

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Lahuse iga ml sisaldab 5 mg nelarabiini.

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

Teadaolevat toimet omav abiaine

Lahuse iga ml sisaldab 1,770 mg (77 mikromooli) naatriumit.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahus.

Selge, värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

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

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

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Nelarabiini tuleb manustada tsütotoksiliste ravimite kasutamiskogemusega arsti järelevalve all.

Annustamine

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

Täiskasvanud ja noorukid (16-aastased ja vanemad)

Nelarabiini soovitatav annus täiskasvanutele ning 16-aastastele ja vanematele noorukitele on 1500 mg/m², mis manustatakse veenisiseselt kahe tunni jooksul päevadel 1, 3 ja 5 ning seda korratakse iga 21 päeva järel.

Lapsed ja noorukid (21-aastased ja nooremad)

Nelarabiini soovitatav annus lastele ja noorukitele (21-aastased ja nooremad) on 650 mg/m², mis

manustatakse veenisiseselt ühe tunni jooksul viiel järjestikusel päeval ning seda korratakse iga 21 päeva järel.

Kliinilistes uuringutes on 16...21-aastastel patsientidel kasutatud nii 650 mg/m² kui 1500 mg/m². Efektiivsus ja ohutus olid sarnased mõlema annuse kasutamisel. Raviarst peab selles vanusevahemikus patsientide ravimisel kaaluma, milline annus on sobiv.

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

Annuse kohandamine

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

Patsientide erirühmad

Eakad

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

Neerukahjustus

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

Maksakahjustus

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

Manustamisviis

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

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

NÄRVISÜSTEEMI KÕRVALTOIMED

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

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

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

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

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

Eakad

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

Kartsinogeensus ja mutageensus

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

Naatriumisalduse hoiatus

Ravim sisaldab 88,51 mg (3,85 mmol) naatriumi ühes viaalis (50 mg), mis on võrdne 4,4%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

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

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

kõrvaltoimete profiil.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

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

Rasedus

Nelarabiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

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

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

Imetamine

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

Fertiilsus

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

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Atriance mõjutab tugevalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

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

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusandmete kokkuvõte

Kesksetes kliinilistes uuringutes, kus nelarabiini manustati täiskasvanutele (1500 mg/m²) ja lastele (650 mg/m²) soovitatavates annustes, on ohutusandmed saadud 103 täiskasvanult ja 84 lapselt. Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimeteks olid väsimus, seedetrakti häired, vereloomehäired, respiratoorsed häired, närvisüsteemi häired (sommolentsus, perifeerse närvisüsteemi häired [sensorsed ja motoorsed], pearinglus, hüpsteesia, paresteesia, peavalu) ja palavik. Neurotoksilisus on nelarabiinraviga seotud annust limiteeriv kõrvaltoime (vt lõik 4.4).

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Esinemissageduse klassifitseerimisel on kasutatud järgmist konventsiooni: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$), väga harv

(< 1/10000) ja esinemissagedus teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

