

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Atriance 5 mg/ml otopina za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml otopine sadrži 5 mg nelarabina.

Jedna bočica sadrži 250 mg nelarabina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedan ml otopine sadrži 1,770 mg (77 mikromola) natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za infuziju.

Bistra, bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Nelarabin je indiciran za liječenje oboljelih od akutne limfoblastične leukemije T-stanica (T-ALL) i limfoblastičnoga limfoma T-stanica (T-LBL), u kojih je terapijski odgovor izostao ili je bolest recidivirala nakon primjene barem dva različita kemoterapijska protokola. Navedene indikacije, zbog malog broja oboljelih od ovih rijetkih bolesti, podupiru malobrojni podaci.

4.2 Doziranje i način primjene

Nelarabin se smije primjenjivati isključivo pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni citotoksičnih lijekova.

Doziranje

Mora se redovito kontrolirati kompletna krvna slika, uključujući i trombocite (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Odrasle osobe i adolescenti (u dobi od 16 i više godina)

Preporučena doza nelarabina za odrasle i adolescente u dobi od 16 godina i starije iznosi 1500 mg/m², primijenjena 1., 3. i 5. dan putem dvosatne intravenske infuzije te se ponavlja svakih 21 dan.

Djeca i adolescenti (u dobi od 21 godine i mlađi)

Preporučena doza nelarabina u djece i adolescenata (u dobi od 21 godinu i mlađih) iznosi 650 mg/m², a primjenjuje se intravenski kroz 5 uzastopnih dana putem jednosatne infuzije. Ciklus se ponavlja svakih 21 dan.

U okviru kliničkih ispitivanja, u bolesnika dobi 16 do 21 godine primjenjivane su doze od 650 mg/m² i 1500 mg/m². Djelotvornost i sigurnost primjene u oba slučaja bile su podjednake. Pri liječenju bolesnika ove životne dobi, odluku o tome u kojoj će dozi lijek biti primijenjen donosi nadležni liječnik koji je lijek propisao.

Podaci o farmakološkim karakteristikama lijeka u uvjetima kliničke primjene u bolesnika mlađih od 4 godine, su ograničeni (vidjeti dio 5.2.).

Prilagođavanje doze

Primjena nelarabina mora se obustaviti na prvi znak neurološkoga događaja koji se prema kriterijima Nacionalnoga instituta za rak (NCI CTCAE; od engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event*) ocjenjuje kao štetni događaj stupnja 2. ili višeg stupnja. Postoje li pokazatelji toksičnog djelovanja na druge organske sustave, uključujući krvotvorni, primjena sljedećih doza može se odgoditi.

Posebne populacije

Starije osobe

Broj osoba u dobi od 65 i više godina koje su do sada liječene nelarabinom, nije dostatan da se utvrdi reagiraju li ovi bolesnici na lijek drugačije od mlađih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrežne funkcije

Nelarabin nije ispitivan u osoba u kojih postoji oštećenje bubrežne funkcije. Nelarabin i 9-β-D-arabinofuranosilgvanin (ara-G) djelomice se izlučuju putem bubrega (vidjeti dio 5.2). Nedostatni su podaci koji bi potvrdili preporuku prilagodbe doze lijeka u bolesnika čiji klirens kreatinina (Cl_{cr}) iznosi manje od 50 ml/min. Bolesnike čija je bubrežna funkcija oštećena mora se pomno nadzirati za vrijeme trajanja liječenja nelarabinom, kako bi se pravodobno uočilo njegovo toksično djelovanje.

Oštećenje jetrene funkcije

Nelarabin nije ispitivan u osoba s oštećenjem jetrene funkcije. Ove bolesnike valja liječiti s oprezom.

Način primjene

Nelarabin se smije primjenjivati isključivo intravenski i ne smije razrijediti prije primjene. Odgovarajuća doza nelarabina se mora prenijeti u polivinilkloridnu (PVC) ili etilvinilacetatnu (EVA) infuzijsku vrećicu ili staklenu bočicu i primijeniti intravenski kao dvosatna infuzija u odraslih bolesnika, a kao jednosatna infuzija u pedijatrijskih bolesnika.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

NEUROLOŠKE NUSPOJAVE

Pri primjeni nelarabina primijećene su teške neurološke nuspojave. Te nuspojave uključuju promjene mentalnog statusa, uključujući i izrazitu somnolenciju, konfuziju i komu, zatim djelovanje na središnji živčani sustav, uključujući konvulzije, ataksiju i epileptički status, te perifernu neuropatiju uključujući hipoesteziju u rasponu od utrnulosti i parestezija do motoričke slabosti i paralize. Bilo je također izvješća o nuspojavama povezanim s demijelinizacijom, te pojavom perifernih neuropatija uzlaznoga tipa, čija klinička slika nalikuje Guillain-Barréovu sindromu (vidjeti dio 4.8).

