-infusiona 5 päivän ajan 151 potilaalle, joiden ikä oli ≤21 vuotta. Näistä potilaista 149 oli relapoitunut tai refraktaarinen T-lymfoblastinen leukemia (T-ALL) tai lymfoblastinen T-solulymfooma (T-LBL). Nelarabiinia annettiin 84 potilaalle 650 mg/m²/päivä yhden tunnin kestäväenä iv-infusiona päivittäin 5 peräkkäisenä päivänä 21 päivän sykleinä. Näistä 84 potilaasta 39 oli saanut vähintään 2 induktiohoitoa ja 31 yhden induktiohoidon.

Vähintään 2 induktiohoitoa saaneesta 39 potilaasta 5 (13 %) (95 % CI 4 %-27 %) saavutti täydellisen hoitovasteen (luuytimen blastit ≤5 %, ei muita viitteitä sairaudesta, verisolujen määrä perifeerisessä verenkuvassa täydellisesti palautunut) ja 9 (23 %) (95 % CI 11 %-39 %) saavutti täydellisen vasteen mutta verenkuvan ei välttämättä normalisoitunut. Vasteen kesto oli molemmissa ryhmissä 4,7–36,4 viikkoa ja keskimääräinen elinaika oli 13,1 viikkoa (95 % CI 8,7–17,4). Yhden vuoden kohdalla elossa olevien osuus oli 14 % (95 % CI 3 %-26 %).

Yhden induktiohoidon saaneesta 31 potilaasta 13 (42 %) saavutti täydellisen vasteen. Näistä 31 potilaasta 9 ei reagoinut edeltäneeseen induktioon (refraktaariset potilaat). Yhdeksästä refraktaarisesta potilaasta 4 (44 %) saavutti täydellisen vasteen nelarabiinilla.

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Nelarabiini on deoxiguanosiinianalogin ara-G:n esiaste. Nelarabiini demetyloituu nopeasti adensiinideaminaasin (ADA) vaikutuksesta ara-G:ksi. Soluissa ara-G fosforyloituu deoksiguanosinikinaasin ja deoksisytydiinikinaasin vaikutuksesta 5'-monofosfaatiksi. Tämä yhdiste muuttuu aktiiviseksi 5'-trifosfaatiksi, ara-GTP:ksi. Kun ara-GTP:tä kertyy leukeemisiin blasteihin, sitä liittyy DNA:n rakenneosaksi herkemmin kuin oikeaa nukleosidia. Tämä johtaa DNA synteesin estoon. DNA synteesin esto johtaa solukuolemaan. Myös muut vaikutusmekanismit voivat myötävaikuttaa nelarabiinin sytotoksisuuteen. *In vitro* T-solut ovat herkempiä kuin B-solut nelarabiinin sytotoksille.

Yhteenvetotutkimuksessa, jossa hyödynnettiin neljän faasi I tutkimuksen tuloksia nelarabiinin ja ara-G:n farmakokinetiikka selvitettiin alle 18-vuotiailla ja aikuisilla, joilla oli refraktaarinen leukemia tai lymfooma.

Imeytyminen

Aikuiset

Ara-G:n huippupitoisuudet plasmassa havaittiin yleensä nelarabiini-infuusion loppuvaiheessa. Yleensä ara-G:n huippupitoisuudet olivat korkeammat kuin nelarabiinin, mikä viittaa nelarabiinin nopeaan ja laajaan muuttumiseen ara-G:ksi. Kun nelarabiinia annettiin kahden tunnin infuusiona 1500 mg/m² aikuisille potilaille, nelarabiinin huippupitoisuus plasmassa (% CV) oli keskimäärin 13,9 mikrom (81 %) ja AUC_{inf}-arvo keskimäärin 13,5 mikromh (56 %). Ara-G:n huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 115 mikrom (CV 16 %) ja AUC_{inf}-arvo keskimäärin 571 mikromh (30 %).