Kõrvaltoimed	Täiskasvanud (1500 mg/m²) N=103	Lapsed (650 mg/m²) N=84
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Infektsioon (sealhulgas, kuid mitte ainult: sepsis, baktereemia, kopsupõletik, seennakkus).	Väga sage: 40 (39%)	Väga sage: 13 (15%)
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)		
Tuumori lüüsi sündroom (vt ka abiprogrammi raames kasutamisel ja mittekesksetest uuringutest saadud andmed)	Sage: 1 (1%)	Ei ole kohaldatav
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Febriilne neutropeenia	Väga sage: 12 (12%)	Sage: 1 (1%)
Neutropeenia	Väga sage: 83 (81%)	Väga sage: 79 (94%)
Leukopeenia	Sage: 3 (3%)	Väga sage: 32 (38%)
Trombotsütopeenia	Väga sage: 89 (86%)	Väga sage: 74 (88%)
Aneemia	Väga sage: 102 (99%)	Väga sage: 80 (95%)
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Hüpoplükeemia	Ei ole kohaldatav	Sage: 5 (6%)
Hüpokaltseemia	Sage: 3 (3%)	Sage: 7 (8%)
Hüpomagneseemia	Sage: 4 (4%)	Sage: 5 (6%)
Hüpokaleemia	Sage: 4 (4%)	Väga sage: 9 (11%)
Isutus	Sage: 9 (9%)	Ei ole kohaldatav
Psühhiaatrilised häired		
Segasusseisund	Sage: 8 (8%)	Sage: 2 (2%)
Närvisüsteemi häired		
Krambid (sh tõmbused, grand mal hood, <i>status epilepticus</i>)	Sage: 1 (1%)	Sage: 5 (6%)
Amneesia	Sage: 3 (3%)	Ei ole kohaldatav
Somnolentsus	Väga sage: 24 (23%)	Sage: 6 (7%)
Perifeerse närvisüsteemi häired (sensoorsed ja motoorsed)	Väga sage: 22 (21%)	Väga sage: 10 (12%)
Hüpesteesia	Väga sage: 18 (17%)	Sage: 5 (6%)
Paresteesia	Väga sage: 15 (15%)	Sage: 3 (4%)
Ataksia	Sage: 9 (9%)	Sage: 2 (2%)
Tasakaaluhäire	Sage: 2 (2%)	Ei ole kohaldatav
Treemor	Sage: 5 (5%)	Sage: 3 (4%)
Pearinglus	Väga sage: 22 (21%)	Ei ole kohaldatav
Peavalu	Väga sage: 15 (15%)	Väga sage: 14 (17%)
Maitschäire	Sage: 3 (3%)	Ei ole kohaldatav
Silma kahjustused		
Ähmane nägemine	Sage: 4 (4%)	Ei ole kohaldatav

Vaskulaarsed häired		
Hüpotensioon	Sage: 8 (8%)	Ei ole kohaldatav
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Pleuraefusioon	Sage: 10 (10%)	Ei ole kohaldatav
Vilisev hingamine	Sage: 5 (5%)	Ei ole kohaldatav
Hingeldus	Väga sage: 21 (20%)	Ei ole kohaldatav
Köha	Väga sage: 26 (25%)	Ei ole kohaldatav
Seedetrakti häired		
Kõhulahtisus	Väga sage: 23 (22%)	Sage: 2 (2%)
Stomatiit	Sage: 8 (8%)	Sage: 1 (1%)
Oksendamine	Väga sage: 23 (22%)	Sage: 8 (10%)
Kõhuvalu	Sage: 9 (9%)	Ei ole kohaldatav
Kõhukinnisus	Väga sage: 22 (21%)	Sage: 1 (1%)
Iiveldus	Väga sage: 42 (41%)	Sage: 2 (2%)
Maksa ja sapiteede häired		
Hüperbilirubineemia	Sage: 3 (3%)	Sage: 8 (10%)
Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine	Ei ole kohaldatav	Väga sage: 10 (12%)
Aspartaaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Sage: 6 (6%)	Ei ole kohaldatav
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Lihasnõrkus	Sage: 8 (8%)	Ei ole kohaldatav
Lihavalu	Väga sage: 13 (13%)	Ei ole kohaldatav
Liigesvalu	Sage: 9 (9%)	Sage: 1 (1%)
Seljavalu	Sage: 8 (8%)	Ei ole kohaldatav
Jäsemevalu	Sage: 7 (7%)	Sage: 2 (2%)
Rabdomüolüüs, vere kreatiinfosfokinaasi taseme tõus (vt „Turuletulekujärgsed andmed“)	Harv: ei ole kohaldatav	Harv: ei ole kohaldatav
Neerude ja kuseteede häired		
Vere kreatiniinisalduse suurenemine	Sage: 2 (2%)	Sage: 5 (6%)
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Tursed	Väga sage: 11 (11%)	Ei ole kohaldatav
Ebatavaline kõnnak	Sage: 6 (6%)	Ei ole kohaldatav
Perifeersed tursed	Väga sage: 15 (15%)	Ei ole kohaldatav
Palavik	Väga sage: 24 (23%)	Sage: 2 (2%)
Valu	Väga sage: 11 (11%)	Ei ole kohaldatav
Väsimus	Väga sage: 51 (50%)	Sage: 1 (1%)
Asteenia	Väga sage: 18 (17%)	Sage: 5 (6%)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Infektsioonid ja infestatsioonid

Täiskasvanutel täheldati ühte biopsiaga kinnitatud progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia juhtu.

Nelarabiiniga ravi saavatel patsientidel on kirjeldatud mõnikord surmaga lõppenud oportunistlikke

infektsioone.