Neurotoksičnost nelarabina ovisna je o njegovoj dozi. Nakon prestanka liječenja nelarabinom nije uvijek postignut potpuni oporavak od tih nuspojava. Stoga se izričito preporučuje nadzirati neurološki status bolesnika te se lijek mora ukinuti na prvi znak neuroloških nuspojava NCI CTCAE 2. ili višeg stupnja.

U bolesnika koji su ranije liječeni ili se istodobno liječe intratekalnom kemoterapijom ili su prethodno liječeni kraniospinalnom radioterapijom, rizik od neuroloških nuspojava može biti povećan (vidjeti dio 4.2 – prilagodba doze), te se stoga istodobno provođenje intratekalne terapije i/ili kraniospinalne radioterapije ne preporučuje.

U imunokompromitiranih bolesnika, cijepljenje „živim“ cjepivima može izazvati infekciju te se stoga ne preporučuje.

Za vrijeme trajanja liječenja nelarabinom mogu se razviti leukopenija, trombocitopenija, anemija i neutropenija (uključujući i febrilnu neutropeniju). Nužno je redovito kontrolirati kompletnu krvnu sliku, uključujući i broj trombocita (vidjeti dijelove 4.2 i 4.8).

U bolesnika liječenih nelarabinom u kojih postoji rizik od razvoja sindroma lize tumora, preporučuje se provoditi intravensku hidraciju sukladno standardnoj medicinskoj praksi, kako bi se na taj način riješila hiperuricemija. U bolesnika u kojih postoji rizik od razvoja hiperuricemije, valja razmotriti primjenu alopurinola.

Starije osobe

Klinička ispitivanja nelarabina nisu uključila dovoljan broj bolesnika u dobi od 65 i više godina, da bi se moglo utvrditi reagiraju li oni na lijek drugačije od mlađih bolesnika. Eksploracijska analiza je pokazala da je starija životna dob, posebice ona od 65 i više godina, povezana s povišenim stopama neuroloških nuspojava.

Karcinogenost i mutagenost

Karcinogenost nelarabina nije ispitivana, no poznato je da je nelarabin genotoksičan za stanice sisavaca (vidjeti dio 5.3).

Upozorenje na sadržaj natrija

Ovaj lijek sadrži 88,51 mg (3,85 mmol) natrija po bočici (50 ml), što odgovara 4,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

U *in vitro* uvjetima nelarabin i ara-G nisu u značajnoj mjeri inhibirali aktivnost glavnih izoenzima jetrenoga citokroma P450 (CYP) – CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 ili CYP3A4.

Istodobna primjena nelarabina i inhibitora adenozin deaminaze poput pentostatina, se ne preporučuje. Istodobna primjena može umanjiti djelotvornost nelarabina i/ili promijeniti vrstu nuspojava vezanih uz primjenu i jedne i druge djelatne tvari.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Spolno aktivni muškarci i spolno aktivne žene moraju primjenjivati učinkovite metode kontracepcije za vrijeme trajanja liječenja nelarabinom. Muškarci čije su partnerice trudne ili mogu zatrudnjeti moraju koristiti prezervative za vrijeme trajanja liječenja te barem tri mjeseca nakon završetka liječenja nelarabinom.

Trudnoća

Nema podataka ili je količina podataka ograničena o terapijskoj primjeni nelarabina u trudnica.

Ispitivanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Mogući rizik u ljudi nije poznat, no primjena ovoga lijeka tijekom trudnoće vjerojatno bi rezultirala anomalijama i malformacijama ploda.

Nelarabin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim u slučaju kada je to izričito nužno. Ukoliko bolesnica tijekom liječenja nelarabinom zatrudni, valja je upoznati s mogućim rizicima po plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se nelarabin, odnosno njegovi metaboliti, u majčino mlijeko. Rizik za novorođenče/dojenče ne može biti isključen. Dojenje je potrebno prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Atriance.

