

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Atriance 5 mg/ml infúzny intravenózne roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml roztoku obsahuje 5 mg nelarabínu.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg nelarabínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Jeden ml roztoku obsahuje 1,770 mg (77 mikromólov) sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny intravenózne roztok.

Číry, bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Nelarabín je indikovaný na liečbu pacientov s T-bunkovou akútnou lymfoblastickou leukémiou (T-ALL) a T-bunkovým lymfoblastickým lymfómom (T-LBL), ktorých ochorenie neodpovedalo na liečbu najmenej dvomi chemoterapeutickými režimami alebo recidivovalo po takejto liečbe. Vzhľadom na malú populáciu pacientov, u ktorej sa tieto ochorenia vyskytujú, sa informácie podporujúce tieto indikácie zakladajú na obmedzených údajoch.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Nelarabín musí byť podávaný len pod dohľadom lekára so skúsenosťami v používaní cytotoxických látok.

Dávkovanie

Pravidelne sa musí monitorovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časti 4.4 a 4.8).

Dospelí a dospievajúci (vo veku 16 rokov a starší)

Odporúčaná dávka nelarabínu pre dospelých a dospievajúcich vo veku 16 rokov a starších je 1 500 mg/m² podávaných intravenózne v priebehu dvoch hodín v 1., 3. a 5. deň a jej podanie sa zopakuje každých 21 dní.

Deti a dospievajúci (vo veku 21 rokov a mladší)

Odporúčaná dávka nelarabínu pre deti a dospievajúcich (vo veku 21 rokov a mladší) je 650 mg/m² podávaných intravenózne v priebehu jednej hodiny denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní a jej podanie sa zopakuje každých 21 dní.

V klinických štúdiách sa u pacientov vo vekovom rozmedzí 16 až 21 rokov používala dávka 650 mg/m² aj dávka 1 500 mg/m². Účinnosť a bezpečnosť bola u oboch režimov podobná. Ošetrojúci lekár má zvážiť, ktorý režim je vhodný, keď lieči pacientov v tomto vekovom rozmedzí.

U pacientov mladších ako 4 roky sú k dispozícii obmedzené klinické farmakologické údaje (pozri časť 5.2).

Úprava dávky

Podávanie nelarabínu sa musí prerušiť pri prvom príznaku neurologických udalostí 2. alebo vyššieho stupňa hodnotených pomocou bežných terminologických kritérií nežiaducich udalostí Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event, NCI CTCAE). Pri iných druhoch toxicity, vrátane hematologickej toxicity, je možné odložiť podanie následnej dávky.

Osobitné populácie

Starší pacienti

Počet pacientov vo veku 65 rokov a starších liečených nelarabínom nebol dostatočný na to, aby bolo možné určiť, či odpovedali na liečbu inak ako mladší pacienti (pozri časť 4.4 a časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nelarabín nebol skúmaný u jedincov s poruchou funkcie obličiek. Nelarabín a 9-β-D-arabínofuranozylguanín (ara-G) sa čiastočne vylučujú obličkami (pozri časť 5.2). K dispozícii nie sú dostatočné údaje na to, aby bolo možné podporiť odporúčanie pre úpravu dávky u pacientov s renálnym klírensom kreatinínu Cl_{cr} nižším ako 50 ml/min. Pacienti s poruchou funkcie obličiek musia byť počas liečby nelarabínom prísne sledovaní kvôli príznakom toxicity.

Porucha funkcie pečene

Nelarabín nebol skúmaný u pacientov s poruchou funkcie pečene. Títo pacienti majú byť liečení s opatrnosťou.

Spôsob podávania

Nelarabín je určený iba na intravenózne použitie a pred podaním sa nesmie riediť. Vhodná dávka nelarabínu sa musí preniesť do polyvinylchloridových (PVC) alebo etylénvinylacetátových (EVA) infúzných vakov alebo sklenených nádobiek a podať intravenózne formou dvojhodinovej infúzie u dospelých pacientov a formou jedn hodinovej infúzie u pediatrických pacientov.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

NEUROLOGICKÉ NEŽIADUCE REAKCIE

Pri používaní nelarabínu boli hlásené závažné neurologické reakcie. Tieto reakcie zahŕňali zmenený duševný stav vrátane ťažkej somnolencie, zmätenosti a kómy, účinky na centrálny nervový systém vrátane krčv, ataxie a status epilepticus a periférnu neuropatiu vrátane hypestézie s prejavmi od zníženej citlivosti a parestézie po motorickú slabosť a paralýzu. Vyskytli sa aj hlásenia o reakciách spojených s demyelinizáciou a ascendentnými periférnymi neuropatiami s klinickým obrazom podobným ako pri Guillainovom-Barrého syndróme (pozri časť 4.8).

Neurotoxická je toxickým účinkom nelarabínu obmedzujúcim dávkou. Nie vždy došlo k úplnému zotaveniu sa z týchto reakcií po ukončení liečby nelarabínom. Z tohto dôvodu sa dôrazne odporúča prísne sledovanie zamerané na neurologické reakcie a liečba nelarabínom sa musí prerušiť pri prvom príznaku neurologických reakcií 2. alebo vyššieho stupňa hodnotených pomocou NCI CTCAE.

Pacienti v minulosti alebo v súčasnosti liečení intratekálnou chemoterapiou alebo v minulosti liečení kraniálno-spinálnym ožarovaním sú potenciálne vystavení zvýšenému riziku vzniku neurologických nežiaducich udalostí (pozri časť 4.2 - úprava dávky), a preto sa súbežná intratekálna chemoterapia a/alebo kraniálno-spinálne ožarovanie neodporúčajú.

Imunizácia s použitím živých očkovacích látok môže spôsobiť infekciu u hostiteľov s oslabeným imunitným systémom. Z tohto dôvodu sa neodporúčajú imunizácie živými očkovacími látkami.

Liečba nelarabínom sa spájala s leukopéniou, trombocytopéniou, anémiou a neutropéniou (vrátane febrilnej neutropénie). Pravidelne sa musí monitorovať kompletný krvný obraz vrátane počtu trombocytov (pozri časť 4.2 a časť 4.8).

Odporúča sa, aby pacienti liečení nelarabínom dostali intravenóznú hydratáciu v súlade so štandardnou lekárskou praxou pre liečbu hyperurikémie u pacientov vystavených riziku vzniku syndrómu lýzy tumoru. U pacientov vystavených riziku vzniku hyperurikémie sa má zväziť použitie alopurinolu.

