

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg nelarabina.

1 viala vsebuje 250 mg nelarabina.

### Pomožna snov z znanim učinkom

1 ml raztopine vsebuje 1,725 mg (75 mikromolov) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Nelarabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) in limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL), pri katerih se bolezen na predhodno zdravljenje z vsaj dvema režimoma kemoterapije ni odzvala ali pa se je ponovila.

Podatki, ki podpirajo ti indikaciji, so zaradi majhnega števila tovrstnih bolnikov omejeni.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo nelarabina mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil.

#### Odmerjanje

Redno je treba spremljati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

#### Odrasli in mladostniki (stari 16 let in starejši)

Priporočeni odmerek nelarabina za odrasle in mladostnike, stare 16 let ali starejše, je 1.500 mg/m<sup>2</sup>. Bolnik ga prejme na 1., 3. in 5. dan v obliki dvourne intravenske infuzije. Zdravljenje se ponavlja vsakih 21 dni.

#### Otroci in mladostniki (stari 21 let in mlajši)

Priporočeni odmerek nelarabina za otroke in mladostnike (stare 21 let ali mlajše) je 650 mg/m<sup>2</sup>. Bolnik ga prejme 5 zaporednih dni enkrat dnevno v obliki intravenske infuzije, ki traja eno uro. Zdravljenje se ponavlja vsakih 21 dni.

V kliničnih študijah so pri bolnikih, starih od 16 do 21 let, uporabljali oba odmerka, 650 mg/m<sup>2</sup> in 1.500 mg/m<sup>2</sup>. Učinkovitost in varnost obeh režimov zdravljenja sta bili podobni. Ustrezní režim zdravljenja bolnikov v tem starostnem obdobju mora določiti lečeči zdravnik.

Za bolnike, mlajše od 4 let, so na voljo le omejeni klinični farmakološki podatki (glejte poglavje 5.2).

#### Prilagoditev odmerka

Zdravljenje z nelarabinom je treba prekiniti ob pojavu prvega znaka nevroloških toksičnih dogodkov stopnje 2 ali večje po enotni razvrstitvi meril neželenih dogodkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event"). V primeru pojava drugih toksičnih učinkov, vključno s hematološko toksičnostjo, je treba razmisliti o odložitvi dajanja naslednjega odmerka.

#### Posebne skupine bolnikov

##### *Starostniki*

Zaradi nezadostnega števila bolnikov, starih 65 let in starejših, ki so se zdravili z nelarabinom, morebitnega drugačnega odziva pri starostnikih glede na mlajše bolnike ni bilo mogoče ugotoviti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

##### *Ledvična okvara*

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe nelarabina niso proučevali. Nelarabin in 9-β-D-arabinofuranozilgvanin (ara-G) se deloma izločata skozi ledvice (glejte poglavje 5.2). Zaradi nezadostnih podatkov ne moremo podati priporočil za prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvičnim kreatininskim očistkom Cl<sub>cr</sub>, manjšim od 50 ml/min. Bolnike z ledvično okvaro je treba med zdravljenjem z nelarabinom skrbno nadzirati glede pojava toksičnih učinkov.

##### *Jetrna okvara*

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe nelarabina niso proučevali. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

#### Način uporabe

Nelarabin je namenjen izključno za intravensko uporabo in ga pred uporabo ne smete razredčiti. Ustrezen odmerek nelarabina morate prenesti v polivinilkloridno (PVC) ali etilvinilacetatno (EVA) infuzijsko vrečko ali steklen vsebnik in uporabljati intravensko, pri odraslih v obliki dvourne infuzije, pri pediatričnih bolnikih pa v obliki enourne infuzije.

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### **NEVROLOŠKI NEŽELENI UČINKI**

Pri uporabi nelarabina so poročali o pojavu resnih nevroloških učinkov. Ti učinki so vključevali spremembe duševnega stanja, vključno s hudo somnolenco, zmedenostjo in komo, učinke na centralni živčni sistem, vključno s konvulzijami, ataksijo in epileptičnim statusom, ter periferno nevropatijo, vključno s hipestezijo v razponu od odrevenelosti in parestezije do motorične oslabeledosti in paralize. Poročali so tudi o učinkih, povezanih z demielinizacijo in ascendentno periferno nevropatijo, ki je bila podobna Guillain-Barréjevemu sindromu (glejte poglavje 4.8).

Nevrotoksičnost je toksični učinek nelarabina, ki omejuje velikost odmerka. Po prekinitvi zdravljenja z nelarabinom bolniki, pri katerih so se pojavili ti neželeni učinki, niso vedno povsem okrevali.

Bolnike je zato potrebno skrbno nadzirati glede pojava nevroloških učinkov in zdravljenje z nelarabinom prekiniti ob pojavu prvega znaka nevroloških toksičnih učinkov stopnje 2 ali večje po NCI CTCAE.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z intratekalno kemoterapijo ali se z njo zdravijo sočasno, in bolnikih, ki so se predhodno zdravili s kraniospinalnim obsevanjem, je tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov večje (glejte poglavje 4.2 - Prilagoditev odmerka). Sočasnega zdravljenja z intratekalno kemoterapijo ali kraniospinalnim obsevanjem ali obojim zato ne priporočamo.

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko po cepljenju z živim cepivom pride do okužbe. Cepljenja z živimi cepivi zato ne priporočamo.

V povezavi z zdravljenjem z nelarabinom so poročali o levkopeniji, trombocitopeniji, anemiji in nevtropeniji (vključno s febrilno nevtropenijo). Redno je treba nadzirati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo nelarabin, priporočamo intravensko dovajanje tekočine v skladu z običajno zdravniško prakso preprečevanja hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Pri bolnikih s tveganjem za pojav hiperurikemije je treba razmisliti o uporabi alopurinola.

### Starostniki

V klinične študije z nelarabinom ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let in starejših, zato morebitnega drugačnega odziva pri starostnikih glede na mlajše bolnike ni bilo mogoče ugotoviti. Eksploratorna analiza kaže, da bi lahko bila višja starost, še posebej nad 65 let, povezana z večjim deležem nevroloških neželenih dogodkov.