Närvisüsteemi häired

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

Kahel lapsel tekkisid surmaga lõppenud närvisüsteemi kõrvaltoimed.

Andmed NCI uuringutest/abiprogrammi raames kasutamisest ja I faasi uuringutest

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

Hea- ja pahaloomulised kasvajaad (sealhulgas tsüstid ja polüübid)

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

Turuletulekujärgsed andmed

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

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamisest ei ole teatatud.

Nelarabiini on kliinilistes uuringutes manustatud annuses kuni 75 mg/kg (ligikaudu 2250 mg/m²) ööpäevas 5 päeva jooksul ühele lapsele, annuses kuni 60 mg/kg (ligikaudu 2400 mg/m²) ööpäevas 5 päeva jooksul viiele täiskasvanud patsiendile ja annuses kuni 2900 mg/m² veel kahele täiskasvanule päevadel 1, 3 ja 5.

Sümptomid

On tõenäoline, et nelarabiini üleannustamine põhjustab rasket neurotoksilisust (sh paralüüsi, koomat), müelosupressiooni ja võimalikult surma. Annuse 2200 mg/m² manustamisel päevadel 1, 3 ja 5 iga 21 päeva järel tekkis kahel patsiendil oluline 3. astme astsendeeruv sensoorne neuropaatia. Nendele patsientidele tehtud MRT uuringu leid ühtis lülisamba kaelaosa demüeliniseeriva protsessi leiuga.

Ravi

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

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

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

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

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

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

Avatud uuringus, mille läbiviijateks olid *Cancer and Leukaemia Group B* ja *Southwest Oncology Group*, hinnati nelarabiini ohutust ja efektiivsust 39 T-rakulise ägeda lümfoblastse leukeemia (T-ALL) või lümfoblastse lümfoomiga (T-LBL) täiskasvanul. Kahekümne kaheksal täiskasvanul 39-st oli haigus retsiveerunud või refraktaarne vähemalt kahe eelneva induktsioonravi skeemi suhtes; need patsiendid olid vanuses 16...65 aastat (keskmine 34 aastat). Nelarabiini manustati veenisiseselt annuses 1500 mg/m²/päevas kahe tunni jooksul 21-päevase tsükli päevadel 1, 3 ja 5. Viis nelarabiiniga ravitud patsienti 28-st (18 %) [95 % CI: 6 %...37 %] saavutas täieliku ravivastuse (blastide arv luuüdis ≤ 5 %, muude haigustunnuste puudumine ja perifeerse vere rakkude arvu täielik taastumine). Kokku 6 patsienti (21 %) [95 % CI: 8 %...41 %] saavutas täieliku ravivastuse koos hematoloogilise paranemisega või ilma. Aeg täieliku ravivastuse saavutamiseni jäi mõlema ravivastuse klassifikatsiooni puhul vahemikku 2,9...11,7 nädalat. Ravivastuse kestus jäi (mõlema ravivastuse klassifikatsiooni puhul (n=5) vahemikku 15 ja 195+ nädalat. Keskmine üldine elulemus oli 20,6 nädalat [95 % CI: 10,4...36,4]. Elulemus ühe aasta möödudes oli 29 % [95 % CI: 12 %...45 %].

Kliinilised uuringud retsiveerunud või refraktaarse T-ALL ja T-LBLga lastel

Avatud mitmekeskuselises uuringus, mille viis läbi *Childrens Oncology Group*, manustati nelarabiini 5 päeval veenisiseselt 1 tunni jooksul 151 patsiendile vanuses ≤ 21 aasta, kellest 149-l oli retsiveerunud või refraktaarne T-rakuline äge lümfoblastne leukeemia (T-ALL) või T-rakuline lümfoblastne lümfoom (T-LBL). Kaheksakümmend neli (84) patsienti, kellest 39 olid saanud kahte või enam eelnevat induktsioonravi skeemi ja kellest 31 olid saanud ühte eelnevat induktsioonravi skeemi, said raviks 650 mg/m²/ööpäevas nelarabiini veenisiseselt 1 tunni jooksul igal viiel järjestikusel päeval, mida korrati iga 21 päeva järel.

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

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

Ravimpreparaat on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu

ei ole olnud võimalik saada ravimpreparaadi kohta täielikku teavet.

Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

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

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

Imendumine

Täiskasvanud

Ara-G C_{max} väärtused plasmas saavutati üldjuhul nelarabiini infusiooni lõppedes ja need olid üldiselt kõrgemad kui nelarabiini C_{max} väärtused, mis näitab nelarabiini kiiret ja ulatuslikku konversiooni ara-G-ks. Pärast nelarabiini 1500 mg/m² infusiooni kahe tunni jooksul täiskasvanud patsientidele olid keskmised (%CV) plasma nelarabiini C_{max} ja AUC_{inf} väärtused vastavalt 13,9 µM (81 %) ja 13,5 µM.h (56 %). Keskmised plasma ara-G C_{max} ja AUC_{inf} väärtused olid vastavalt 115 µM (16 %) ja 571 µM.h (30 %).

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

Lapsed

Pärast nelarabiini 400 või 650 mg/m² infusiooni ühe tunni jooksul 6 lapsele olid keskmised (%CV) plasma nelarabiini C_{max} ja AUC_{inf} väärtused (kohandatuna 650 mg/m² annuse järgi) vastavalt 45,0 µM (40 %) ja 38,0 µM.h (39 %). Keskmised plasma ara-G C_{max} ja AUC_{inf} väärtused olid vastavalt 60,1 µM (17 %) ja 212 µM.h (18 %).

Jaotumine

Kombineeritud I faasi farmakokineetiliste andmete põhjal (nelarabiini annused 104...2900 mg/m²) jaotuvad nelarabiin ja ara-G laialdaselt kogu organismis. Nelarabiinile iseloomulikud keskmised (%CV) V_{SS} väärtused olid 115 l/m² (159 %) ja 89,4 l/m² (278 %) vastavalt täiskasvanutel ja lastel. Ara-G keskmised V_{SS}/F väärtused olid 44,8 l/m² (32 %) ja 32,1 l/m² (25 %) vastavalt täiskasvanutel ja lastel.

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

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

Intratsellulaarne ara-GTP kontsentratsioon leukeemilistes blastides oli määratav pikka aega pärast nelarabiini manustamist. Nelarabiini korduval manustamisel täheldati intratsellulaarse ara-GTP

kuhjumist. Nelarabiini manustamisel päevadel 1, 3 ja 5 olid C_{\max} ja $AUC_{(0-t)}$ väärtused 3. päeval vastavalt ligikaudu 50 % ja 30 % suuremad kui C_{\max} ja $AUC_{(0-t)}$ väärtused 1. päeval.

Biotransformatsioon

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

Eritumine

Nelarabiin ja ara-G elimineeritakse plasmast kiiresti poolväärtusajaga vastavalt umbes 30 minutit ja 3 tundi. Neid leide demonstreeriti refraktaarse leukeemia või lümfoomiga patsientidel, kes said nelarabiini annuses 1500 mg/m² (täiskasvanud) või 650 mg/m² (lapsed).

Kombineeritud I faasi farmakokineetilised andmed (nelarabiini annused 104...2900 mg/m²) näitavad, et 1. päeval on nelarabiini keskmine (%CV) kliirens (Cl) 138 l/h/m² (104 %) ja 125 l/h/m² (214 %) vastavalt täiskasvanutel ja lastel (n = 65 täiskasvanud, n = 21 lapsed). Ara-G kliirens (Cl/F) on 1. päeval võrreldav kahes rühmas [9,5 l/h/m² (35 %) täiskasvanutel ja 10,8 l/h/m² (36 %) lastel].

Nelarabiin ja ara-G erituvad osaliselt neerude kaudu. 28 täiskasvanud patsiendil oli 24 tundi pärast nelarabiini 1. päeva infusiooni nelarabiini ja ara-G keskmine eritumine uriiniga vastavalt 5,3 % ja 23,2 % manustatud annusest. 21 täiskasvanud patsiendil oli nelarabiini ja ara-G renaalne kliirens keskmiselt vastavalt 9,0 l/h/m² (151 %) ja 2,6 l/h/m² (83 %).

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

Lapsed

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

Kombineeritud I faasi farmakokineetilised andmed (nelarabiini annused 104...2900 mg/m²) näitavad, et nelarabiini ja ara-G kliirens (Cl) ja V_{ss} väärtused on kahes rühmas võrreldavad. Täiendavad andmed nelarabiini ja ara-G farmakokineetika kohta lastel on toodud teistes alalõikudes.