Starší pacienti

Klinické štúdie s nelarabínom nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 a viac rokov, aby bolo možné určiť, či odpovedali na liečbu inak ako mladší pacienti. V exploračnej analýze sa zvyšujúci sa vek, hlavne vek 65 a viac rokov, zdal byť spojený so zvyšujúcim sa výskytom neurologických nežiaducich udalostí.

Karcinogenita a mutagenita

Testovanie karcinogenity nelarabínu sa neuskutočnilo. Je však známe, že nelarabín je genotoxický pre cicavčie bunky (pozri časť 5.3).

Upozornenie týkajúce sa sodíka

Tento liek obsahuje 88,51 mg (3,85 mmol) sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 4,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

4.5 Liekové a iné interakcie

Nelarabín a ara-G významne neinhibovali aktivitu izoenzýmov CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 alebo CYP3A4 hlavného pečňového cytochrómu P450 (CYP) *in vitro*.

Súbežné podávanie nelarabínu v kombinácii s inhibítormi adenozyndeaminázy ako je pentostatín, sa neodporúča. Súbežné podávanie môže znížiť účinnosť nelarabínu a/alebo zmeniť profil nežiaducich udalostí oboch liečiv.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Sexuálne aktívni muži aj ženy majú používať účinný spôsob antikoncepcie počas liečby nelarabínom. Muži ktorých partnerky sú tehotné alebo by mohli otehotnieť majú počas liečby nelarabínom a ešte aspoň tri mesiace po ukončení liečby používať kondóm.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne alebo je len obmedzené množstvo údajov o použití nelarabínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí, avšak expozícia počas gravidity bude pravdepodobne viesť k anomáliám a malformáciám plodu.

Nelarabín nemá byť používaný počas gravidity, pokiaľ to nie je úplne nevyhnutné. Ak pacientka otehotnie počas liečby nelarabínom, musí byť informovaná o možnom riziku pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa nelarabín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Riziko pre novorodencov/dojčatá nie je možné vylúčiť. Počas liečby s Atriance sa má prerušiť dojčenie.

Fertilita

Nie je známy účinok nelarabínu na fertilitu u ľudí. Na základe farmakologického účinku tejto látky sú nežiaduce účinky na fertilitu možné. S pacientmi sa má prediskutovať prípadné plánovanie rodičovstva.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Atriance má veľký vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Pacienti liečení nelarabínom sú potenciálne vystavení riziku vzniku somnolencie počas liečby a počas niekoľkých dní po liečbe. Pacienti musia byť upozornení, že somnolencia môže mať vplyv na vykonávanie činností, ktoré si vyžadujú zručnosť, ako je vedenie vozidla.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil z pivotných klinických štúdií pri odporúčaných dávkach nelarabínu u dospelých (1 500 mg/m²) a detí (650 mg/m²) je založený na údajoch získaných od 103 dospelých a 84 pediatrických pacientov. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti boli únava; gastrointestinálne poruchy; hematologické poruchy; respiračné poruchy; poruchy nervového systému (somnia, periférne neurologické poruchy [senzorické a motorické], závraty, hypostézia, parestézia, bolesti hlavy); a pyrexia. Neurotoxicita je toxicita limitujúca dávku spojená s liečbou nelarabínom (pozri časť 4.4).

Zoznam nežiaducich reakcií uvedený v tabuľke

Na klasifikáciu frekvencie sa použilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

Nežiaduce reakcie	Dospelí (1 500 mg/m ²) N = 103	Deti (650 mg/m ²) N = 84
Infekcie a nákazy		
Infekcia (vrátane nasledujúcich, ale neobmedzujúcich sa len na ne; sepsa, bakteriémia, pneumónia, plesňová infekcia)	Veľmi časté: 40 (39 %)	Veľmi časté: 13 (15 %)
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)		
Syndróm lýzy tumoru (pozri aj údaje z „compassionate use“ programu a iných ako pivotných štúdií)	Časté: 1 (1 %)	N/A
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Febrilná neutropénia	Veľmi časté: 12 (12 %)	Časté: 1 (1 %)
Neutropénia	Veľmi časté: 83 (81 %)	Veľmi časté: 79 (94 %)
Leukopénia	Časté: 3 (3 %)	Veľmi časté: 32 (38 %)
Trombocytopénia	Veľmi časté: 89 (86 %)	Veľmi časté: 74 (88 %)
Anémia	Veľmi časté: 102 (99 %)	Veľmi časté: 80 (95 %)
Poruchy metabolizmu a výživy		
Hypoglykémia	N/A	Časté: 5 (6 %)
Hypokalciémia	Časté: 3 (3 %)	Časté: 7 (8 %)
Hypomagneziémia	Časté: 4 (4 %)	Časté: 5 (6 %)
Hypokaliémia	Časté: 4 (4 %)	Veľmi časté: 9 (11 %)
Anorexia	Časté: 9 (9 %)	N/A
Psychické poruchy		
Stav zmätenosti	Časté: 8 (8 %)	Časté: 2 (2 %)

Poruchy nervového systému		
Záchvaty (vrátane krčov, grand mal krčov, status epilepticus)	Časté: 1 (1 %)	Časté: 5 (6 %)
Amnézia	Časté: 3 (3 %)	N/A
Somnolencia	Veľmi časté: 24 (23 %)	Časté: 6 (7 %)
Periférne neurologické poruchy (senzorické a motorické)	Veľmi časté: 22 (21 %)	Veľmi časté: 10 (12 %)
Hypestézia	Veľmi časté: 18 (17 %)	Časté: 5 (6 %)
Parestézia	Veľmi časté: 15 (15 %)	Časté: 3 (4 %)
Ataxia	Časté: 9 (9 %)	Časté: 2 (2 %)
Porucha rovnováhy	Časté: 2 (2 %)	N/A
Tremor	Časté: 5 (5 %)	Časté: 3 (4 %)
Závrat	Veľmi časté: 22 (21 %)	N/A
Bolesť hlavy	Veľmi časté: 15 (15 %)	Veľmi časté: 14 (17 %)
Dysgeúzia	Časté: 3 (3 %)	N/A
Poruchy oka		
Rozmazané videnie	Časté: 4 (4 %)	N/A
Poruchy ciev		
Hypotenzia	Časté: 8 (8 %)	N/A
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Pleurálny výpotok	Časté: 10 (10 %)	N/A
Sípot pri dýchaní	Časté: 5 (5 %)	N/A
Dyspnoe	Veľmi časté: 21 (20 %)	N/A
Kašeľ	Veľmi časté: 26 (25 %)	N/A
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Hnačka	Veľmi časté: 23 (22 %)	Časté: 2 (2 %)
Stomatitída	Časté: 8 (8 %)	Časté: 1 (1 %)
Vracanie	Veľmi časté: 23 (22 %)	Časté: 8 (10 %)
Bolesť brucha	Časté: 9 (9 %)	N/A
Zápcha	Veľmi časté: 22 (21 %)	Časté: 1 (1 %)
Nauzea	Veľmi časté: 42 (41 %)	Časté: 2 (2 %)
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Hyperbilirubinémia	Časté: 3 (3 %)	Časté: 8 (10 %)
Zvýšené hladiny transamináz	N/A	Veľmi časté: 10 (12 %)
Zvýšené hladiny aspartátaminotransferázy	Časté: 6 (6 %)	N/A

Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Svalová slabosť	Časté: 8 (8 %)	N/A
Myalgia	Veľmi časté: 13 (13 %)	N/A
Artralgia	Časté: 9 (9 %)	Časté: 1 (1 %)
Bolesť chrbta	Časté: 8 (8 %)	N/A
Bolesť končatín	Časté: 7 (7 %)	Časté: 2 (2 %)
Rabdomyolýza, zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi (pozri „Údaje získané po uvedení lieku na trh“)	Zriedkavé: N/A	Zriedkavé: N/A
Poruchy obličiek a močových ciest		
Zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Časté: 2 (2 %)	Časté: 5 (6 %)
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Edém	Veľmi časté: 11 (11 %)	N/A
Abnormálna chôdza	Časté: 6 (6 %)	N/A
Periférny edém	Veľmi časté: 15 (15 %)	N/A
Pyrexia	Veľmi časté: 24 (23 %)	Časté: 2 (2 %)
Bolesť	Veľmi časté: 11 (11 %)	N/A
Únava	Veľmi časté: 51 (50 %)	Časté: 1 (1 %)
Asténia	Veľmi časté: 18 (17 %)	Časté: 5 (6 %)

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Infekcie a nákazy

V dospeljej populácii sa vyskytlo jedno dodatočné hlásenie o progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii potvrdenej biopsiou.

U pacientov, ktorí dostávali liečbu nelarabínom, sa vyskytli hlásenia o oportúnnych infekciách, ktoré boli niekedy fatálne.

Poruchy nervového systému

Vyskytli sa hlásenia o udalostiach spojených s demyelinizáciou a ascendentnými periférnymi neuropatiami s klinickým obrazom podobným ako pri Guillainovom-Barrého syndróme.

U dvoch pediatrických pacientov sa vyskytla fatálna neurologická udalosť.

Údaje zo štúdií/„compassionate use“ programu NCI a štúdií fázy I

Okrem nežiaducich reakcií pozorovaných v pivotných klinických štúdiách sú k dispozícii aj údaje získané od 875 pacientov zo štúdií/„compassionate use“ programu NCI (694 pacientov) a štúdií fázy I nelarabínu (181 pacientov). Boli pozorované nasledovné ďalšie nežiaduce reakcie:

Benígne a malígne nádory (vrátane cýst a polypov)

Syndróm lýzy tumoru – 7 prípadov (pozri časť 4.2 a časť 4.4)

Údaje získané po uvedení lieku na trh

Rabdomyolýza a zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi sa zistili počas používania nelarabínu po jeho schválení. To sa týka spontánne hlásených prípadov ako aj závažných nežiaducich udalostí z prebiehajúcich štúdií.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania.

Nelarabín bol podávaný v klinických štúdiách v dávke do 75 mg/kg (približne 2 250 mg/m²) denne počas 5 dní pediatrickému pacientovi, v dávke do 60 mg/kg (približne 2 400 mg/m²) denne počas 5 dní 5 dospelým pacientom a v dávke do 2 900 mg/m² u ďalších 2 dospelých v 1., 3. a 5. deň.

Symptómy a prejavy

Je pravdepodobné, že predávkovanie nelarabínom by viedlo k ťažkej neurotoxicite (pravdepodobne zahŕňajúcej paralýzu, kómu), myelosupresii a potenciálne k úmrtiu. Pri dávke 2 200 mg/m² podávanej v 1., 3. a 5. deň každých 21 dní došlo u 2 pacientov k významnej ascendentnej senzorickej neuropatii 3. stupňa. Vyšetrenia MRI u 2 pacientov preukázali výsledky konzistentné s demyelinizačným procesom v oblasti krčnej chrbtice.

Liečba

Neexistuje žiadne známe antidotum pre predávkovanie nelarabínom. Má sa poskytnúť podporná starostlivosť v súlade so správnou klinickou praxou.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, antimetabolity, analógy purínov, ATC kód: L01BB07

Nelarabín je prekurzor analógu deoxyguanozínu ara-G. Nelarabín je rýchlo demetylovaný adenzíndeaminázou (ADA) na ara-G a potom intracelulárne fosforylovaný deoxyguanozínkinázou a deoxycytidínkinázou na 5'-monofosfátový metabolit. Monofosfátový metabolit je následne konvertovaný na aktívnu 5'-trifosfátovú formu, ara-GTP. Kumulácia ara-GTP v leukemických blastoch umožňuje preferenčnú inkorporáciu ara-GTP do kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá vedie k inhibícii syntézy DNA. To má za následok smrť bunky. K cytotoxickým účinkom nelarabínu môžu prispievať aj iné mechanizmy. *In vitro* sú T-bunky citlivejšie na cytotoxické účinky nelarabínu ako B-bunky.

Klinická účinnosť a údaje

Klinické štúdie u dospelých s recidivujúcimi alebo refraktérnymi T-ALL alebo T-LBL

V otvorenej štúdií uskutočnenej Skupinou B pre výskum rakoviny a leukémie (Cancer and Leukaemia Group B) a Juhozápadnou onkologickou skupinou (Southwest Oncology Group) bola bezpečnosť a účinnosť nelarabínu hodnotená u 39 dospelých s T-bunkovou akútnou lymfoblastickou leukémiou (T-ALL) alebo lymfoblastickým lymfómom (T-LBL). Dvadsiatimi z 39 dospelých mali recidívu alebo boli refraktérni na najmenej dva predchádzajúce indukčné režimy a boli vo veku 16 až 65 rokov (priemer 34 rokov). Nelarabín v dávke 1 500 mg/m²/deň bol podávaný intravenózne v priebehu dvoch hodín v 1., 3. a 5. deň 21-dňového cyklu. Piaty z 28 pacientov (18 %) [95 % IS: 6 % – 37 %] liečených nelarabínom dosiahli úplnú odpoveď (počet blastov v kostnej dreni ≤ 5 %, žiaden iný dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi). Celkovo 6 pacienti (21 %) [95 % IS: 8 % – 41 %] dosiahli úplnú odpoveď s obnovou krvotvorby alebo bez nej. Čas do dosiahnutia úplnej odpovede pri oboch klasifikáciách odpovede bol v rozsahu od 2,9 do 11,7 týždňa. Trvanie odpovede (pri oboch klasifikáciách odpovede (n = 5) bolo v rozsahu medzi 15 a 195+ týždňami. Medián celkového prežívania bol 20,6 týždňa [95 % IS: 10,4 – 36,4]. Prežívanie po jednom roku bolo 29 % [95 % IS: 12 % – 45 %].