### Kancerogenost in mutagenost

Preskušanj kancerogenega delovanja nelarabina niso izvedli. Znano je, da je nelarabin za sesalske celice genotoksičen (glejte poglavje 5.3).

### Opozorilo o vsebnosti natrija

To zdravilo vsebuje 1,725 mg/ml (75 mikromolov/ml) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Nelarabin in ara-G *in vitro* ne zavirata pomembneje aktivnosti glavnih jetrnih izoencimov citokroma P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4.

Sočasne uporabe nelarabina in zaviralcev adenozin-deaminaze, kot je pentostatin, ne priporočamo. Pri sočasni uporabi se lahko zmanjša učinkovitost nelarabina ali spremeni profil neželenih učinkov katerekoli od zdravilnih učinkovin ali oboje.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno aktivne ženske in moški morajo med zdravljenjem z nelarabinom uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Moški s partnerkami, ki so noseče ali lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z nelarabinom in še najmanj tri mesece po končanem zdravljenju uporabljati kondom.

### Nosečnost

Podatkov o uporabi nelarabina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, vendar pa bi izpostavljenost zdravilu med nosečnostjo verjetno povzročila anomalije in malformacije plodu.

Nelarabina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če bolnica med zdravljenjem z nelarabinom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

### Dojenje

Ni znano, če se nelarabin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z zdravilom Atriance je treba z dojenjem prekiniti.

### Plodnost

Vpliv nelarabina na plodnost pri človeku ni znan. Na osnovi farmakološkega delovanja učinkovine so neželeni učinki na plodnost možni. Če je primerno, se je z bolnikom treba pogovoriti o načrtovanju družine.

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Atriance ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Med zdravljenjem in še več dni po zdravljenju z nelarabinom se pri bolniku lahko pojavi somnolenca. Bolnika je treba opozoriti, da lahko somnolenca zmanjša sposobnost za opravljanje opravil, ki zahtevajo zbranost, npr. vožnja vozil.

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnih značilnosti

Varnostni profil iz ključnih kliničnih študij s priporočenimi odmerki nelarabina za odrasle (1.500 mg/m<sup>2</sup>) in otroke (650 mg/m<sup>2</sup>) temelji na podatkih, pridobljenih pri 103 odraslih in 84 pediatričnih bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost, boleznih prebavil, boleznih krvi, boleznih dihal, boleznih živčevja (somnia, periferne nevrološke okvare [senzorične in motorične], omotičnost, hipestezija, parestezija, glavobol) in zvišana telesna temperatura. Nevrotoksičnost je toksični učinek nelarabina, ki omejuje velikost odmerka (glejte poglavje 4.4).

### Tabelirani seznam neželenih učinkov

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

<b>Neželeni učinki</b>	<b>Odrasli (1.500 mg/m<sup>2</sup>) N=103</b>	<b>Otroci (650 mg/m<sup>2</sup>) N=84</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		
okužba (med drugimi tudi sepsa, bakteriemija, pljučnica in glivične okužbe)	Zelo pogosti: 40 (39 %)	Zelo pogosti: 13 (15 %)
<b>Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)</b>		
sindrom tumorske lize (glejte tudi podatke iz programa sočutne uporabe (compassionate use programme) in neključnih študij)	Pogosti: 1 (1 %)	Navedba smiselno ni potrebna.

<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		
febrilna nevtropenija	Zelo pogosti: 12 (12 %)	Pogosti: 1 (1 %)
nevtropenija	Zelo pogosti: 83 (81 %)	Zelo pogosti: 79 (94 %)
levkopenija	Pogosti: 3 (3 %)	Zelo pogosti: 32 (38 %)
trombocitopenija	Zelo pogosti: 89 (86 %)	Zelo pogosti: 74 (88 %)
anemija	Zelo pogosti: 102 (99 %)	Zelo pogosti: 80 (95 %)
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		
hipoglikemija	Navedba smiselno ni potrebna.	Pogosti: 5 (6 %)
hipokalcemija	Pogosti: 3 (3 %)	Pogosti: 7 (8 %)
hipomagneziemija	Pogosti: 4 (4 %)	Pogosti: 5 (6 %)
hipokaliemija	Pogosti: 4 (4 %)	Zelo pogosti: 9 (11 %)
anoreksija	Pogosti: 9 (9 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
<b>Psihiatrične motnje</b>		
zmedenost	Pogosti: 8 (8 %)	Pogosti: 2 (2 %)
<b>Bolezni živčevja</b>		
epileptični napadi (vključno s konvulzijami, napadi grand mal in epileptičnim statusom)	Pogosti: 1 (1 %)	Pogosti: 5 (6 %)
amnezija	Pogosti: 3 (3 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
somnolenca	Zelo pogosti: 24 (23 %)	Pogosti: 6 (7 %)
motnje perifernega živčevja (senzoričnega in motoričnega)	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Zelo pogosti: 10 (12 %)
hipestezija	Zelo pogosti: 18 (17 %)	Pogosti: 5 (6 %)
parestezija	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Pogosti: 3 (4 %)
ataksija	Pogosti: 9 (9 %)	Pogosti: 2 (2 %)
motnje ravnotežja	Pogosti: 2 (2 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
tremor	Pogosti: 5 (5 %)	Pogosti: 3 (4 %)
omotica	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
glavobol	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Zelo pogosti: 14 (17 %)
paragevzija	Pogosti: 3 (3 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
<b>Očesne bolezni</b>		
zamegljen vid	Pogosti: 4 (4 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
<b>Žilne bolezni</b>		
hipotenzija	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		
plevralni izliv	Pogosti: 10 (10 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
piskanje	Pogosti: 5 (5 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
dispneja	Zelo pogosti: 21 (20 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
kašelj	Zelo pogosti: 26 (25 %)	Navedba smiselno ni potrebna.