Sugu

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

Rass

Rassi mõju nelarabiini ja ara-G farmakokineetikale ei ole eraldi uuritud.

Farmakokineetika/farmakodünaamika ristuva analüüsi põhjal puudus rassi ilmne mõju nelarabiini, ara-G või intratsellulaarse ara-GTP farmakokineetikale.

Neerukahjustus

Neerukahjustusega või hemodialüüsi saavatel patsientidel ei ole nelarabiini ja ara-G farmakokineetikat eraldi uuritud. Nelarabiin eritub vähesel määral neerude kaudu (5...10 % manustatud annusest). Ara-G eritub neerude kaudu suuremal määral (20...30 % manustatud nelarabiini annusest). Kliinilistes uuringutes osalenud täiskasvanud ja lapsed jaotati neerukahjustuse järgi kolme rühma: normaalne neerufunktsioon kreatiniini kliirensiga (Cl_{cr}) üle 80 ml/min (n = 56), kerge neerukahjustus (Cl_{cr} 50...80 ml/min) (n = 12) ja mõõdukas neerukahjustus (Cl_{cr} alla 50 ml/min) (n = 2). Ara-G keskmine

kliirens (Cl/F) oli kerge neerukahjustusega patsientidel umbes 7 % aeglasem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel (vt lõik 4.2). Puuduvad andmed, mille põhjal anda annustamissoovitusi patsientidele kreatiniini kliirensiga (Cl_{cr}) alla 50 ml/min.

Eakad

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

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

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

Kartsinogeensus

Nelarabiiniga ei ole kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud.

Mutageensus

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

Reproduktsioonitoksilisus

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

Viljakus

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

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid

Süstevesi

Vesinikkloriidhape (pH korrigeerimiseks)

Naatriumhüdrosiid (pH korrigeerimiseks)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

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

6.4 Säilitamise eritingimused

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi esmast avamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

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

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

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

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

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

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/403/001-002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 22. august 2007
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. juuni 2017

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

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

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJA(D)

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

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

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

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

- **Perioodilised ohutusaruanded**

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

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

- **Riskijuhtimiskava**

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

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

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

E. ERIKOHUSTUSED ERANDLIKEL ASJAOLUDEL VÄLJAANTUD MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

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

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

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

PAKEND

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus
nelarabinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 5 mg nelarabiini.

3. ABIAINED

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

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

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

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

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

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

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

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml viaalid

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

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

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

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

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VIAALI SILT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus
nelarabinum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks ml sisaldab 5 mg nelarabiini.

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, süstevesi, vesinikkloriidhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahus

250 mg/50 ml

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne

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

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

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

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml viaalid

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml viaal

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Atriance 5 mg/ml infusioonilahus

nelarabiin (*nelarabinum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

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

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

Infolehe sisukord:

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

1. Mis ravim on Atriance ja milleks seda kasutatakse

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

Atriancet kasutatakse patsientide raviks, kellel on:

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

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

2. Mida on vaja teada enne Atriance manustamist

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

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

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

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

Ravi ajal kontrollib arst teid regulaarselt nende sümptomite esinemise suhtes (vt ka lõik 4)

“Võimalikud kõrvaltoimed”).

Enne selle ravimi manustamist peab arst teadma ka järgmist:

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

Vereanalüüsid ravi ajal

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

Eakad

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

Öelge oma arstile, kui mõni neist kehtib teie kohta.

Muud ravimid ja Atriance

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

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

Rasedus, imetamine ja viljakus

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

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

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

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

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

Atriance sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 88,51 mg (3,85 mmol) naatriumi (köögi-/lauasoola põhiline koostisosa) ühes viaalis (50 mg). See on võrdne 4,4%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Atriancet manustada

Atriance annus sõltub järgnevast:

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

Täiskasvanud ja noorukid (16-aastased ja vanemad)

Tavaline annus on 1500 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas.

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

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

Lapsed ja noorukid (21-aastased ja nooremad)

Soovitav annus on 650 mg/m² kehapinna kohta ööpäevas.

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

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

Atriance-ravi lõpetamine

Teie arst otsustab, millal ravi lõpetada.

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

4. Võimalikud kõrvaltoimed

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

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

Kui teil on muresid, arutage neid oma arstiga.