Klinické pediatrické štúdie s recidivujúcimi alebo refraktérnymi T-ALL alebo T-LBL

V otvorenej, multicentrickej štúdií uskutočnenej Skupinou pre výskum onkologických ochorení u detí (Childrens Oncology Group) bol nelarabín podávaný intravenózne v priebehu 1 hodiny počas 5 dní 151 pacientom vo veku ≤ 21 rokov, z ktorých 149 malo recidivujúcu alebo refraktérnu T-bunkovú akútnu lymfoblastickú leukémiu (T-ALL) alebo T-bunkový lymfoblastický lymfóm (T-LBL). Osemdesiatštyri (84) pacientov, z ktorých 39 dostalo dva alebo viaceré predchádzajúce indukčné režimy a z ktorých 31 dostalo jeden predchádzajúci indukčný režim, bolo liečených nelarabínom v dávke 650 mg/m²/deň podávaných intravenózne v priebehu 1 hodiny denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní a jeho podanie sa zopakovalo každých 21 dní.

Z 39 pacientov, ktorí dostali dva alebo viaceré predchádzajúce indukčné režimy, 5 (13 %) [95 % IS: 4 % – 27 %] dosiahlo úplnú odpoveď (počet blastov v kostnej dreni ≤ 5 %, žiaden iný dôkaz o ochorení a úplná obnova počtu krviniek v periférnej krvi) a 9 (23 %) [95 % IS: 11 % – 39 %] dosiahlo úplnú odpoveď s úplnou obnovou krvotvorby alebo bez nej. Trvanie odpovede pri oboch klasifikáciách odpovede bolo v rozsahu medzi 4,7 a 36,4 týždňa a medián celkového prežívania bol 13,1 týždňa [95 % IS: 8,7 – 17,4] a prežívanie po jednom roku bolo 14 % [95 % IS: 3 % – 26 %].

Celkovo trinásť (42 %) z 31 pacientov liečených jedným predchádzajúcim indukčným režimom dosiahlo úplnú odpoveď. Deväť z týchto 31 pacientov neodpovedalo na predchádzajúcu indukciu (refraktérni pacienti). Štyria (44 %) z deviatich refraktérnych pacientov dosiahli úplnú odpoveď na nelarabín.

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové dostupné informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nelarabín je prekursor analógu deoxyguanozínu ara-G. Nelarabín je rýchlo demetylovaný adenosíndeaminázou (ADA) na ara-G a potom intracelulárne fosforylovaný deoxyguanozínkinázou a deoxycytidínkinázou na 5'-monofosfátový metabolit. Monofosfátový metabolit je následne konvertovaný na aktívnu 5'-trifosfátovú formu, ara-GTP. Kumulácia ara-GTP v leukemických blastoch umožňuje preferenčnú inkorporáciu ara-GTP do kyseliny deoxyribonukleovej (DNA), ktorá vedie k inhibícii syntézy DNA. To má za následok smrť bunky. K cytotoxickým účinkom nelarabínu môžu prispievať aj iné mechanizmy. *In vitro* sú T-bunky citlivejšie na cytotoxické účinky nelarabínu ako B-bunky.

V analýze skrížených štúdií s použitím údajov zo štyroch štúdií fázy I bola farmakokinetika nelarabínu a ara-G charakterizovaná u pacientov mladších ako 18 rokov a u dospelých pacientov s refraktérnou leukémiou alebo lymfómom.

Absorpcia

Dospelí

Plazmatické hodnoty C_{\max} ara-G sa obvykle dosiahli po ukončení infúzie nelarabínu a obvykle boli vyššie ako hodnoty C_{\max} nelarabínu, čo svedčí o rýchlejšej a rozsiahlejšej konverzii nelarabínu na ara-G. Po infúzii nelarabínu v dávke 1 500 mg/m² podávaných v priebehu dvoch hodín dospelým pacientom bola priemerná (% CV) plazmatická hodnota C_{\max} nelarabínu 13,9 μM (81 %) a priemerná hodnota AUC_{inf} nelarabínu bola 13,5 μM (56 %). Priemerná plazmatická hodnota C_{\max} ara-G bola 115 μM (16 %) a priemerná hodnota AUC_{inf} ara-G bola 571 μM.h (30 %).

Intracelulárna C_{\max} ara-GTP sa dosiahla v priebehu 3 až 25 hodín v 1. deň. Priemerná (% CV) intracelulárna hodnota C_{\max} ara-GTP bola 95,6 μM (139 %) a priemerná intracelulárna hodnota AUC ara-GTP bola 2 214 μM.h (263 %) pri takejto dávke.

Pediatrickí pacienti

Po infúzii nelarabínu v dávke 400 alebo 650 mg/m² podávaných v priebehu jednej hodiny 6 pediatrickým pacientom bola, po úprave vzhľadom na dávku 650 mg/m², priemerná (% CV) plazmatická hodnota C_{\max} nelarabínu 45,0 μM (40 %) a priemerná hodnota AUC_{inf} nelarabínu bola 38,0 μM.h (39 %). Priemerná plazmatická hodnota C_{\max} ara-G bola 60,1 μM (17 %) a priemerná hodnota AUC_{inf} ara-G bola 212 μM.h (18 %).

Distribúcia

Nelarabín a ara-G sa v rozsiahlej miere distribuujú do celého tela, a to na základe kombinovaných farmakokinetických údajov z fázy I s nelarabínom v dávkach 104 až 2 900 mg/m². Konkrétne u nelarabínu bola priemerná (% CV) hodnota V_{SS} 115 l/m² (159 %) u dospelých pacientov a 89,4 l/m² (278 %) u pediatrických pacientov. U ara-G bola priemerná hodnota V_{SS}/F 44,8 l/m² (32 %) u dospelých pacientov a 32,1 l/m² (25 %) u detských pacientov.