Päivänä 1 ara-GTP intrasellulaariset huippupitoisuudet oli havaittavissa 3-25 tunnin sisällä. Tällä annostuksella keskimääräinen intrasellulaarinen ara-GTP huippupitoisuus (% CV) oli 95,6 mikrom (139 %) ja AUC-arvo vastaavasti oli 2214 mikromh (263 %).

Lapset

Nelarabiinia annettiin 400 tai 650 mg/m² yhden tunnin kestäväenä infuusiona 6 lapsipotilaille, jolloin nelarabiinin huippupitoisuus plasmassa (% CV) oli 45,0 mikrom (40 %) ja vastaava AUC_{inf}-arvo oli 38,0 mikromh (39 %). Tulokset on sovitettu 650 mg/m² annokselle. Ara-G:n huippupitoisuus plasmassa oli keskimäärin 60,1 mikrom (CV 17 %) ja AUC_{inf}-arvo keskimäärin 212 mikromh (18 %).

Jakautuminen

Nelarabiini ja ara-G jakaantuvat laajalle elimistöön, mikä on osoitettu faasi I farmakokineettisissä tutkimuksissa annoksilla 104–2900 mg/m². Nelarabiinilla keskimääräinen jakaantumistilavuus steady-state-tilanteessa V_{SS} (% CV) oli aikuisilla 115 l/m² (159 %) ja lapsilla 89,4 l/m² (278 %). Ara-G:n keskimääräiset V_{SS}/F-arvot olivat aikuisilla 44,8 l/m² (32 %) ja lapsilla 32,1 l/m² (25 %).

Nelarabiini ja ara-G eivät juurikaan sitoudu ihmisen plasmaproteiineihin (vähemmän kuin 25 %) *in vitro*. Sitoutuminen ei riipu nelarabiinin ja ara-G pitoisuuksista, kun pitoisuudet jäivät alle 600 mikrom.

Nelarabiinin ja ara-G:n kertymistä plasmassa ei havaittu, kun nelarabiinia annettiin päivittäin tai päivinä 1, 3 ja 5.

Ara-GTP:n pitoisuuksia oli mitattavissa leukeemisissa blasteissa pitkään annostelun jälkeen. Toistuvassa annostelussa ara-GTP intrasellulaarista kertymistä oli havaittavissa. Kun nelarabiinia annettiin päivinä 1, 3 ja 5, huippupitoisuus päivänä 3 oli 50 % korkeampi kuin päivänä 1. AUC(0-t)-arvo oli 30 % korkeampi päivänä 3 kuin päivänä 1.

Biotransformaatio

Adenosiinideaminaasin vaikutuksesta nelarabiini metaboloituu pääasiallisesti O-demetylaation kautta ara-G:ksi, joka hydrolysoituu guaniiniksi. Pieni osa nelarabiinista hydrolysoituu metyyli guaniiniksi, joka O-demetylaation kautta muuttuu guaniiniksi. Guaniini läpikäy N-deaminaation, jolloin muodostuu ksantiinia. Ksantiini hapettuu virtsahapoksi.

Eliminaatio

Nelarabiini ja ara-G poistuvat nopeasti plasmasta puoliinittumisajan ollessa noin 30 min nelarabiinilla ja noin 3 tuntia ara-G:llä. Nelarabiinin farmakokinetiikkaa on tutkittu aikuisilla refraktaarista leukemiaa tai lymfoomaa sairastavilla potilailla annoksella 1500 mg/m². Lapsilla annos oli 650 mg/m².

Yhdistetyt farmakokineettiset I vaiheen tutkimukset nelarabiinin annoksilla 104–2900 mg/m² osoittavat, että nelarabiinin keskimääräinen puhdistuma (% CV) on 138 l/h/m² (104 %) aikuisilla ja 125 l/h/m² (214 %) lapsilla päivänä 1 (aikuiset n=65, lapset n=21). Ara-G:n näennäinen puhdistuma (Cl/F) on aikuisilla 9,5 l/h/m² (35 %) ja lapsilla 10,8 l/h/m² (36 %) päivänä 1.