Plodnost

Učinak nelarabina na plodnost u ljudi nije poznat. Na temelju saznanja o farmakološkom djelovanju ovoga spoja, mogući su neželjeni učinci na plodnost. S bolesnicima valja na primjeren način razgovarati o planiranju obitelji.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Atriance značajno utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

U bolesnika liječenih nelarabinom postoji mogućnost somnolencije tijekom primjene nelarabina i nekoliko dana nakon liječenja. Bolesnike se mora upozoriti da somnolencija može negativno utjecati na sposobnost izvođenja radnji koje iziskuju određene vještine, poput upravljanja vozilima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Podaci o sigurnosti primjene lijeka, potekli iz ključnih kliničkih ispitivanja, temeljeni su na podacima prikupljenim na uzorku od 103 odrasle osobe liječene preporučenom dozom nelarabina od 1500 mg/m² i uzorku od 84 pedijatrijska bolesnika liječena preporučenom dozom nelarabina od 650 mg/m². Najčešće nuspojave su bile umor, poremećaji probavnoga sustava; hematološki poremećaji; respiratorni poremećaji; neurološki poremećaji (somnolencija, poremećaji perifernog živčanog sustava [senzorni i motorički], omaglica, hipoestezija, parestezija, glavobolja); i pireksija. Neurotoksični učinci nelarabina, ovisni o dozi, ograničavajući su čimbenik u terapiji nelarabinom (vidjeti dio 4.4).

Tablični popis nuspojava

Pri klasifikaciji učestalosti nuspojava korištena je sljedeća kategorizacija: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$), i nepoznato (ne može se procijeniti iz raspoloživih podataka).

Nuspojave	Odrasli (1500 mg/m ²) N=103	Djeca (650 mg/m ²) N=84
Infekcije i infestacije		
Infekcija (uključujući, no ne svodeći se samo na: sepsu, bakterijemiju, upalu pluća, gljivičnu infekciju)	Vrlo često: 40 (39%)	Vrlo često: 13 (15%)
Dobroćudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)		
Sindrom lize tumora (vidjeti i podatke prikupljene tijekom programa)	Često: 1 (1%)	Nije dostupno

milosrdne primjene lijeka i podatke ispitivanja koja se ne ubrajaju u ključna)		
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Febrilna neutropenija	Vrlo često: 12 (12%)	Često: 1 (1%)
Neutropenija	Vrlo često: 83 (81%)	Vrlo često: 79 (94%)
Leukopenija	Često: 3 (3%)	Vrlo često: 32 (38%)
Trombocitopenija	Vrlo često: 89 (86%)	Vrlo često: 74 (88%)
Anemija	Vrlo često: 102 (99%)	Vrlo često: 80 (95%)
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Hipoglikemija	Nije dostupno	Često: 5 (6%)
Hipokalcijemija	Često: 3 (3%)	Često: 7 (8%)
Hipomagnezijemija	Često: 4 (4%)	Često: 5 (6%)
Hipokalijemija	Često: 4 (4%)	Vrlo često: 9 (11%)
Anoreksija	Često: 9 (9%)	Nije dostupno
Psihijatrijski poremećaji		
Konfuzno stanje	Često: 8 (8%)	Često: 2 (2%)
Poremećaji živčanog sustava		
Napadaji (uključujući i konvulzije, konvulzije grand mal tipa, epileptički status)	Često: 1 (1%)	Često: 5 (6%)
Amnezija	Često: 3 (3%)	Nije dostupno
Somnolencija	Vrlo često: 24 (23%)	Common: 6 (7%)
Poremećaji perifernog živčanog sustava (senzorni i motorički)	Vrlo često: 22 (21%)	Vrlo često: 10 (12%)
Hipoestezija	Vrlo često: 18 (17%)	Često: 5 (6%)
Parestezije	Vrlo često: 15 (15%)	Često: 3 (4%)
Ataksija	Često: 9 (9%)	Često: 2 (2%)
Poremećaj ravnoteže	Često: 2 (2%)	Nije dostupno
Tremor	Često: 5 (5%)	Često: 3 (4%)
Omaglica	Vrlo često: 22 (21%)	Nije dostupno
Glavobolja	Vrlo često: 15 (15%)	Vrlo često: 14 (17%)
Disgeuzija	Često: 3 (3%)	Nije dostupno
Poremećaji oka		
Zamućenje vida	Često: 4 (4%)	Nije dostupno
Krvožilni poremećaji		
Hipotenzija	Često: 8 (8%)	Nije dostupno
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
Pleuralni izljev	Često: 10 (10%)	Nije dostupno
Piskanje	Često: 5 (5%)	Nije dostupno
Dispneja	Vrlo često: 21 (20%)	Nije dostupno
Kašalj	Vrlo često: 26 (25%)	Nije dostupno