<b>Bolezni prebavil</b>		
driska	Zelo pogosti: 23 (22 %)	Pogosti: 2 (2 %)
stomatitis	Pogosti: 8 (8 %)	Pogosti: 1 (1 %)
bruhanje	Zelo pogosti: 23 (22 %)	Pogosti: 8 (10 %)
bolečine v trebuhu	Pogosti: 9 (9 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
obstipacija	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Pogosti: 1 (1 %)
navzea	Zelo pogosti: 42 (41 %)	Pogosti: 2 (2 %)
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		
hiperbilirubinemija	Pogosti: 3 (3 %)	Pogosti: 8 (10 %)
zvišana aktivnost transaminaz	Navedba smiselno ni potrebna.	Zelo pogosti: 10 (12 %)
zvišana aktivnost aspartat-aminotransferaze	Pogosti: 6 (6 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
mišična oslabelost	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
mialgija	Zelo pogosti: 13 (13 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
artralgija	Pogosti: 9 (9 %)	Pogosti: 1 (1 %)
bolečine v hrbtu	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
bolečine v udih	Pogosti: 7 (7 %)	Pogosti: 2 (2 %)
rabdmioliza, zvišana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi (glejte "Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet")	Redki: navedba ni smiselno potrebna.	Redki: navedba ni smiselno potrebna.
<b>Bolezni sečil</b>		
zvišana koncentracija kreatinina v krvi	Pogosti: 2 (2 %)	Pogosti: 5 (6 %)
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
edem	Zelo pogosti: 11 (11 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
nenormalna drža	Pogosti: 6 (6 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
periferni edem	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
zvišana telesna temperatura	Zelo pogosti: 24 (23 %)	Pogosti: 2 (2 %)
bolečina	Zelo pogosti: 11 (11 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
utrujenost	Zelo pogosti: 51 (50 %)	Pogosti: 1 (1 %)
astenija	Zelo pogosti: 18 (17 %)	Pogosti: 5 (6 %)

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### Infekcijske in parazitske bolezni

Dodatno se poročali še o enem primeru odraslega bolnika s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, ki je bila potrjena z biopsijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nelarabinom, so poročali o pojavu oportunističnih okužb, ki so bile v posameznih primerih usodne.

##### Bolezni živčevja

Poročali so tudi o dogodkih, povezanih z demielinizacijo in ascendentno periferno nevropatijo, podobno kot pri Guillain-Barréjevemu sindromu.

Pri dveh otrocih je prišlo do nevrološkega dogodka s smrtnim izidom.

Podatki iz študij Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute)/programa sočutne uporabe (compassionate use programme) in študij I. faze

Razen podatkov o neželenih učinkih iz ključnih kliničnih študij nelarabina, so na razpolago tudi podatki o 875 bolnikih, ki so bili vključeni v študije Nacionalnega onkološkega inštituta/program sočutne uporabe (694 bolnikov) in študije I. faze (181 bolnikov). Opaženi so bili naslednji dodatni neželeni učinki:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)  
Sindrom tumorske lize – 7 primerov (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Med uporabo nelarabina po pridobitvi dovoljenja za promet so opažali rabdomiolizo in zvišanje koncentracij kreatin fosfokinaze v krvi. Ta poročila vključujejo tako spontana poročila kot tudi resne neželene učinke iz študij, ki potekajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#).

#### **4.9 Preveliko odmerjanje**

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah je en otrok prejel nelarabin v odmerku do 75 mg/kg (približno 2.250 mg/m<sup>2</sup>) enkrat na dan 5 dni, 5 odraslih bolnikov v odmerku do 60 mg/kg (približno 2.400 mg/m<sup>2</sup>) enkrat na dan 5 dni, 2 odrasla bolnika pa v odmerku do 2.900 mg/m<sup>2</sup> na 1., 3. in 5. dan.

Simptomi in znaki

Posledica prevelikega odmerjanja nelarabina bo verjetno huda nevrotoksičnost (možno s paralizo in komo), mielosupresija in možna smrt. Pri uporabi odmerka 2.200 mg/m<sup>2</sup> na 1., 3. in 5. dan vsakih 21 dni se je pri 2 bolnikih pojavila pomembna ascendentna senzorična nevropatija stopnje 3. Pri magnetnoresonančnem slikanju (MRS) so pri teh 2 bolnikih ugotovili spremembe, ki so bile v skladu s procesom demielinizacije v vratnem delu hrbtenjače.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje nelarabina antidot ni znan. Zagotoviti je treba podporno zdravljenje v skladu z dobro klinično prakso.



## 5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

### 5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01B B 07

Nelarabin je predzdravilo analoga deoksiganozina ara-G. Nelarabin se z adenozin-deaminazo (ADA) hitro demetilira v ara-G, v celici pa se nato z deoksiganozin-kinazo in deoksicitidin-kinazo fosforilira v 5'-monofosfatni presnovek. Monofosfatni presnovek nato preide v aktivno 5'-trifosfatno obliko, ara-GTP. Kopičenje ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah omogoča želeno vgraditev ara-GTP v deoksiribonukleinsko kislino (DNA), kar vodi v zavrtje sinteze DNA. To povzroči propad celice. Drugi mehanizmi lahko prispevajo k citotoksičnim učinkom nelarabina. *In vitro* so celice T bolj dovzetne za citotoksične učinke nelarabina kot celice B.