Kõige tõsisemad esinevad kõrvaltoimed

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

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

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

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

Muud väga sageli esinevad kõrvaltoimed

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

- Käte või jalgade tundlikkuse muutused, lihaskrampid, mis väljendub raskusena toolilt püsti tõusta või kõndida (*perifeerne neuropaatia*); vähenenud tundlikkus kergele puudutusele või valu; ebataavalised aistingud, nagu põletus- ja torkimistunne või tunne, et midagi roomab mööda nahka.

- Üldine nõrkus- ja väsimustunne (*mööduv aneemia*). Mõningatel juhtudel võite vajada vereülekannet.
- Ebatavaline verevalumite või verejooksu teke, mille põhjuseks on verehüübimises osalevate rakkude arvu langus. See võib viia tõsise verejooksu tekkeni suhteliselt väikese vigastuse, näiteks väikese sisselõike tagajärjel. Harva võib see viia veelgi tõsisema verejooksu (*hemorraagia*) tekkeni. Küsige nõu oma arstilt, kuidas vähendada verejooksuohu.
- Uimasus ja unisus; peavalu; pearinglus.
- Õhupuudus, raskendatud hingamine; kõha.
- Maoärritus (iiveldus); oksendamine; kõhulahtisus; kõhukinnisus
- Lihasvalu.
- Liigest vedeliku kogunemisest tingitud kehaosade tursed.
- Kõrge kehatemperatuur (*palavik*); väsimus; nõrkus/jõuetus.

Informeerige arsti, kui mõni neist muutub häirivaks.

Sageli esinevad kõrvaltoimed

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

- Tugevad, kontrollimatud lihaskokkutõmbed, millega tihti kaasneb teadvuskadu, mis võib olla tingitud epilepsiahoost (*krambihood*).
- Kohmakus ja koordinatsioonihäire, mis mõjutab tasakaalu, kõndimist, jäsemete või silmade liigutusi või kõnet.
- Ühe või enama jäseme tahtmatu rütmiline värisemine (*tremor*).
- Lihasnõrkus (võimalikult seotud *perifeerse neuropaatiaga* – vt eespool), liigesvalu, seljavalu; valu kätes ja jalgades, sealhulgas surisemistunne ja tuimus.
- Vererõhu langus.
- Kaalulangus ja isutus (*anoreksia*); kõhuvalu; valulikkus suus, suuhaavandid või -põletik.
- Mäluprobleemid, orientatsioonikaotus; ähmane nägemine; maitsetundlikkuse muutused või kadumine (*düsgeusia*).
- Vedeliku kogunemine kopsukelmeõõnes, mis põhjustab valu rinnus ja hingamisraskust (*pleuraefusioon*); vilisev hingamine
- Bilirubiinisalduse suurenemine veres, mis võib põhjustada naha kollasust ja tugevat unisust.
- Maksaensüümide aktiivsuse suurenemine.
- Vere kreatiniinisalduse suurenemine (viitab neeruprobleemidele, mille tagajärjeks võib olla harvem urineerimine).
- Kasvajarakkude sisaldise vabanemine (*tuumori lüüsi sündroom*), mis on organismile koormav. Esialgseteks nähtudeks on iiveldus ja oksendamine, õhupuudus, ebakorrapärane südametegevus, hägune uriin, tugev unisus ja/või liigeste valulikkus. See tekib suurema tõenäosusega esimese annuse manustamise järgselt. Arst rakendab vajalikke ettevaatusabinõusid, et viia selle risk miinimumini.
- Teatud ainete madal sisaldus veres:
 - madal kaltsiumisisaldus, mis võib põhjustada lihaskrampe, kõhukrampe või spasme
 - madal magneesiumisisaldus, mis võib põhjustada lihasnõrkust, segasust, "tõmblevaid" liigutusi, kõrget vererõhku, südame rütmihäireid ja reflekside nõrgenemist väga madala magneesiumisisalduse korral.
 - madal kaaliumisisaldus võib põhjustada nõrkustunnet.
 - madal veresuhkru tase, mis võib põhjustada iiveldust, higistamist, nõrkust, minestust, segasust või hallutsinatsioone.

Informeerige arsti, kui mõni neist muutub häirivaks.

Harva esinevad kõrvaltoimed

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

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

Informeerige arsti, kui mõni neist muutub häirivaks.