Nelarabiini ja ara-G poistuvat osittain munuaisten kautta. Aikuisilla potilailla (n=28) nelarabiiniannoksesta erittyi virtsaan keskimäärin 5,3 % nelarabiinia ja 23,2 % ara-G:tä ensimmäisen 24 tunnin aikana infuusiosta, kun nelarabiiniannos annettiin päivänä 1. Aikuispotilailla (n=21) nelarabiinin munuaispuhdistuma oli keskimäärin 9,0 l/h/m² (151 %) ja ara-G:n 2,6 l/h/m² (83 %).

Koska solunsisäinen ara-GTP:n eliminaation puoliintumisaika on pitkä ei sitä ole voitu tarkkaan määrittää.

Pediatriset potilaat

Alle 4-vuotiailla lapsilla on tehty vain rajoitetusti kliinistä farmakologiaa selventäviä tutkimuksia.

Yhdistetyt farmakokineettiset tiedot nelarabiinin annoksilla 104–2900 mg/m² viittaavat siihen, että nelarabiinin ja ara-G:n puhdistuma ja jakaantumistilavuus steady-state tilanteessa ovat lapsilla verrannollisia aikuisten arvoihin. Nelarabiinin ja ara-G:n farmakokinetiikka lapsilla on esitetty toisaalla.

Sukupuoli

Sukupuolella ei ole vaikutusta nelarabiinin tai ara-G:n farmakokinetiikkaan. Solunsisäinen ara-GTP:n huippupitoisuus ja AUC(0-t)-arvo oli naispotilailla keskimäärin 2-3 kertaa korkeampi kuin miespotilailla samalla annostuksella.

Rotu

Rodun vaikutusta nelarabiinin ja ara-G:n farmakokinetiikkaan ei ole tutkittu. Farmakokinetiikkaa ja farmakodynamiikkaa selvittävässä yhteenvetotutkimuksissa rodulla ei ollut vaikutusta nelarabiinin, ara-G:n tai intrasellulaarisen ara-GTP:n farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Nelarabiinin ja ara-G:n farmakokinetiikkaa ei ole erityisesti tutkittu munuaisten vajaatoiminta- tai hemodialyysipotilailla. Nelarabiini erittyy vähäisessä määrin (5–10 % annoksesta) munuaisten kautta. Ara-G erittyy suurempina määrinä (20–30 % annetusta nelarabiinin annoksesta) munuaisten kautta. Kliinisissä tutkimuksissa aikuiset ja lapset jaettiin 3 ryhmään munuaispuhdistuman suhteen: normaalit, joiden kreatiniinipuhdistuma oli >80 ml/min (n=56), lievät, joiden kreatiniinipuhdistuma oli 50–80 ml/min (n=12) ja kohtalaiset, joiden kreatiniinipuhdistuma oli <50 ml/min (n=2). Ara-G keskimääräinen näennäinen puhdistuma (Cl/F) oli noin 7 % pienempi potilailla, joilla oli lievä munuaisten vajaatoiminta kuin potilailla, joilla oli normaali munuaistoiminta (ks. kohta 4.2). Tiedot puuttuvat potilailta, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 50 ml/min.

Läkkäät

Ällä ei ole vaikutusta nelarabiinin tai ara-G:n farmakokinetiikkaan. Vanhuksilla yleisemmällä munuaisten vajaatoiminnalla saattaa olla vaikutusta ara-G:n puhdistumaan (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Seuraavia haittavaikutuksia ei ole todettu kliinisissä tutkimuksissa, mutta niitä on todettu koe-eläimillä, jotka ovat saaneet hoitoannoksia vastaavia määriä lääkkeitä. Siksi haittoilla voi olla kliinistä merkitystä. Nelarabiini aiheutti histopatologisia muutoksia keskushermostossa (valkoisen aineen vakuolaatio) ja aivojen, pikkuaivojen ja selkäytimen degeneratiiviset muutokset apinoilla, kun nelarabiinia annettiin päivittäin 23 päivän ajan annoksina, jotka olivat pienempiä kuin ihmisen terapeuttiset annokset. Nelarabiini osoitti *in vitro* monosyytti- ja makrofagisytotoksisuutta.

Karsinogeenisuus

Nelarabiinin karsinogeenisuutta ei ole tutkittu.