#### Klinična učinkovitost in podatki

##### Klinična študija pri odraslih s ponovitvijo bolezni ali neodzivno akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL)

V odprti študiji, ki sta jo izvedli raziskovalni skupini "Cancer and Leukaemia Group B" in "Southwest Oncology Group", so varnost in učinkovitost nelarabina vrednotili pri 39 odraslih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL). Pri osemindvajsetih od 39 bolnikov je prišlo do ponovite bolezni ali pa se najmanj na dva od predhodnih indukcijskih režimov zdravljenja niso odzvali. Bolniki so bili stari od 16 do 65 let (srednja starost 34 let). Bolniki so prejeli nelarabin v odmerku 1.500 mg/m<sup>2</sup>/dan v obliki dvournne intravenske infuzije na 1., 3. in 5. dan 21-dnevnega cikla. Popolni odziv (delež blastov v kostnem mozgu ≤ 5 %, brez drugih znakov bolezni in izboljšanje periferne krvne slike v celoti) je bil dosežen pri petih od 28 bolnikov (18 %) [95 % interval zaupanja: 6 %-37 %], ki so se zdravili z nelarabinom. Popolni odziv s hematološkim izboljšanjem ali brez njega je bil dosežen pri skupno 6 bolnikih (21 %) [95 % interval zaupanja: 8 %-41 %]. Po obeh definicijah odziva je bil popolni odziv dosežen po 2,9 do 11,7 tednih. Odziv se je ohranil (po obeh definicijah odziva (n = 5)) od 15 do 195+ tednov. Srednja celotna doba preživetja je bila 20,6 tednov [95 % interval zaupanja: 10,4-36,4]. Enoletno preživetje je bilo 29-odstotno [95 % interval zaupanja: 12 %-45 %].

##### Klinična študija pri pediatričnih bolnikih s ponovitvijo bolezni ali neodzivno akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL)

V odprti multicentrični študiji, ki jo je izvedla raziskovalna skupina "Childrens Oncology Group" (COG), je nelarabin v obliki enournne intravenske infuzije 5 dni prejelo 151 bolnikov, starih ≤ 21 let. Pri 149 bolnikih je prišlo do ponovitve akutne limfoblastne levkemije celic T (T-ALL) ali limfoblastnega limfoma celic T (T-LBL) ali pa se na predhodno zdravljenje niso odzvali. Štiriinosemdeset (84) bolnikov, od katerih jih je 39 predhodno bilo zdravljenih z dvema ali več indukcijskimi režimi zdravljenja, 31 pa z enim indukcijskim režimom zdravljenja, je nelarabin prejelo v odmerku 650 mg/m<sup>2</sup>/dan v obliki enournne intravenske infuzije 5 zaporednih dni enkrat dnevno. Zdravljenje se je ponavljalo vsakih 21 dni.

Od 39 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z dvema ali več indukcijskimi režimi zdravljenja, je bil pri 5 (13 %) [95 % interval zaupanja: 4 %-27 %] dosežen popolni odziv (delež blastov v kostnem mozgu ≤ 5 %, brez drugih znakov bolezni in izboljšanje periferne krvne slike v celoti), pri 9 (23 %) [95 % interval zaupanja: 11 %-39 %] pa popolni odziv s hematološkim izboljšanjem ali brez njega. Po obeh definicijah odziva se je odziv ohranil od 4,7 do 36,4 tednov. Srednja celotna doba preživetja je bila 13,1 tednov [95 % interval zaupanja: 8,7-17,4]. Enoletno preživetje je bilo 14-odstotno [95 % interval zaupanja: 3 %-26 %].

Pri trinajstih (42 %) od 31 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z enim indukcijskim režimom zdravljenja, je bil dosežen popolni odziv v celoti. Devet od teh 31 bolnikov se na predhodno indukcijsko obliko zdravljenja ni odzvalo (neodzivni bolniki). Popolni odziv na nelarabin je bil dosežen pri štirih (44 %) od teh devetih neodzivnih bolnikov.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nelarabin je predzdravilo analoga deoksigvanozina ara-G. Nelarabin se z adenozin-deaminazo (ADA) hitro demetilira v ara-G, v celici pa se nato z deoksigvanozin-kinazo in deoksicitidin-kinazo fosforilira v 5'-monofosfatni presnovek. Monofosfatni presnovek nato preide v aktivno 5'-trifosfatno obliko, ara-GTP. Kopičenje ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah omogoča želeno vgraditev ara-GTP v deoksiribonukleinsko kislino (DNA), kar vodi v zavrtje sinteze DNA. To povzroči propad celice. Drugi mehanizmi lahko prispevajo k citotoksičnim učinkom nelarabina. *In vitro* so celice T bolj dovzetne za citotoksične učinke nelarabina kot celice B.

Farmakokinetiko nelarabina in ara-G pri bolnikih, mlajših od 18 let, in odraslih bolnikih z neodzivno levkemijo ali limfomom, so ovrednotili z analizo presečne študije, kjer so uporabili podatke iz štirih študij I. faze.

### Absorpcija

#### Odrasli

Plazemske  $C_{max}$  koncentracije ara-G so bile običajno dosežene ob koncu infundiranja nelarabina. Običajno so bile večje od  $C_{max}$  vrednosti nelarabina, kar kaže na hitro in obsežno konverzijo nelarabina v ara-G. Po dvourni infuziji nelarabina v odmerku 1.500 mg/m<sup>2</sup> je bila pri odraslih bolnikih srednja plazemska koncentracija  $C_{max}$  (% KV) nelarabina 13,9 μM (81 %), srednja vrednost  $AUC_{inf}$  nelarabina (% KV) pa 13,5 μM.h (56 %). Srednja plazemska vrednost  $C_{max}$  ara-G je bila 115 μM (16 %), srednja plazemska vrednost  $AUC_{inf}$  ara-G pa 571 μM.h (30 %).

Znotrajcelične  $C_{max}$  koncentracije ara-GTP so bile dosežene v 3 do 25 urah na 1. dan. Pri tem odmerku je bila srednja znotrajcelična vrednost  $C_{max}$  (% KV) ara-GTP 95,6 μM (139 %), srednja vrednost  $AUC$  pa 2.214 μM.h (263 %).

#### Pediatrični bolniki

Po enourni infuziji nelarabina v odmerku 400 ali 650 mg/m<sup>2</sup> so bile pri 6 pediatričnih bolnikih srednje plazemske vrednosti  $C_{max}$  in  $AUC_{inf}$  nelarabina, prilagojene na odmerek 650 mg/m<sup>2</sup>, naslednje:  $C_{max}$  45,0 μM (40 %),  $AUC_{inf}$  pa 38,0 μM.h (39 %). Srednja plazemska vrednost  $C_{max}$  ara-G je bila 60,1 μM (17 %), srednja plazemska vrednost  $AUC_{inf}$  ara-G pa 212 μM.h (18 %).