Kõrvaltoimetest teatamine

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

5. Kuidas Atriancet säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

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

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

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

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Atriance sisaldab

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

Kuidas Atriance välja näeb ja pakendi sisu

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

Iga viaal sisaldab 50 ml.

Atriance pakendis on 1 viaal või 6 viaali.

Müügiloa hoidja

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Sloveenia

Tootja

Novartis Farmacéutica S.A.
Gran Via de les Corts Catalanes, 764
08013 Barcelona
Hispaania

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Saksamaa

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

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

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

България

КЧТ Сандоз България
Тел.: +359 2 970 47 47

Česká republika

Sandoz s.r.o.
Na Pankráci 1724/129
CZ-140 00, Praha 4
Tel: +420 225 775 111
office.cz@sandoz.com

Danmark

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Deutschland

Hexal AG
Industriestr. 25
D-83607 Holzkirchen
Tel: +49 8024 908-0
service@hexal.com

Eesti

Sandoz d.d. Eesti filiaal
Pärnu mnt 105
EE – 11312 Tallinn
Tel: +372 6652405

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d
Branch Office Lithuania
Seimyniskiu 3A
LT – 09312 Vilnius
Tel: +370 5 2636 037

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.
Telecom Gardens
Medialaan 40
B-1800 Vilvoorde
Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.
Bartók Béla út 43-47
H-1114 Budapest
Tel: +36 1 430 2890
Info.hungary@sandoz.com

Malta

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +356 21222872

Nederland

Sandoz B.V.
Veluwezoom 22
NL-1327 AH Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@sandoz.com

Ελλάδα

SANDOZ HELLAS
ΜΟΝΟΠΡΟΣΩΠΗ Α.Ε.
Τηλ: +30 216 600 5000

España

Bexal Farmacéutica, S.A.
Centro Empresarial Parque Norte
Edificio Roble
C/ Serrano Galvache, 56
28033 Madrid
Tel: +34 900 456 856

France

Sandoz SAS
49, avenue Georges Pompidou
F-92300 Levallois-Perret
Tél: +33 1 49 64 48 00

Hrvatska

Sandoz d.o.o.
Maksimirska 120
10 000 Zagreb
Tel : +385 1 235 3111
upit.croatia@sandoz.com

Ireland

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovškova ulica 57
1000 Ljubljana
Slovenia

Ísland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kaupmaannahöfn S
Danmörk
Tlf: +45 6395 1000
info.danmark@sandoz.com

Italia

Sandoz S.p.A.
Largo Umberto Boccioni, 1
I-21040 Origgio / VA
Tel: +39 02 96 54 1
regaff.italy@sandoz.com

Österreich

Sandoz GmbH
Biochemiestr. 10
A-6250 Kundl
Tel: +43(0)1 86659-0

Polska

Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50 C
02 672 Warszawa
Tel.: +48 22 209 7000
maintenance.pl@sandoz.com

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Avenida Professor Doutor Cavaco Silva, n.º10E
Taguspark
P-2740–255 Porto Salvo
Tel: +351 21 196 40 42
regaff.portugal@sandoz.com

România

Sandoz S.R.L.
Strada Livezeni Nr. 7a
540472 Târgu Mureş
Tel: +40 21 407 51 60

Slovenija

Lek farmacevtska družba d.d.
Verovškova 57
SI-1526 Ljubljana
Tel: +386 1 580 21 11
Info.lek@sandoz.com

Slovenská republika

Sandoz d.d. - organizačná zložka
Žižkova 22B
811 02 Bratislava
Tel: +421 2 48 200 600
sk.regulatory@sandoz.com

Suomi/Finland

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamina S
Tanska
Puh: + 358 010 6133 400
info.suomi@sandoz.com

Κύπρος

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Σλοβενία
Τηλ: +357 22 69 0690

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Köpenhamn S
Danmark
Tel: +45 6395 1000
info.sverige@sandoz.com

Latvija

Sandoz d.d. Latvia filiāle
K.Valdemāra 33 – 29
LV-1010 Rīga
Tel: +371 67892006

United Kingdom (Northern Ireland)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.
Verovskova 57
SI-1000 Ljubljana
Slovenia
Tel: +43 5338 2000

Infoleht on viimati uuendatud

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

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

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

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

ATRIANCE SÄILITAMISE JA HÄVITAMISE JUHISED

Atriance infusioonilahuse säilitamine

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

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

Atriance käsitlemise ja hävitamise juhised

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

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