Poremećaji probavnog sustava		
Proljev	Vrlo često: 23 (22%)	Često: 2 (2%)
Stomatitis	Često: 8 (8%)	Često: 1 (1%)
Povraćanje	Vrlo često: 23 (22%)	Često: 8 (10%)
Bol u trbuhu	Često: 9 (9%)	Nije dostupno
Konstipacija	Vrlo često: 22 (21%)	Često: 1 (1%)
Mučnina	Vrlo često: 42 (41%)	Često: 2 (2%)
Poremećaji jetre i žuči		
Hiperbilirubinemija	Često: 3 (3%)	Često: 8 (10%)
Povišenje vrijednosti transaminaza	Nije dostupno	Vrlo često: 10 (12%)
Povišenje vrijednosti aspartat aminotransferaze	Često: 6 (6%)	Nije dostupno
Poremećaji mišićno koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Slabost mišića	Često: 8 (8%)	Nije dostupno
Mijalgija	Vrlo često: 13 (13%)	Nije dostupno
Artralgija	Često: 9 (9%)	Često: 1 (1%)
Križobolja	Često: 8 (8%)	Nije dostupno
Bol u ekstremitetu	Često: 7 (7%)	Često: 2 (2%)
Rabdomioliza, povišenje kreatin fosfokinaze u krvi (vidjeti „Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet“)	Rijetko: nije dostupno	Rijetko: nije dostupno
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		
Povišenje kreatinina u krvi	Često: 2 (2%)	Često: 5 (6%)
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Edemi	Vrlo često: 11 (11%)	Nije dostupno
Poremećaj hoda	Često: 6 (6%)	Nije dostupno
Periferni edemi	Vrlo često: 15 (15%)	Nije dostupno
Pireksija	Vrlo često: 24 (23%)	Često: 2 (2%)
Bol	Vrlo često: 11 (11%)	Nije dostupno
Umor	Vrlo često: 51 (50%)	Često: 1 (1%)
Astenija	Vrlo često: 18 (17%)	Često: 5 (6%)

Opis odabranih nuspojava

Infekcije i infestacije

Samo je jedno dodatno izvješće o slučaju biopsijom potvrđene progresivne multifokalne leukoencefalopatije, zabilježene u odrasloj populaciji.

U bolesnika liječenih nelarabinom prijavljeni su i slučajevi ponekad smrtonosnih oportunističkih infekcija.

Poremećaji živčanog sustava

Postoje i izvješća o događajima povezanim s demijelinizacijom te izvješća o pojavi perifernih neuropatija uzlaznoga tipa, koje svojom kliničkom slikom podsjećaju na Guillain-Barréov sindrom. U dva pedijatrijska bolesnika došlo je do pojave fatalnih neuroloških događaja.

Podaci iz ispitivanja koja je proveo Nacionalni institut za rak (NCI; od engl. *National Cancer Institute*)/podaci prikupljeni tijekom programa milosrdnog davanja lijeka i iz ispitivanja faze I

Uz nuspojave uočene u okviru ključnih kliničkih ispitivanja, postoje i podaci o nuspojavama prikupljenim na uzorku od 875 bolesnika obrađenih u okviru studija koje je proveo NCI, kao i podaci prikupljeni tijekom programa milosrdne primjene (694 bolesnika) i podaci prikupljeni u ispitivanjima faze I (181 bolesnik). Uočene su sljedeće nuspojave:

Dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)
Sindrom lize tumora – 7 slučajeva (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4)

Podaci prikupljeni nakon stavljanja lijeka u promet

Rabdomioliza i povišenje vrijednosti kreatin fosfokinaze u krvi zabilježene su tijekom primjene nelarabina nakon dobivanja odobrenja za stavljanje lijeka u promet. Uključeni su spontano prijavljeni slučajevi kao i ozbiljne nuspojave iz studija koje su u tijeku.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Do sada nije prijavljen niti jedan slučaj predoziranja.

U okviru kliničkih ispitivanja, nelarabin je u pedijatrijskih bolesnika primjenjivan do doze od 75 mg/kg (oko 2250 mg/m²) dnevno kroz 5 dana, do doze od 60 mg/kg (oko 2400 mg/m²) dnevno kroz 5 dana u 5 odraslih bolesnika, te u daljnja 2 bolesnika do doze od 2900 mg/m² i to 1., 3. i 5. dan terapijskoga ciklusa.