### Porazdelitev

Na osnovi kombiniranih farmakokinetičnih podatkov iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m<sup>2</sup> je porazdelitev nelarabina in ara-G v telesu obsežna. Pri odraslih bolnikih je bila srednja vrednost (% KV)  $V_{ss}$  nelarabina 115 l/m<sup>2</sup> (159 %), pri pediatričnih pa 89,4 l/m<sup>2</sup> (278 %). Srednja vrednost  $V_{ss}/F$  ara-G je bila pri odraslih 44,8 l/m<sup>2</sup> (32 %), pri pediatričnih bolnikih pa 32,1 l/m<sup>2</sup> (25 %).

*In vitro* se nelarabin in ara-G ne vežeta pomembneje na humane plazemske proteine (manj kot 25 %). Pri koncentracijah do 600  $\mu\text{M}$  nelarabina ali ara-G vezava ni odvisna od koncentracije.

Pri uporabi nelarabina na dnevni osnovi ali po shemi na 1., 3. in 5. dan niso opazili kopičenja nelarabina ali ara-G v plazmi.

Znotrajcelične koncentracije ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah so bile merljive daljši čas po aplikaciji nelarabina. Pri ponavljajočih se aplikacijah se je ara-GTP kopičil v celicah. Po shemi na 1., 3. in 5. dan so bile vrednosti  $C_{\text{max}}$  na 3. dan za približno 50 % večje od vrednosti  $C_{\text{max}}$  na 1. dan, vrednosti  $\text{AUC}_{(0-t)}$  pa so bile na 3. dan za približno 30 % večje od vrednosti  $\text{AUC}_{(0-t)}$  na 1. dan.

### Biotransformacija

Glavni način presnove nelarabina je O-demetilacija z adenzin-deaminazo, pri čemer nastane ara-G, ki se nato hidrolizira do gvanina. Razen tega se nekaj nelarabina hidrolizira tudi do metilgvanina, ki nato z O-demetilacijo preide v gvanin. Gvanin z N-deaminacijo preide v ksantin, ki se nato nadalje oksidira do sečne kisline.

### Izločanje

Nelarabin in ara-G se hitro izločita iz plazme, pri čemer je razpolovni čas nelarabina približno 30 minut, razpolovni čas ara-G pa približno 3 ure. Ti podatki so bili pridobljeni pri bolnikih z neodzivno levkemijo ali limfomom, ki so prejeli nelarabin v odmerku 1.500  $\text{mg}/\text{m}^2$  (odrasli) ali 650  $\text{mg}/\text{m}^2$  (otroci).

Kombinirani farmakokinetični podatki iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900  $\text{mg}/\text{m}^2$  kažejo, da je pri odraslih bolnikih na 1. dan srednja vrednost (% KV) očistka (Cl) nelarabina 138  $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (104 %), pri pediatričnih bolnikih pa 125  $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (214 %) ( $n = 65$  odrasli bolniki,  $n = 21$  otroci). Na 1. dan je navidezni očistek ara-G (Cl/F) primerljiv med obema starostnima skupinama (9,5  $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (35 %) pri odraslih bolnikih in 10,8  $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (36 %) pri otrocih).

Nelarabin in ara-G se deloma izločata skozi ledvice. Pri 28 odraslih bolnikih se je v 24 urah po prejemu infuzije nelarabina na 1. dan z urinom v povprečju izločilo 5,3 % nelarabina in 23,2 % ara-G glede na prejeti odmerek. Pri 21 odraslih bolnikih je bil povprečni ledvični očistek nelarabina 9,0  $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (151 %), povprečni ledvični očistek ara-G pa 2,6  $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$  (83 %).

Ker so bile vrednosti znotrajceličnega ara-GTP določene v daljšem časovnem okviru, njegovega razpolovnega časa izločanja ni bilo možno zanesljivo določiti.

### Pediatrična populacija

Za bolnike, mlajše od 4 let, so na voljo le omejeni klinični farmakološki podatki.

Kombinirani farmakokinetični podatki iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900  $\text{mg}/\text{m}^2$  kažejo, da so vrednosti očistka (Cl) in  $V_{\text{ss}}$  za nelarabin in ara-G med obema starostnima skupinama primerljive. Drugi podatki o farmakokinetiki nelarabina in ara-G pri otrocih so navedeni v drugih podglavjih.

### Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G. Pri istem odmerku so bile znotrajcelične vrednosti  $C_{\text{max}}$  in  $\text{AUC}_{(0-t)}$  ara-GTP pri odraslih bolnicah v povprečju za 2- do 3-krat večje kot pri odraslih bolnikih.

## Rasa

Vpliva rase na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G niso posebej proučevali. Analiza presečne farmakokinetične/farmakodinamične študije ne kaže, da bi rasa očitneje vplivala na farmakokinetiko nelarabina, ara-G ali znotrajceličnega ara-GTP.

## Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ali bolnikih na hemodializi farmakokinetike nelarabina in ara-G niso posebej proučevali. Nelarabin se skozi ledvice izloča v majhnem obsegu (5 do 10 % prejetega odmerka). Ara-G pa se skozi ledvice izloča v večjem obsegu (20 do 30 % prejetega odmerka nelarabina). V kliničnih študijah so bili odrasli in otroci razvrščeni v tri skupine glede na okvaro ledvic: z normalnim delovanjem ledvic ( $Cl_{cr}$  večji od 80 ml/min (n = 56)), z blago ledvično okvaro ( $Cl_{cr}$  enak 50 do 80 ml/min (n = 12)) in z zmerno ledvično okvaro ( $Cl_{cr}$  manjši od 50 ml/min (n = 2)). Pri bolnikih z blago ledvično okvaro je bil navidezni srednji očistek ( $Cl/F$ ) ara-G za približno 7 % manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s  $Cl_{cr}$  manjšim od 50 ml/min zaradi pomanjkanja podatkov priporočil za prilagoditev odmerka ne moremo podati.