Nelarabín a ara-G sa neviažu v značnom rozsahu na ľudské plazmatické bielkoviny (menej ako 25 %) *in vitro* a väzba je nezávislá od koncentrácií nelarabínu alebo ara-G do 600 μM.

Po podávaní nelarabínu buď denne, alebo v schéme 1., 3., 5. deň, nebola pozorovaná kumulácia nelarabínu alebo ara-G v plazme.

Intracelulárne koncentrácie ara-GTP v leukemických blastoch boli merateľné počas dlhšej doby po podaní nelarabínu. Intracelulárny ara-GTP sa kumuloval po opakovanom podávaní nelarabínu. Pri schéme 1., 3. a 5. deň bola na 3. deň hodnota C_{\max} približne o 50 % vyššia ako hodnota C_{\max} v 1. deň a hodnota $AUC_{(0-t)}$ bola na 3. deň približne o 30 % vyššia ako hodnota $AUC_{(0-T)}$ v 1. deň.

Biotransformácia

Hlavná metabolická dráha nelarabínu je O-demetylácia adenosíndeaminázou, ktorá vedie k tvorbe ara-G, ktorý sa hydrolyzuje na guanín. Okrem toho sa časť nelarabínu hydrolyzuje na metylguanín, ktorý sa O-demetyluje na guanín. Guanín je N-deaminovaný na xantín, ktorý je ďalej oxidovaný na výťažok kyseliny močovej.

Eliminácia

Nelarabín a ara-G sa rýchlo vylučujú z plazmy s polčasom približne 30 minút (nelarabín) a 3 hodiny (ara-G). Tieto zistenia boli preukázané u pacientov s refraktérnou leukémiou alebo lymfómom, ktorým bola podávaná dávka 1 500 mg/m² nelarabínu (dospelí) alebo 650 mg/m² (deti).

Kombinované farmakokinetické údaje z fázy I s nelarabínom v dávkach 104 až 2 900 mg/m² svedčia o tom, že v 1. deň je priemerná (% CV) hodnota klírensu (Cl) nelarabínu 138 l/h/m² (104 %) u dospelých pacientov a 125 l/h/m² (214 %) u pediatrických pacientov (n = 65 dospelých, n = 21 pediatrických pacientov). Zdanlivý klírens ara-G (Cl/F) je v 1. deň porovnateľný medzi dvoma skupinami [9,5 l/h/m² (35 %) u dospelých pacientov a 10,8 l/h/m² (36 %) u pediatrických pacientov].

Nelarabín a ara-G sú čiastočne vylučované obličkami. Priemerná urinárna exkrécia nelarabínu bola 5,3 % podanej dávky a priemerná urinárna exkrécia ara-G bola 23,2 % podanej dávky, a to u 28 dospelých pacientov v priebehu 24 hodín po infúzii nelarabínu v 1. deň. Renálny klírens bol v priemere 9,0 l/h/m² (151 %) pre nelarabín a 2,6 l/h/m² (83 %) pre ara-G u 21 dospelých pacientov.

Vzhľadom na to, že časový priebeh intracelulárneho ara-GTP bol predĺžený, nebolo možné presne odhadnúť jeho eliminačný polčas.

Pediatrická populácia

U pacientov mladších ako 4 roky sú k dispozícii obmedzené klinické farmakologické údaje.

Kombinované farmakokinetické údaje z fázy I s nelarabínom v dávkach 104 až 2 900 mg/m² svedčia o tom, že hodnoty klírensu (Cl) a V_{SS} nelarabínu a ara-G sú porovnateľné medzi dvoma skupinami. Ďalšie údaje týkajúce sa farmakokinetiky nelarabínu a ara-G v pediatrickej populácii sú poskytnuté v ďalších podčastiach.

Pohlavie

Pohlavie nemá žiadny vplyv na plazmatickú farmakokinetiku nelarabínu alebo ara-G. Intracelulárne hodnoty C_{max} a AUC_(0-t) ara-GTP pri rovnakej veľkosti dávky boli v priemere 2- až 3-násobne vyššie u dospelých žien ako u dospelých mužov.

Rasa

Vplyv rasy na farmakokinetiku nelarabínu a ara-G sa osobitne neskúmal. V analýze skrížených farmakokinetických/farmakodynamických štúdií nemala rasa žiadny zjavný vplyv na farmakokinetiku nelarabínu, ara-G alebo intracelulárneho ara-GTP.

Porucha funkcie obličiek

Farmakokinetika nelarabínu a ara-G nebola osobitne skúmaná u pacientov s poruchou funkcie obličiek alebo u hemodialyzovaných pacientov. Nelarabín sa vylučuje obličkami v malom rozsahu (5 až 10 % podanej dávky). Ara-G sa vylučuje obličkami vo väčšom rozsahu (20 až 30 % podanej dávky nelarabínu). Dospelí a deti boli v klinických štúdiách kategorizovaní do troch skupín podľa funkcie obličiek: s normálnou funkciou obličiek s Cl_{cr} vyšším ako 80 ml/min (n = 56), s miernou poruchou funkcie obličiek s Cl_{cr} rovnajúcim sa 50 až 80 ml/min (n = 12) a so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek s Cl_{cr} nižším ako 50 ml/min (n = 2). Priemerný zdanlivý klírens (Cl/F) ara-G bol približne o 7 % nižší u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (pozri časť 4.2). Nie sú k dispozícii žiadne údaje, ktoré umožňujú poskytnúť odporúčanie pre dávku pre pacientov s Cl_{cr} nižším ako 50 ml/min.

Starší pacienti

Vek nemá žiadny vplyv na farmakokinetiku nelarabínu alebo ara-G. Znížená funkcia obličiek, ktorá je častejšia u starších pacientov, môže znížiť klírens ara-G (pozri časť 4.2).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Nežiaduce reakcie, ktoré neboli pozorované v klinických štúdiách, ale boli pozorované u zvierat pri expozíciách podobných klinickým a s možným významom pre klinické použitie, boli tieto: nelarabín spôsobil histopatologické zmeny vakuolizácie centrálného nervového systému (bielej hmoty) a degeneratívne zmeny mozgu, mozočka a miechy opíc po liečbe nelarabínom podávaným denne počas 23 dní, pri expozíciách nižších ako je terapeutická expozícia u ľudí. Nelarabín vykazoval *in vitro* cytotoxicitu voči monocytom a makrofágom.

Karcinogenita

Testovanie karcinogenity nelarabínu sa neuskutočnilo.

Mutagenita

Nelarabín bol mutagénny voči L5178Y/TK bunkám myšieho lymfómu s metabolickou aktiváciou a bez nej.