Simptomi i znakovi

Predoziranje nelarabinom vjerojatno bi rezultiralo teškom neurotoksičnošću (uključujući moguću paralizu i komu), mijelosupresijom, a potencijalno i smrtnim ishodom. Pri primjeni dnevne doze od 2200 mg/m² 1., 3. i 5. dan terapijskoga ciklusa ponavljana svakih 21 dan, 2 bolesnika razvila su klinički značajnu senzornu neuropatiju uzlaznoga tipa 3. stupnja. MR nalaz tih dvaju bolesnika pokazao je demijelinizaciju vratnog dijela kralježnične moždine.

Liječenje

Nema poznatog antidota za liječenje predoziranja nelarabinom. Potrebno je provesti suportivno liječenje sukladno načelima dobre kliničke prakse.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, antimetaboliti, analozi purina, ATK oznaka: L01B B 07

Nelarabin je predlijek deoksiganozin analoga ara-G. Nelarabin se pomoću adenozin deaminaze (ADA) brzo demetilira u ara-G i potom fosforilira u stanici pomoću deoksiganozin kinaze i deoksicitidin kinaze u svoj 5'-monofosfatni metabolit. Monofosfatni metabolit potom prelazi u aktivni 5'-trifosfatni oblik, ara-GTP. Nakupljanje ara-GTP-a u leukemičnim blastima omogućuje njegovu ugradnju prvenstveno u deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK), što dovodi do kočenja sinteze DNK i posljedične smrti stanice. Citotoksičnom učinku nelarabina potencijalno doprinose i drugi mehanizmi. U *in vitro* uvjetima T-limfociti pokazuju veću osjetljivost na citotoksično djelovanje nelarabina nego B-limfociti.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Kliničko ispitivanje relapsnog ili refraktornog T-ALL-a i T-LBL-a provedeno na odraslim osobama

U otvorenom ispitivanju koje je provela Skupina B za istraživanje raka i leukemije (u izvorniku: *Cancer and Leukaemia Group B*) i Jugozapadna skupina onkologa (*Southwest Oncology Group, SWOG*), sigurnosti primjene i djelotvornost nelarabina vrednovane su na uzorku od 39 odraslih osoba oboljelih od akutne limfoblastične leukemije T-stanica (T-ALL), odnosno limfoblastičnoga limfoma T-stanica (T-LBL). U dvadeset osam od spomenutih 39 bolesnika, bolest je nakon barem dva induksijska terapijska protokola recidivirala ili je bila refraktorna na liječenje, a bili su u dobi od 16 do 65 godina (srednja vrijednost: 34 godine). Nelarabin u dozi od 1500 mg/m²/dan primjenjivan je putem dvosatne intravenske infuzije, i to 1., 3. i 5. dan 21-dnevnoga ciklusa. U 5 od 28 bolesnika (18%) [95%-ni CI: 6%-37%] liječenih nelarabinom postignut je potpuni terapijski odgovor (broj blasta u koštanoj srži ≤ 5%, izostanak bilo kakvih drugih pokazatelja bolesti, te potpun oporavak svih staničnih loza u perifernoj krvi). U ukupno 6 bolesnika (21%) [95%-ni CI: 8%-41%] postignut je potpuni odgovor s ili bez oporavka krvne slike. U oba slučaja, vrijeme do postizanja potpunoga odgovora kretalo se u rasponu od 2,9 do 11,7 tjedana. Trajanje odgovora u oba se slučaja (n=5) kretalo u rasponu od 15 do više od 195 tjedana. Medijan ukupnoga preživljenja iznosio je 20,6 tjedana [95%-ni CI: 10,4-36,4]. Preživljenje nakon godine dana iznosilo je 29% [95%-ni CI: 12%-45%].

Kliničko ispitivanje relapsnog ili refraktornog T-ALL-a i T-LBL-a provedeno na pedijatrijskoj populaciji

U otvorenom multicentričnom ispitivanju, koje je provela Skupina za pedijatrijsku onkologiju (u izvorniku: *Childrens Oncology Group*), nelarabin je primjenjivan kroz 5 uzastopnih dana putem jednosatne intravenske infuzije u skupini od 151 bolesnika u dobi ≤ 21 godine, od kojih je u njih 149 došlo do relapsa akutne limfoblastične leukemije T-stanica (T-ALL), odnosno limfoblastičnoga limfoma T-stanica (T-LBL) ili je bolest bila refraktorna na liječenje. Osamdeset i četiri bolesnika (84), od kojih je 39 prethodno primilo 2 ili više induksijskih terapijskih protokola, a 31 jedan induksijski protokol, liječeno je dozom nelarabina od 650 mg/m²/dan, primijenjenom kroz 5 uzastopnih dana u obliku jednosatne intravenske infuzije. Liječenje je ponavljano svakih 21 dan.