## Starostniki

Starost ne vpliva na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G. Zaradi zmanjšane delovanje ledvic, ki je pri starostnikih pogostejše, se lahko zmanjša očistek ara-G (glejte poglavje 4.2).

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V kliničnih študijah niso opazili neželenih reakcij, v študijah na živalih pa so jih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, opazili. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji: pri vsakodnevem zdravljenju z nelarabinom, ki je trajalo 23 dni, je nelarabin pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od terapevtske izpostavljenosti človeka, pri opicah povzročil histopatološke spremembe v centralnem živčnem sistemu (vakuolizacija bele substance ter degenerativne spremembe v velikih možganih, malih možganih in hrbtnem mozgu). *In vitro* je nelarabin deloval citotoksično za monocite in makrofage.

## Kancerogenost

Preskušanj kancerogenega delovanja nelarabina niso izvedli.

## Mutagenost

Nelarabin je na celicah mišjega limfoma L5178Y/TK deloval mutageno, in sicer s presnovno aktivacijo ali brez nje.

## Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V primerjavi s kontrolnimi učinkovinami je nelarabin pri plodovih kuncev povzročil večjo pojavnost malformacij, anomalij in variacij pri dajanju med obdobjem organogeneze v odmerkih, ki so na osnovi mg/m<sup>2</sup> predstavljali približno 24 % odmerka za odrasle bolnike. Pri odmerkih, ki so bili približno 2-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, so pri kuncih opazili razcepljeno nebo, pri odmerkih, ki so predstavljali približno 79 % odmerka za odrasle bolnike, pa odsotnost prstov. Pri vseh odmerkih so opazili odsotnost žolčnika, dodatne pljučne režnje, zraščenost posameznih segmentov prsnice (sternebrae) ali dodatne segmente prsnice in zakasnelo zakostenevanje. Pri odmerku, ki je bil približno 2-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, so pri kuncih opazili počasnejše povečevanje telesne mase pri materah ter manjšo telesno maso plodov.

## Plodnost

Študij o vplivu nelarabina na plodnost pri živalih niso izvedli. Pri opicah, ki so 30 zaporednih dni prejemale nelarabin intravensko v odmerkih, ki so na osnovi mg/m<sup>2</sup> predstavljali približno do 32 % odmerka za odrasle bolnike, niso opazili neželenih učinkov na moda ali jajčnike.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
voda za injekcije  
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)  
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta.

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Prozorna steklena viala (steklo tipa I), zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim pečatom z rdečo zaskočno zaporko.

1 viala vsebuje 50 ml raztopine. Zdravilo Atriance je na voljo v pakiranjih po 1 vialo ali 6 vial.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Upoštevati morate običajne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi protitumorskimi zdravili in njihovo ustrezno odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno usposobljeno za rokovanje z zdravilom in njegovo aplikacijo.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebe, ki rokuje z zdravilom, mora med pripravo in aplikacijo zdravila nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, zaščitnimi očali in rokavicami.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri aplikaciji zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za odstranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino pri pripravi nelarabin raztopine za infundiranje lahko sperete z velikimi količinami vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi, morate površino, ki je bila v stiku, takoj sprati z velikimi količinami vode.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/07/403/001-002

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 22. avgust 2007  
Datum zadnjega podaljšanja: 16. junij 2017

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

## **A. IZDELOVALEC (IZDELOVALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**

Ime in naslov izdelovalca (izdelovalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).



**E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo letno posredoval podatke o katerih koli novih informacijah, ki zadevajo učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) in limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL), pri katerih se bolezen na predhodno zdravljenje z vsaj dvema režimoma kemoterapije ni odzvala ali pa se je ponovila.	vsako leto

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje  
nelarabin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml vsebuje 5 mg nelarabina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

6 vial x 50 ml

250 mg/50 ml

1 viala x 50 ml

250 mg/50 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

OPOZORILO: Citotoksično zdravilo, posebni varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom (glejte Navodilo za uporabo).

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Po odprtju vial je zdravilo stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI****11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/403/001	6 vial x 50 ml
EU/1/07/403/002	1 viala x 50 ml

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA****15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI****NALEPKA ZA VIALO****1. IME ZDRAVILA**

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje  
nelarabin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN**

1 ml vsebuje 5 mg nelarabina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

raztopina za infundiranje

250 mg/50 ml

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!  
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN  
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**

Citotoksično zdravilo

**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Novartis Europharm Limited

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/07/403/001

6 vial x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 viala x 50 ml

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**



## Navodilo za uporabo

### Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje

nelarabin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite katerikoli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Atriance in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atriance
3. Kako boste prejeli zdravilo Atriance
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Atriance
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Atriance in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Atriance vsebuje nelarabin, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo *antineoplastična zdravila* in jih uporabljamo v kemoterapiji za uničenje nekaterih vrst rakavih celic.

#### **Zdravilo Atriance uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z:**

- obliko levkemije, ki se imenuje akutna limfoblastna levkemija celic T. Pri levkemiji je prisotno nenormalno veliko število belih krvnih celic. Nenormalno veliko število belih krvnih celic se lahko pojavi v krvi in drugih delih telesa. Oblika levkemije je odvisna od vrste belih krvnih celic, ki je prizadeta. V tem primeru so to limfoblasti.
- obliko limfoma, ki se imenuje limfoblastni limfom celic T. Pri tem limfomu pride do kopičenja limfoblastov, vrste belih krvnih celic.