Mutageenisuus

Nelarabiini oli mutageeninen L5178Y/TK hiiren lymfoomasoluille. Mutageenisuuteen sekä liittyi että ei liittynyt metabolista aktivaatiota.

Toksiset vaikutukset lisääntymiseen

Kontroleihin verrattuna nelarabiini aiheutti sikiöiden malformaatioiden, anomalioiden ja variaatioiden insidenssissä nousua, kun nelarabiinia annettiin kaniineille organogeneesivaiheessa annoksina, jotka olivat noin 24 % aikuisen ihmisen annoksesta laskettuna mg/m². Kaniineilla havaittiin kitalakihalkioita, kun annos oli noin kaksinkertainen aikuisen ihmisen annokseen verrattuna ja puuttuvia peukaloita, kun annos oli noin 79 % aikuisen ihmisen annoksesta. Kaikilla annostasoilla havaittiin sappirakon puuttumista, ylimääräisiä keuhkolohkoja, rintalastan epämuodostumia ja luutumisen hidastumista. Kaniineilla havaittiin myös painon nousun hidastumista tiinä olevilla emoilla ja sikiöiden painon laskua, kun annokset olivat noin kaksinkertaiset aikuisen ihmisen annokseen verrattuna.

Hedelmällisyys

Nelarabiinin vaikutuksia hedelmällisyyteen ei ole tutkittu eläimillä. Apinoiden munasarjoissa tai kiveksissä ei havaittu ei-toivottuja vaikutuksia, kun nelarabiinia annettiin laskimoon 30 peräkkäisenä päivänä annoksina, jotka olivat noin 32 % aikuisen ihmisen annoksista laskettuna mg/m².

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi
Kloorivetyhappo (pH:n sovittamista varten)
Natriumhydroksidi (pH:n sovittamista varten)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Atriance säilyy korkeintaan 8 tuntia korkeintaan 30°C sen jälkeen, kun injektioipullo on avattu.

6.4 Säilytys

Avatun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Kirkas lasipullo, jossa kumikorkki (bromobutyli). Pullo on suljettu alumiinisuojuksella.

Jokainen injektioipullo sisältää 50 ml liuosta. Atriance on saatavana 6 injektioipullon pakkauksissa.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Valmistetta on käsiteltävä ja hävitettävä sytotoksisten syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohjeiden mukaan, eli:

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen käsittely/siirto.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa työskennellä tämän lääkkeen kanssa.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on käsittelyn/siirron aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, hävitetään ongelmajätessä, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Käsittelyn aikana syntynyt nestemäinen jäte voidaan huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/403/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 22. elokuuta 2007

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 16. kesäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T)
VALMISTAJA(T)**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY
MYYNTILUPA**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham DL12 8DT
Iso-Britannia

Novartis Pharmaceuticals UK Limited
Frimley Business Park
Frimley
Camberley, Surrey GU16 7SR
Iso-Britannia

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksa

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN
JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON
POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA**

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan hakija sitoutuu toimittamaan tietoja meneillään olevasta COG-tutkimuksesta AALL0434. Lopulliset tiedot toimitetaan kun ne ovat saatavilla.	30. kesäkuuta 2019

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atriance 5 mg/ml Infuusioneste, liuos
nelarabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml sisältää 5 mg nelarabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi. Lisää informaatiota pakkausselosteessa.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

6 x 50 ml injektiopulloa
250 mg/50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

VAROITUS: Sytostaatti, erityiskäsittelyohjeet (ks. pakkausseloste).

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Atriance säilyy korkeintaan 8 tuntia korkeintaan 30°C sen jälkeen, kun injektiopullo on avattu.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/403/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC:
SN:
NN:

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

INJEKTIOPULLO-NIMILIPPU

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Atriance 5 mg/ml Infuusioneste, liuos
nelarabiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Jokainen ml sisältää 5 mg nelarabiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi, kloorivetyhappo, natriumhydroksidi.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusioneste, liuos

250 mg/50 ml

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.
Laskimoon

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytostaatti

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Novartis Europharm Limited

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/07/403/001

13. ERÄNUMERO <, LUOVUTUS- JA TUOTEKOODIT>

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Atriance 5 mg/ml infuusioneste, liuos

nelarabiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Atriance on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Atriancea
3. Miten Atriance annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Atriancen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Atriance on ja mihin sitä käytetään

Atriance sisältää nelarabiinia ja kuuluu antineoplastisten aineiden lääkeriikmään. Kemoterapiassa näillä aineilla tapetaan eräitä syöpäsoluja.