Reprodukčná toxicita

V porovnaní s kontrolnými skupinami nelarabín spôsobil zvýšený výskyt fetálnych malformácií, anomálií a zmien u králikov, keď bol podávaný v dávkach rovnajúcich sa približne 24 % dávky pre dospelého človeka na základe mg/m² počas obdobia organogenézy. Bol pozorovaný rázštep podnebia u králikov, ktorým bola podávaná dávka približne 2-násobne vyššia ako dávka pre dospelého človeka, chýbajúce prsty u králikov, ktorým bola podávaná dávka rovnajúca sa približne 79 % dávky pre dospelého človeka, pričom pri všetkých dávkach boli pozorované chýbajúci žľzník, prídavné pľúcne laloky, zrastené alebo dodatočné časti hrudnej kosti a oneskorená osifikácia. Prírastok telesnej hmotnosti matky a telesná hmotnosť plodu boli znížené u králikov, ktorým bola podávaná dávka približne 2-násobne vyššia ako dávka pre dospelého človeka.

Fertilita

Neuskutočnili sa štúdie na zvieratách hodnotiace účinky nelarabínu na fertilitu. Nepozorovali sa však žiadne nežiaduce účinky na semenníky alebo vaječníky opíc, ktorým bol nelarabín podávaný intravenózne v dávkach rovnajúcich sa približne 32 % dávky pre dospelého človeka na základe mg/m² počas 30 po sebe nasledujúcich dní.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
voda na injekciu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Atriance je po otvorení injekčnej liekovky stabilný do 8 hodín pri teplote do 30 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Podmienky na uchovávanie po prvom otvorení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčné liekovky z číreho skla (typ I) s bromobutylovou gumovou zátkou a hliníkovým uzáverom s červeným vyklápacím viečkom.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 ml roztoku. Atriance sa dodáva v balení s 1 alebo 6 injekčnými liekovkami.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre náležité zaobchádzanie s cytotoxickými protinádorovými liekmi a ich likvidáciu, konkrétne:

- Personál musí byť školený na zaobchádzanie a prenos lieku.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál zaobchádzajúci s týmto liekom musí počas zaobchádzania/prenosu používať ochranný odev vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vysokorizikových, odpadových vriec určených na spálenie pri vysokej teplote. Všetok tekutý odpad z prípravy infúzneho intravenózneho roztoku nelarabínu sa musí spláchnuť veľkým množstvom vody.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/403/001-002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 22. augusta 2007
Dátum posledného predĺženia: 16. júna 2017

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA (VÝROBCOVIA) ZODPOVEDNÝ
(ZODPOVEDNÍ) ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA
BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE
POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI
REGISTRÁCII ZA MIMORIADNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

**E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ
PRI REGISTRÁCIÍ ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii poskytne raz ročne aktualizácie akýchkoľvek nových informácií týkajúcich sa účinnosti a bezpečnosti lieku u pacientov s T-bunkovou akútnou lymfoblastickou leukémiou (T-ALL) a T-bunkovým lymfoblastickým lymfómom (T-LBL), ktorých ochorenie neodpovedalo na liečbu najmenej dvomi chemoterapeutickými režimami alebo recidivovalo po takejto liečbe.	Ročne

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATULEA

1. NÁZOV LIEKU

Atriance 5 mg/ml infúzny intravenózný roztok
nelarabín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 5 mg nelarabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný. **Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.**

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny intravenózný roztok

6 x 50 ml injekčné liekovky

250 mg/50 ml

1 x 50 ml injekčná liekovka

250 mg/50 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

UPOZORNENIE: Cytotoxická látka, špeciálne pokyny na zaobchádzanie s liekom (pozri Písomnú informáciu pre používateľa).

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Po otvorení injekčnej liekovky je stabilný do 8 hodín pri teplote do 30 °C.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublín 4
Írsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml injekčné liekovky
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČÍAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE

1. NÁZOV LIEKU

Atriance 5 mg/ml infúzny intravenózný roztok
nelarabín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Jeden ml obsahuje 5 mg nelarabínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny intravenózný roztok

250 mg/50 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútrožilové použitie

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Novartis Europharm Limited

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml injekčné liekovky

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ ČÍAROVÝ KÓD – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Atriance 5 mg/ml infúzny intravenózný roztok

nelarabín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Atriance a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Atriance
3. Ako podávať Atriance
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Atriance
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Atriance a na čo sa používa

Atriance obsahuje nelarabín, ktorý patrí do skupiny liekov známych ako *cytostatiká*, ktoré sa používajú v chemoterapii na usmrtenie niektorých typov rakovinových buniek.

Atriance sa používa na liečbu pacientov:

- s typom leukémie, ktorá sa nazýva T-bunková akútna lymfoblastická leukémia. Leukémia spôsobuje abnormálne zvýšenie počtu bielych krviniek. Abnormálne vysoký počet bielych krviniek sa môže objaviť v krvi a v ďalších častiach tela. Typ leukémie sa vzťahuje na typ bielych krviniek, ktoré sú najviac postihnuté. V tomto prípade sú to krvinky nazývané lymfoblasty.
- s typom lymfómu, ktorý sa nazýva T-bunkový lymfoblastický lymfóm. Tento lymfóm je spôsobený veľkým množstvom lymfoblastov, typom bielej krvinky.

Ak máte nejaké otázky o vašom ochorení, porozprávajte sa so svojím lekárom.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám podajú Atriance

Nesmiete (alebo vaše dieťa nesmie, ak je tento liek určený jemu) dostať Atriance

- ak ste alergický (alebo ak vaše dieťa je alergické, ak je tento liek určený jemu) na nelarabín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Pri používaní Atriance boli hlásené závažné vedľajšie účinky na nervový systém. Príznaky môžu byť duševné (napr. únava) alebo telesné (napr. kŕče, pocit zníženej citlivosti alebo mravčenia, slabosť a paralýza). **Váš lekár vás bude počas liečby kvôli týmto príznakom pravidelne kontrolovať (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).**

Skôr ako vám podajú tento liek, váš lekár musí tiež vedieť:

- **keď máte (alebo keď vaše dieťa má, ak je tento liek určený jemu) akékoľvek problémy s obličkami alebo pečenou.** Je možné, že vašu dávku Atriance bude potrebné upraviť.
- **keď ste nedávno boli očkovaný (alebo keď vaše dieťa bolo nedávno očkované, ak je tento liek určený jemu), alebo plánujete očkovanie** živou očkovacou látkou (napríklad proti detskej obrne, ovčím kiahňam, brušnému týfusu).
- **keď máte (alebo keď vaše dieťa má, ak je tento liek určený jemu) akékoľvek problémy s krvou** (napríklad chudokrvnosť).