Če imate kakršnokoli vprašanje o bolezni, se posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atriance**

##### **Zdravila Atriance ne smete prejeti/vaš otrok (če se on/ona zdravi) ne sme prejeti**

- če ste alergični na/je vaš otrok (če se on/ona zdravi) alergičen na nelarabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

##### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pri zdravljenju z zdravilom Atriance so poročali o pojavu resnih neželenih učinkov na živčevje. Simptomi so lahko psihični (npr. utrujenost) ali telesni (npr. krči, občutek odrevenelosti ali mravljinčenja, šibkost in paraliza). **Zdravnik bo v času zdravljenja te simptome redno nadziral (glejte tudi poglavje 4 “Možni neželeni učinki”).**

Preden boste prejeli/bo vaš otrok prejel to zdravilo, morate zdravnika tudi obvestiti:

- **če imate/ima vaš otrok (če se on/ona zdravi) kakršnekoli težave z ledvicami ali jetri.** Odmerek zdravila Atriance bo morda treba prilagoditi.
- **če ste pred kratkim bili cepljeni/je vaš otrok (če se on/ona zdravi) pred kratkim bil cepljen ali boste cepljeni/bo cepljen z živim cepivom (na primer cepivo proti otroški ohromelosti, cepivo proti noricam ali cepivo proti tifusu).**
- **če imate težave s krvjo (ali jih ima vaš otrok, ki se zdravi) (na primer anemijo).**

### **Krvne preiskave v času zdravljenja**

Vaš zdravnik mora v času zdravljenja redno pregledovati vašo kri, da lahko spremlja pojavljanje težav s krvjo, ki so povezane z uporabo zdravila Atriance.

### **Starostniki**

Če ste starejša oseba, ste lahko bolj dovzetni za neželene učinke, ki so povezani z živčevjem (glejte zgoraj našete simptome pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Zdravnik vas bo v času zdravljenja redno pregledoval glede teh simptomov.

**Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od navedenega nanaša na vas.**

### **Druga zdravila in zdravilo Atriance**

Obvestite svojega zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli uporabljati katerokoli zdravilo, vključno z vsemi zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Obvestite svojega zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Atriance začnete jemati katerokoli drugo zdravilo.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Uporaba zdravila Atriance pri nosečnicah ni priporočljiva. Če ženska zanosi pred, med ali kmalu po zdravljenju, lahko zdravilo škoduje plodu. Uporabljati morate primerno metodo kontracepcije. O primerni metodi kontracepcije se posvetujte s svojim zdravnikom. Zanosite oziroma oče lahko postanete šele, ko zdravnik presodi, da je to varno.

Moški bolniki, ki želite postati očetje, se posvetujte s svojim zdravnikom o načrtovanju družine ali zdravljenju. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Atriance, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Ni znano, če se zdravilo Atriance izloča z materinim mlekom. Med zdravljenjem z zdravilom Atriance morate z dojenjem prekiniti. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravilo Atriance lahko med zdravljenjem in še nekaj dni po zdravljenju povzroči občutek zaspanosti ali utrujenosti. Če ste utrujeni ali slabotni, ne vozite vozil in ne upravljajte s stroji ali z orodji.

### **Zdravilo Atriance vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje najmanj 23 mg natrija na odmerek. To morate upoštevati, če ste na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

### 3. Kako boste prejeli zdravilo Atriance

Odmerek zdravila, ki ga boste prejeli/ga bo prejel vaš otrok, je odvisen od:

- **vaše telesne površine/telesne površine vašega otroka (če se zdravi on/ona)** (zdravnik jo bo izračunal na osnovi podatkov o telesni višini in telesni masi).
- **izvidov krvnih preiskav**, opravljenih pred začetkom zdravljenja.

#### **Odrasli in mladostniki (stari 16 let in starejši)**

Običajni odmerek je 1.500 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na dan.

Odmerek zdravila Atriance vam bo v obliki kapljične infuzije dal **zdravnik ali medicinska sestra**. Infuzija običajno teče po kapljicah v roko približno 2 uri.

**Kapljično infuzijo boste prejeli na 1., 3. in 5. dan zdravljenja enkrat na dan.** Takšen vzorec zdravljenja se običajno ponavlja vsake tri tedne. Zdravljenje je lahko tudi drugačno, odvisno od izvidov rednih krvnih preiskav. Vaš zdravnik bo odločil, koliko ciklusov zdravljenja potrebujete.

#### **Otroci in mladostniki (stari 21 let in mlajši)**

Priporočeni odmerek je 650 mg/m<sup>2</sup> telesne površine na dan.

Ustrezeni odmerek zdravila Atriance vam bo/bo vašemu otroku (če se zdravi on/ona) v obliki kapljične infuzije dal **zdravnik ali medicinska sestra**. Infuzija običajno teče po kapljicah v roko približno 1 uro.

**Kapljično infuzijo boste prejeli/bo vaš otrok (če se on/ona zdravi) prejemal 5 dni enkrat na dan.** Takšen vzorec zdravljenja se običajno ponavlja vsake tri tedne. Zdravljenje je lahko tudi drugačno, odvisno od izvidov rednih krvnih preiskav. Vaš zdravnik bo odločil, koliko ciklusov zdravljenja potrebujete.

#### **Prekinitev zdravljenja z zdravilom Atriance**

Odločitev o času prekinitve zdravljenja bo sprejel vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Atriance, se je pojavila pri odraslih, otrocih in mladostnikih. O nekaterih neželenih učinkih so pogosteje poročali pri odraslih bolnikih. Razlog za to ni znan.

Če ste kakorkoli zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom.

#### **Najbolj resni neželeni učinki**

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance.

- **Znaki okužbe.** Zdravilo Atriance lahko zmanjša število belih krvnih celic in zmanjša odpornost organizma proti okužbam (vključno s pljučnico). Okužbe so lahko tudi smrtne. Znaki okužbe vključujejo:
  - zvišano telesno temperaturo,
  - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja,
  - lokalizirane simptome, npr. vnetje žrela, vnetje ustne sluznice ali težave s sečili (na primer pekoč občutek med uriniranjem, ki je lahko znak okužbe sečil).

Če opazite katerikoli navedeni znak, o tem **nemudoma obvestite svojega zdravnika**. Zdravnik bo s krvnimi preiskavami preveril morebitno zmanjšanje števila belih krvnih celic.