Atriancea käytetään potilailla, joilla on:

- leukemiatyyppi, jonka nimi on akuutti T-lymfoblastinen leukemia. Leukemiapotilaan valkosolujen määrä on epänormaalilla tavalla lisääntynyt veressä ja muualla elimistössä. Leukemiatyyppi määräytyy sen mukaan mitkä valkosolut ovat lisääntyneet. Tässä leukemiassa lymfoblastien määrä on lisääntynyt.
- lymfoomatyyppi, jonka nimi on T-soluinen lymfoblastinen lymfooma. Tässä lymfoomassa lymfoblastien (valkosoluja) määrä on lisääntynyt.

Lääkärisi antaa lisätietoja, jos sinulla on sairautesi liittyviä kysymyksiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Atriancea

Sinun tai lapsesi (jos hän saa hoitoa) ei pidä saada Atriancea

- jos olet (tai lapsesi on, jos hän saa hoitoa) allerginen nelarabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Vaikeita hermoston häirtavaikutuksia on raportoitu Atriancen käytön yhteydessä. Oireet voivat olla psyykkisiä (esim. väsymys) tai fyysisiä (esim. kouristukset, puutumisen tai pistely, heikkous ja halvaus). **Lääkärisi seuraa näiden oireiden esiintymistä säännöllisesti hoidon aikana (katso myös kohta 4, ”Mahdolliset häirtavaikutukset”).**

Ennen kuin saat/lapsesi saa tätä lääkettä lääkärin tulee saada tietää:

- **jos sinulla (tai lapsellasi, jos hän saa hoitoa) on ongelmia munuaisten tai maksan kanssa.** Atriance-annosta on ehkä tarpeen muuttaa.
- **jos sinulle (tai lapsellesi, jos hän saa hoitoa) on äskettäin annettu tai jos sinulle (tai lapselle) on tarkoitus antaa elävää organismeja sisältävää rokotetta** (esim. polio, vesirokko, lavantauti).
- **jos sinulla (tai lapsellasi, jos hän saa hoitoa) on mitä tahansa veriongelmaa** (esim. anemiaa).

Verikokeet hoidon aikana

Lääkäri teettää hoidon aikana säännöllisesti verikokeita Atriance-lääkkeen käyttöön liittyneiden veriongelmien varalta.

Iäkkäät

Iäkkäille potilaille voi kehittyä tavallista herkemmin hermostohaittoja (ks. luettelo edellä kohdassa ”Varoitukset ja varotoimet”). Hoidon aikana lääkäri seuraa säännöllisesti vointiasi näiden oireiden varalta.

Kerro lääkärillesi, jos jokin näistä koskee sinua.

Muut lääkevalmisteet ja Atriance

Kerro lääkäriille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä, myös rohdosvalmisteita ja lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Muista kertoa lääkärillesi, jos aloitat jonkin muun lääkehoidon Atriance-hoidon aikana.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Atriancea ei suositella raskaana oleville naisille. Atriance voi vahingoittaa vauvaa, joka on siitetty ennen hoitoa, hoidon aikana tai nopeasti hoidon jälkeen. Sinun on käytettävä tehokasta ehkäisyä. Kysy ohjeita lääkäritäsi. Älä yritä tulla raskaaksi tai siittää lasta ennen kuin lääkärisi pitää sitä turvallisena.

Miesten, jotka haluavat tulla isäksi, tulee kysyä lääkäritä neuvoja perheen suunnittelua varten tai hakeutua hoitoon. Kerro heti lääkäriille, jos raskautta esiintyy Atriance-hoidon aikana.