Krvné testy počas liečby

Váš lekár má vykonávať krvné testy pravidelne počas liečby na kontrolu problémov s krvou, ktoré boli spojené s užívaním Atriance.

Starší pacienti

Ak ste starší, môžete byť citlivejší na vedľajšie účinky týkajúce sa nervového systému (pozri zoznam vyššie v časti „Upozornenia a opatrenia“). Váš lekár bude počas liečby pravidelne kontrolovať tieto príznaky.

Ak sa vás týka čokoľvek z vyššie uvedeného, povedzte to svojmu lekárovi.

Iné lieky a Atriance

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Zahŕňa to akékoľvek rastlinné prípravky alebo lieky, ktoré ste si kúpili bez lekárskeho predpisu.

Ak počas liečby s Atriance začnete užívať akékoľvek iné lieky, nezabudnite to oznámiť svojmu lekárovi.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Atriance sa neodporúča pre tehotné ženy. Môže poškodiť dieťa, ak bolo počaté pred, počas alebo krátko po liečbe. Odporúča sa, aby ste sa so svojim lekárom porozprávali o vhodnom spôsobe antikoncepcie. Nesnažte sa otehotnieť/splodiť dieťa, kým vám váš lekár nepovie, že je to bezpečné.

Muži, ktorí chcú splodiť dieťa, sa so svojim lekárom musia poradiť o plánovaní rodičovstva alebo o liečbe. Ak počas liečby s Atriance dôjde k tehotenstvu, musíte to okamžite povedať svojmu lekárovi.

Nie je známe, či Atriance prechádza do materského mlieka. Počas liečby s Atriance musíte prerušiť dojčenie. Skôr ako začnete užívať akýkoľvek liek, poraďte sa so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Atriance môže u ľudí spôsobiť pocit ospalosti alebo spavosti, počas liečby aj počas niekoľkých dní po liečbe. Ak sa cítite unavený alebo slabý, nevedzte vozidlá a neobsluhujte žiadne nástroje alebo stroje.

Atriance obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 88,51 mg (3,85 mmol) sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v injekčnej liekovke. To sa rovná 4,4 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako podávať Atriance

Podaná dávka Atriance bude závisieť:

- **od plochy povrchu vášho tela/tela vášho dieťaťa (ak je tento liek určený jemu)** (ktorú váš lekár vypočíta podľa telesnej výšky a hmotnosti).
- **od výsledkov krvných vyšetrení** vykonaných pred liečbou.

Dospelí a dospelievajúci (vo veku 16 rokov a starší)

Zvyčajná dávka je 1 500 mg/m² plochy povrchu tela denne.

Lekár alebo zdravotná sestra vám podá vhodnú dávku Atriance formou infúzie (po kvapkách). Zvyčajne sa podáva infúziou do žily hornej končatiny trvajúcou počas približne 2 hodín.

Infúziu (po kvapkách) vám budú podávať jedenkrát denne v 1., 3. a 5. deň liečby. Táto schéma liečby sa za normálnych okolností bude opakovať každé tri týždne. Liečba sa môže meniť, a to v závislosti od výsledkov vašich pravidelných krvných vyšetrení. Váš lekár rozhodne o tom, koľko liečebných cyklov je potrebných.

Deti a dospelievajúci (vo veku 21 rokov a mladší)

Odporúčaná dávka je 650 mg/m² plochy povrchu tela denne.

Lekár alebo zdravotná sestra vám/vášmu dieťaťu (ak je tento liek určený jemu) podá vhodnú dávku Atriance formou *infúzie* (po kvapkách). Zvyčajne sa podáva infúziou do žily hornej končatiny trvajúcou počas približne 1 hodiny.

Vám/vášmu dieťaťu (ak je tento liek určený jemu) budú podávať infúziu jedenkrát denne počas 5 dní. Táto schéma liečby sa za normálnych okolností bude opakovať každé tri týždne. Liečba sa môže meniť, a to v závislosti od výsledkov pravidelných krvných vyšetrení. Váš lekár rozhodne o tom, koľko liečebných cyklov je potrebných.

Ukončenie liečby s Atriance

O ukončení liečby rozhodne váš lekár.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnik.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavujú u každého.

Väčšina vedľajších účinkov hlásených pri používaní Atriance bola pozorovaná u dospelých, detí a dospelievajúcich. Niektoré z vedľajších účinkov boli hlásené častejšie u dospelých pacientov. Príčina tohto nie je známa.

Ak máte akékoľvek obavy, porozprávajte sa o nich so svojím lekárom.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených s Atriance.

- **Prejavy infekcie.** Atriance môže znížiť počet bielych krviniek a znížiť vašu odolnosť voči infekcii (vrátane zápalu pľúc). Toto môže dokonca ohrozovať život. Prejavy infekcie zahŕňajú:
 - horúčku
 - závažné zhoršenie vášho celkového stavu
 - lokálne príznaky ako sú bolesť v hrdle, bolestivé ústa alebo problémy s močením (napríklad pocit pálenia pri močení, čo môže byť infekcia močových ciest)

Ak sa u vás prejaví niektorý z týchto vedľajších účinkov, **okamžite to povedzte svojmu lekárovi.** Urobí vám krvné vyšetrenie, ktorým preverí možné zníženie počtu bielych krviniek.

Ďalšie veľmi časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **viac ako 1 z 10 osôb** liečených s Atriance

- Zmeny citlivosti v rukách alebo nohách, svalová slabosť prejavujúca sa ťažkosťami so vstávaním zo stoličky, alebo ťažkosťami s chôdzou (*periférna neuropatia*); znížená citlivosť na jemný dotyk alebo na bolesť; abnormálny pocit ako je pálenie a pichanie, pocit, že niečo lezie po koži.
- Pocit celkovej slabosti a únavy (*prechodná anémia*). V niektorých prípadoch môžete potrebovať transfúziu krvi.
- Neobvyklá tvorba modrín alebo krvácanie, ktoré sú spôsobené znížením počtu krvných buniek zodpovedných za zrážanie krvi. Toto môže viesť k závažnému krvácaniu po relatívne malých zraneniach ako je malé porezanie. Zriedkavo to môže viesť k závažnejšiemu krvácaniu (*hemorágia*). Poradte sa so svojim lekárom o tom, ako minimalizovať riziko krvácania.
- Pocit ospalosti a spavosti; bolesť hlavy; závrat.
- Dýchavičnosť, ťažké alebo namáhavé dýchanie; kašeľ.
- Žalúdočné ťažkosti (*pocit na vracanie*); vracanie/dávenie (*vomitus*); hnačka; zápcha.
- Bolesť svalov.
- Opuch častí tela spôsobený nahromadením abnormálneho množstva tekutiny (*edém*).
- Vysoká telesná teplota (*horúčka*); únava; pocit slabosti/straty sily.