### Ostali zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance.

- Spremembe čuta za tip v rokah ali nogah ali obojem, mišična oslabeledost, ki se kaže s težavami pri vstajanju s stola ali težavami pri hoji (*periferna nevropatija*), zmanjšana občutljivost za rahel dotik ali bolečina, nenavadni občutki, npr. žarenja, zbadanja ali gomazenja v koži.
- Občutek splošne oslabeledosti in utrujenosti (*prehodna anemija*). V nekaterih primerih bo morda potrebna transfuzija krvi.
- Neobičajne modrice ali krvavitve, ki so posledica zmanjšanja števila krvnih ploščic v krvi. Obilna krvavitev se lahko pojavi že pri relativno blagi poškodbi, npr. manjši vreznini. V redkih primerih lahko pride tudi do hujših krvavitev (*hemoragija*). Posvetujte se z zdravnikom, kako lahko zmanjšate tveganje za pojav krvavitev.
- Občutek zaspanosti in utrujenosti, glavobol, omotica.
- Sopenje, težko ali naporno dihanje, kašelj.
- Siljenje na bruhanje (*navzea*), bruhanje, driska in zaprtost.
- Bolečine v mišicah.
- Otekanje posameznih delov telesa zaradi nabiranja nenormalnih količin tekočine (*edem*).
- Zvišana telesna temperatura (*vročina*), utrujenost in občutek oslabeledosti/izgube moči.

Če katerikoli od navedenih neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

### Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance:

- Silovito in nenadzorovano krčenje mišic, ki ga pogosto spremlja nezavest in je lahko posledica epileptičnega napada (*krči*).
- Okornost in pomanjkanje koordinacije, ki vpliva na ravnotežje, hojo, gibanje udov ali očesnih zrkel ali govor.
- Nehoteno ritmično tresenje enega ali več udov (*tremor*).
- Mišična oslabeledost (ki je lahko povezana s *periferno nevropatijo* - glejte zgoraj), bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v rokah in nogah, vključno z mravljinčenjem in odrevenelostjo.
- Znižanje krvnega tlaka.
- Izgubljanje telesne mase, izguba apetita (*neješčnost*), bolečine v želodcu, bolečine v ustni votlini in razjede ali vnetje ustne sluznice.
- Težave s spominom, občutek dezorientiranosti, zamegljen vid, sprememba ali izguba čuta za okušanje (*paragevzija*).
- Nabiranje tekočine okrog pljuč, kar povzroči bolečino v prsih in težave pri dihanju (*plevralni izliv*), piskanje.
- Zvišanje koncentracije bilirubina v krvi, kar lahko povzroči rumeno obarvanje kože in letargijo (globokemu spanju podobno stanje).
- Zvišanje koncentracije jetrnih encimov v krvi.
- Zvišanje koncentracije kreatinina v krvi (znak ledvičnih težav, katerih posledica je lahko manjša pogostost uriniranja).
- Sproščanje vsebine tumorskih celic (*sindrom tumorske lize*), ki lahko telo še dodatno obremeni. Začetni simptomi vključujejo siljenje na bruhanje in bruhanje, zasoplost, neenakomeren srčni utrip, motnost urina, letargijo in/ali težave s sklepi. Največja verjetnost za pojav teh simptomov je pri prejemu prvega odmerka. Zdravnik bo z ustreznimi ukrepi tveganje za pojav tega neželenega učinka zmanjšal na najmanjšo možno mero.
- Znižanje koncentracije nekaterih snovi v krvi:
  - nizke koncentracije kalcija, ki lahko povzročijo mišične krče, trebušne krče ali spazme.
  - nizke koncentracije magnezija. Posledice so lahko mišična oslabeledost, zmedenost, sunkoviti gibi, visok krvni tlak, nepravilni srčni ritem in oslabitev refleksov pri zelo nizkih koncentracijah magnezija v krvi.
  - nizke koncentracije kalija, ki lahko povzročijo občutek oslabeledosti.
  - nizke koncentracije krvnega sladkorja, ki lahko povzročijo siljenje na bruhanje, znojenje, oslabeledost, vrtoglavico, zmedenost in halucinacije.

Če katerikoli od navedenih neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

## Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance:

- Resna bolezen, ki uniči skeletne mišice in se kaže s prisotnostjo mioglobina (razgradni produkt mišičnih celic) v urinu (*rabdomioliza*), povišana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi.

Če katerikoli od navedenih neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

## Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## 5. Shranjevanje zdravila Atrinace

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## 6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### Kaj vsebuje zdravilo Atriance

- Učinkovina zdravila Atriance je nelarabin. 1 ml Atrinace raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg nelarabina. 1 viala vsebuje 250 mg nelarabina.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 “Zdravilo Atriance vsebuje natrij”).

### Izgled zdravila Atrinace in vsebina pakiranja

Atrinace raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina. Na voljo je v prozornih steklenih vialah, ki so zaprte z gumijastim zamaškom in zapečateni z aluminijasto zaporko.

1 viala vsebuje 50 ml.

Zdravilo Atriance je na voljo v pakiranjih po 1 vialo ali 6 vial.

### Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

## **Izdelovalec**

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

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Nürnberg  
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

### **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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>, kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

## **NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA ATRIANCE**

### **Shranjevanje Atriance raztopine za infundiranje**

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

### **Navodila za ravnanje z zdravilom Atriance in njegovo odstranjevanje**

Upoštevati morate običajne postopke za pravilno ravnanje s protitumorskimi zdravili in njihovo ustrezno odstranjevanje, in sicer:

- Osebje mora biti ustrezno usposobljeno za rokovanje z zdravilom in njegovo aplikacijo.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebje, ki rokuje z zdravilom, mora med pripravo in aplikacijo zdravila nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, zaščitnimi očali in rokavicami.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri aplikaciji zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za odstranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino pri pripravi nelarabin raztopine za infundiranje lahko sperete z velikimi količinami vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi, morate površino, ki je bila v stiku, takoj sprati z velikimi količinami vode.