Ei tiedetä, erittyykö Atriance äidinmaitoon. Atriance-hoidon aikana ei pidä imettää. Kysy lääkäritäsi neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Atriance voi saada henkilön tuntemaan itsensä väsyneeksi tai uneliaaksi sekä hoidon aikana, että muutamana päivänä hoidon päätyttyä. Älä aja autoa, äläkä käytä työkaluja tai koneita, jos tunnet itsesi väsyneeksi tai heikoksi.

Atriance sisältää natriumia

Tämä lääke sisältää vähintään 23 mg natriumia per annos. Tämä on otettava huomioon, jos olet suolarajoitteisella ruokavaliolla.

3. Miten Atriance annetaan

Saamasi Atriance-annos perustuu:

- **sinun/lapsesi (jos hän saa hoitoa) kehon pinta-alaan** (lääkärisi laskee tämän pituuden ja painon mukaan).
- **ennen hoitoa otettujen verikokeiden tuloksiin**

Aikuiset ja nuoret (16-vuotiaat ja sitä vanhemmat)

Tavanomainen annos on 1500 mg/m² kehon pinta-alaan nähden päivässä.

Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle annoksen (tippa)infuusiona. Yleensä infuusio annetaan käsivarteen kahden tunnin aikana.

Sinulle annetaan infuusio kerran päivässä hoitopäivinä 1, 3 ja 5. Yleensä tämä hoitajakso toistetaan joka kolmas viikko. Hoitoa saatetaan muuttaa säännöllisten verikokeiden perusteella. Lääkäri päättää, montako hoitajaksoa vaaditaan.

Lapset ja nuoret (21-vuotiaat ja sitä nuoremmat)

Suosittelun annos on 650 mg/m² kehon pinta-alaan nähden päivässä.

Lääkäri tai terveydenhoitaja antaa sinulle/lapsellesi (jos hän saa hoitoa) sopivan annoksen (tippa)infuusiona. Yleensä infuusio annetaan käsivarteen yhden tunnin aikana.

Sinulle/lapsellesi (jos hän saa hoitoa) annetaan (tippa)infuusio kerran päivässä viitenä päivänä.

Yleensä tämä hoitajakso toistetaan joka kolmas viikko. Hoitoa saatetaan muuttaa säännöllisten verikokeiden perusteella. Lääkäri päättää, montako hoitajaksoa vaaditaan.

Atriance-hoidon lopetus

Lääkärisi päättää milloin hoito lopetetaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

Suurin osa Atriancella raportoiduista haittavaikutuksista esiintyi sekä aikuisilla, nuorilla että lapsilla. Jotkut haittavaikutukset raportoitiin useammin aikuisilla. Syytä tähän ei tunneta.

Neuvottele lääkärisi kanssa, jos jokin haittavaikutus askarruttaa sinua.

Vakavimmat haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä useammin kuin **yhdellä Atriance-hoidetulla potilaalla 10:stä**.

- **Infektioon liittyviä oireita** Atriance voi vähentää valkosolujen määrää ja alentaa vastustuskykyä infektioita vastaan (keuhkokuume mukaan lukien). Tämä voi olla jopa henkeä uhkaavaa. Infektion tunnusmerkkejä ovat:
 - kuume
 - yleiskunnon vaikea huonontuminen
 - paikallisoireet, kuten kurkkukipu, suukipu tai virtsaamisvaikeudet (esim. polttava tunne virtsattaessa, mikä voi viitata virtsatieinfektioon).

Kerro lääkäriillesi heti, jos saat jonkin yllämainituista oireista. Valkosolujen mahdollista vähenemistä tarkistetaan verikokein.

Muita hyvin yleisiä haittavaikutuksia

Näitä haittavaikutuksia voi esiintyä **useammin kuin yhdellä Atriance-hoidetulla potilaalla 10:stä**.