Ak sa niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov stane problémovým, **povedzte to lekárovi**.

Časté vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 10 osôb** liečených s Atriance:

- Silné, nekontrolovateľné svalové sťahy často sprevádzané bezvedomím, čo môže byť spôsobené epileptickým záchvatom (*záchvaty*).
- Nemotornosť a nedostatočná koordinácia pohybov ovplyvňujúca rovnováhu, chôdzu, pohyby končatín alebo očí, alebo reč.
- Mimovoľné rytmické chvenie jednej alebo viacerých končatín (*tras*).
- Svalová slabosť (pravdepodobne spojená s *periférnou neuropatiou* - pozri vyššie), bolesť kĺbov, bolesť chrbta; bolesť v rukách a nohách zahŕňajúca pocit mravčenia a zníženej citlivosti.
- Znížený krvný tlak.
- Chudnutie a nechutenstvo (*anorexia*); bolesť žalúdka; bolestivé ústa, vredy alebo zápal v ústnej dutine.
- Problémy s pamäťou, pocit dezorientovanosti; rozmazané videnie; zmena alebo strata vnímania chuti (*dysgeúzia*).
- Nahromadenie tekutiny v okolí pľúc vedúce k bolesti na hrudníku a ťažkostiam s dýchaním (*pleurálny výpotok*); sipot pri dýchaní.
- Zvýšené množstvo bilirubínu v krvi, čo môže spôsobiť zožltnutie kože a vyvolať pocit letargie.
- Zvýšené hladiny pečeňových enzýmov v krvi.
- Zvýšené hladiny kreatinínu v krvi (prejav problémov s obličkami, čo môže viesť k menej častému močeniu).
- Uvoľňovanie obsahu nádorových buniek (*syndróm lýzy nádoru*), čo môže spôsobiť zaťaženie organizmu ďalším stresom. Počiatočné príznaky zahŕňajú pocit na vracanie a vracanie, dýchavičnosť, nepravidelný tlkot srdca, zakalený moč, letargiu a/alebo nepríjemný pocit v kĺboch. Ak sa tento vedľajší účinok vyskytne, s najväčšou pravdepodobnosťou sa vyskytne po prvej dávke. Váš lekár urobí náležité opatrenia, aby minimalizoval riziko vzniku tohto vedľajšieho účinku.
- Nízke hladiny niektorých látok v krvi:
 - nízke hladiny vápnika, čo môže spôsobiť svalové kŕče, kŕče alebo kŕčovité sťahy brucha
 - nízke hladiny horčíka, čo môže spôsobiť svalovú slabosť, zmätenosť, „trhavé“ pohyby, vysoký krvný tlak, nepravidelný srdcový rytmus a znížené reflexy so závažne nízkymi hladinami horčíka v krvi.
 - nízke hladiny draslíka, čo môže spôsobiť pocit slabosti
 - nízke hladiny glukózy, čo môže spôsobiť pocit na vracanie, potenie, slabosť, mdlobu, zmätenosť alebo halucinácie.

Ak sa niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov stane problémovým, **povedzte to lekárovi**.

Zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať **menej ako 1 z 1 000 osôb** liečených s Atriance:

- Závažné ochorenie, pri ktorom dochádza k zničeniu kostrového svalstva, a ktoré sa vyznačuje prítomnosťou myoglobínu (produkt rozkladu svalových buniek) v moči (*rabdomyolýza*), zvýšená hladina kreatínfosfokinázy v krvi.

Ak sa niektorý z vyššie uvedených vedľajších účinkov stane problémovým, **povedzte to lekárovi**.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Atriance

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke.

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Atriance je po otvorení injekčnej liekovky stabilný do 8 hodín pri teplote do 30 °C.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Atriance obsahuje

- Liečivo Atriance je nelarabín. Jeden ml infúzneho intravenózneho roztoku Atriance obsahuje 5 mg nelarabínu. Jedna injekčná liekovka obsahuje 250 mg nelarabínu.
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (pozri časť 2. „Atriance obsahuje sodík“).

Ako vyzerá Atriance a obsah balenia

Infúzny intravenózne roztok Atriance je číry, bezfarebný roztok. Dodáva sa v čírych sklenených injekčných liekovkách s gumovou zátkou a utesnených hliníkovým viečkom.

Jedna injekčná liekovka obsahuje 50 ml.

Atriance sa dodáva v balení s 1 injekčnou liekovkou alebo 6 injekčnými liekovkami.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nuremberg
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

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

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

SIA Novartis Baltics
Tel: +371 67 887 070

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
Tel: +45 63 95 10 00

United Kingdom

Novartis Pharmaceuticals UK Ltd.
Tel: +44 1276 698370

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol registrovaný za tzv. mimoriadnych okolností. To znamená, že pre zriedkavosť výskytu tohto ochorenia nebolo možné získať všetky informácie o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky každý rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená len pre lekárov a zdravotníckych pracovníkov:

POKYNY NA UCHOVÁVANIE A LIKVIDÁCIU ATRIANCE

Uchovávanie infúzneho intravenózneho roztoku Atriance

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Atriance je po otvorení injekčnej liekovky stabilný do 8 hodín pri teplote do 30 °C.

Pokyny na zaobchádzanie s Atriance a jeho likvidáciu

Musia sa dodržiavať bežné postupy pre náležité zaobchádzanie s protinádorovými liekmi a ich likvidáciu, konkrétne:

- Personál musí byť školený na zaobchádzanie a prenos lieku.
- Gravidné ženy nesmú pracovať s týmto liekom.
- Personál zaobchádzajúci s týmto liekom musí počas zaobchádzania/prenosu používať ochranný odev vrátane masky, ochranných okuliarov a rukavíc.
- Všetky pomôcky použité pri aplikácii alebo čistení, vrátane rukavíc, sa musia uložiť do vysokorizikových, odpadových vriec určených na spálenie pri vysokej teplote. Všetok tekutý odpad z prípravy infúzneho intravenózneho roztoku nelarabínu sa musí spláchnuť veľkým množstvom vody.
- Pri náhodnom kontakte s kožou alebo očami sa postihnuté miesto musí okamžite opláchnuť veľkým množstvom vody.