- Tuntohäiriöitä käsissä tai jaloissa, lihasheikkoutta, joka ilmenee vaikeutena nousta istumasta seisomaan tai kävelyongelmina (*perifeerinen neuropatia*); kevyen kosketuksen tai kivun tuntohäiriö; epänormaalit tuntemukset, kuten polttava tunne, pistely, tai luulo, että jokin eläin kävelee iholla.
- Yleistä heikkouden tai väsymyksen tunnetta (*tilapäinen anemia*). Joissakin tilanteissa verensiirto on välttämätön.
- Mustelmien tai verenvuodon epänormaali ilmaantuminen, mikä johtuu verihiutaleiden määrän vähenemisestä. Tämä voi johtaa vaikeaan verenvuotoon suhteellisen pienistä vaurioista, kuten pienistä haavoista. Tämä voi harvoin johtaa jopa vaikeimpiin tilanteisiin (*verenvuotoihin*). Lääkärisi antaa neuvoja verenvuotoriskin minimoimiseksi.
- Väsymys ja uneliaisuus; päänsärky; huimaus.
- Hengästyminen, hengenahdistus tai hengitysvaikeudet; yskä.
- Mahakivut (*pahoinvointi*); sairauden tunne (*oksentelu*); ripuli; ummetus.
- Lihaskipu.
- Joidenkin kehon osien turvotusta, mikä johtuu normaalia suuremmista nestekertymistä kehossa (*ödeema*).
- Korkea kehon lämpötila (*kuume*); väsymys; heikkouden tunne/voimattomuus.

Kerro lääkäriille, jos jokin näistä muodostuu ongelmaksi.

Yleiset haittavaikutukset.

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentyä enintään **yhdellä Atriance-hoidetulla potilaalla 10:stä**.

- Voimakas, hallitsematon lihaskouristus, johon usein liittyy tajuttomuutta. Tämä voi johtua epileptisestä kohtauksesta (*kouristuskohtaukset*).
- Kömpelyys ja koordinaatiokyvyn puuttuminen, mikä vaikuttaa tasapainoon, kävelyyn, raajojen tai silmien liikkeisiin tai puheeseen.
- Tahdosta riippumaton, yhden tai useamman raajan rytmisen liike (*vapina*).
- Lihashuikkous (mahdollisesti *perifeeriseen neutropatiaan* liittyvä - ks. yllä); nivelkipu, selkäkipu, käsi- ja jalkakipu, pistely, kihelmöinti ja puuttuminen mukaan lukien.
- Verenpaineen aleneminen.
- Painon lasku (*ruokahaluttomuus*); mahakipu, suukipu, haavaumat suussa tai suutulehdus.
- Muistiongelmien, ajan ja paikan tajunmenetykset; näköhäiriöt; muuttunut tai puuttuva makuaiustus (*makuhäiriö*).
- Veden kertyminen keuhkojen ympärille, mikä johtaa rintakipuun ja hengitysvaikeuksiin (*keuhkopussin nestepurkautuma*); vinkuva hengitys.
- Bilirubiinimäärän nousu veressä, mikä voi johtaa ihon keltaisuuteen ja sairaalloista horrostilaa muistuttavaan tilaan.
- Kohonneet maksaentsyymiarvot veressä.
- Kohonneet kreatiniiniarvot veressä (tämä on merkki munuaisongelmasta, mikä saattaa johtaa harventuneeseen virtsaamistarpeeseen).

- Syöpäsolujen hajoaminen (*tuumorilyysisyndrooma*), mikä saattaa entisestään kuormittaa elimistöä. Ensioireita ovat pahoinvointi ja oksentelu, hengästyminen, epäsäännölliset sydänyönnit, virtsan sameneneminen, sairaaloinen horros ja/tai nivelkipu. Jos näitä oireita ilmaantuu, niin ne yleensä ilmaantuvat ensimmäisen annoksen jälkeen. Lääkärisi hoitaa sinua ennalta ehkäisevästi ja pyrkii minimoimaan riskin.
- Joidenkin aineiden liian matalat arvot veressä:
 - matalat kalsiumin arvot, mikä voi johtaa lihasten kouristuksiin, vatsan kouristuksiin tai spasmeihin.
 - matalat magnesiumin arvot, mikä vakavissa tapauksissa voi johtaa lihasheikkouteen, sekavuuteen, "nykiviin" liikkeisiin, korkeaan verenpaineeseen, epäsäännölliseen sydänrhythmiin ja heikentyneisiin heijasteisiin.
 - matalat kaliumin arvot, mikä voi johtaa heikkouden tunteeseen.
 - matalat sokeriarvot, mikä voi johtaa pahoinvointiin, hikoiluun, heikkouden tunteeseen, pyörtymiseen, sekavuuteen tai hallusinaatioihin.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä muodostuu ongelmaksi.

Harvinaiset haittavaikutukset

Näitä haittavaikutuksia voi ilmentyä enintään **yhdellä Atriance-hoidetulla potilaalla 1000:sta**.

- Vakava tauti, joka tuhoaa luustolihasta, minkä seurauksena myoglobiinia esiintyy virtsassa (*rabdomyolyysi*). Myoglobiinia syntyy kun lihassolut hajoavat. Kohonneet veren kreatiniinifosfokinaasiarvot.

Kerro lääkärille, jos jokin näistä muodostuu ongelmaksi.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Atriancen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä kotelossa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän jälkeen.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Atriance säilyy korkeintaan 8 tuntia korkeintaan 30°C sen jälkeen, kun injektiopullo on avattu.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Atriance sisältää

- Atriancen vaikuttava aine on nelarabiini. Jokainen Atriance infuusionesteen ml sisältää 5 mg nelarabiinia. Jokainen injektiopullo sisältää 250 mg nelarabiinia.
- Muut aineet ovat natriumkloridi, injektionesteisiin käytettävä vesi ja kloorivetyhappo, natriumhydroksidi (ks. kohta 2 ”Atriance sisältää natriumia”).

Atriancen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Atriance infuusioneste on kirkas, väritön liuos. Kirkas lasipullo, jossa kumikorkki. Pullo on suljettu alumiinisuojuksella.

Jokainen injektiopullo sisältää 50 ml.

Atriance on saatavana 6 injektiopullon pakkauksissa.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Iso-Britannia.

Novartis Pharmaceuticals UK Limited, Frimley Business Park, Frimley, Camberley, Surrey GU16 7SR, Iso-Britannia

Novartis Pharma GmbH, Roonstraße 25, D-90429 Nürnberg, Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +370 5 269 16 50

България

Novartis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 489 98 28

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +356 2122 2872

Deutschland

Novartis Pharma GmbH
Tel: +49 911 273 0

Nederland

Novartis Pharma B.V.
Tel: +31 26 37 82 555

Eesti

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +372 66 30 810

Ελλάδα

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

España

BEXAL FARMACÉUTICA, S.A.
Tlf: +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

Κύπρος

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

Latvija

Novartis Pharma Services Inc.
Tel: +371 67 887 070

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

Sverige

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

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Tämän lääkevalmisteiden myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

MITEN ATRIANCE SÄILYTETÄÄN JA HÄVITETÄÄN

Atriance infuusionesteen säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Atriance säilyy korkeintaan 8 tuntia korkeintaan 30°C sen jälkeen, kun injektiopullo on avattu.

Miten Atriance käsitellään ja hävitetään

Valmistetta on käsiteltävä ja hävitettävä syöpälääkkeiden käsittely- ja hävittämisohteiden mukaan, eli:

- Henkilökunnalle tulee opettaa lääkkeen käsittely/siirto.
- Raskaana oleva työntekijä ei saa työskennellä tämän lääkkeen kanssa.
- Lääkettä käsittelevän henkilökunnan on käsittelyn/siirron aikana käytettävä suojavaatetusta, johon kuuluu kasvosuojain, suojalasit ja käsineet.
- Kaikki anto- ja puhdistustarvikkeet, käsineet mukaan lukien, hävitetään ongelmajättesäkeissä, jotka poltetaan korkeassa lämpötilassa. Käsittelyn aikana syntynyt nestemäinen jäte voidaan huuhdella viemäriin runsaalla vedellä.
- Jos valmistetta joutuu iholle tai silmiin, ne on huuhdeltava heti runsaalla vedellä.