Od 39 bolesnika koji su prethodno prošli dva ili više induksijska terapijska protokola, u 5 (13%) [95%-ni CI: 4%-27%] postignut je potpuni odgovor (broj blasta u koštanoj srži ≤ 5%, izostanak bilo kakvih pokazatelja bolesti, te potpun oporavak svih staničnih loza u perifernoj krvi), dok je u njih 9 (23%) [95%-ni CI: 11%-39%] postignut potpuni odgovor s ili bez oporavka krvne slike. U oba slučaja trajanje odgovora kretalo se od 4,7 do 36,4 tjedana, a medijan ukupnoga preživljenja iznosio je 13,1 tjedan [95%-ni CI: 8,7-17,4], dok je preživljenje nakon godine dana iznosilo 14% [95%-ni CI: 3%-26%].

Ukupno gledano, potpuni odgovor postignut je u 13 (42%) od 31-og bolesnika ranije liječenih jednim induksijskim protokolom. Devet njih nije reagiralo na ranije liječenje (rezistentni slučajevi). U 4 (44%) od ovih devet rezistentnih bolesnika primjenom nelarabina postignut je potpuni odgovor.

Ovaj lijek je odobren pod „iznimnim okolnostima“. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove svake će godine procjenjivati sve nove informacije koje postanu dostupne te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Nelarabin je predlijek deoksigvanozin analoga ara-G. On se pomoću adenozin deaminaze (ADA-e) brzo demetilira u ara-G i potom fosforilira u stanici pomoću deoksigvanozin kinaze i deoksicitidin kinaze u svoj 5'-monofosfatni metabolit. Monofosfatni metabolit potom prelazi u aktivni 5'-trifosfatni oblik, ara-GTP. Nakupljanje ara-GTP-a u leukemičnim blastima omogućuje njegovu ugradnju prvenstveno u deoksiribonukleinsku kiselinu (DNK), što dovodi do kočenja sinteze DNK i posljedične smrti stanice. Citotoksičnom učinku nelarabina potencijalno doprinose i drugi mehanizmi. U *in vitro* uvjetima T-limfociti pokazuju veću osjetljivost na citotoksično djelovanje nelarabina nego B-limfociti.

U unakrsnoj analizi podataka iz četiri ispitivanja faze I, farmakokinetika nelarabina i ara-G ispitivana je u bolesnika mlađih od 18 godina, te u odraslih bolesnika oboljelih od refraktorne leukemije ili refraktornoga limfoma.

Apsorpcija

Odrasle osobe

Vrijednosti C_{max} ara-G u plazmi u načelu su se bilježile na kraju infuzije nelarabina i bile općenito više od vrijednosti C_{max} nelarabina, što upućuje na brzu i opsežnu pretvorbu nelarabina u ara-G.

Nakon dvosatne infuzije nelarabina u dozi od 1500 mg/m^2 , njegova prosječna (%CV) C_{max} u odraslih je bolesnika iznosila $13,9 \text{ } \mu\text{M}$ (81%), a vrijednost AUC_{inf} $13,5 \text{ } \mu\text{M.h}$ (56%). Prosječna ara-G C_{max} iznosila je $115 \text{ } \mu\text{M}$ (16%), a vrijednost AUC_{inf} $571 \text{ } \mu\text{M.h}$ (30%).

Prvoga dana terapijskoga ciklusa, intracelularna C_{max} ara-GTP-a postignuta je nakon 3 do 25 sati. Pri spomenutoj dozi, prosječna (%CV) vrijednost intracelularne C_{max} ara-GTP-a iznosila je $95,6 \text{ } \mu\text{M}$ (139%), a vrijednost AUC $2214 \text{ } \mu\text{M.h}$ (263%).

Pedijatrijski bolesnici

Nakon jednosatne infuzije 400, odnosno 650 mg/m^2 nelarabina u 6 pedijatrijskih bolesnika, prosječna (%CV) C_{max} nelarabina u plazmi, iznosila je $45,0 \text{ } \mu\text{M}$ (40%), a vrijednost AUC_{inf} , prilagođena s obzirom na dozu od 650 mg/m^2 $38,0 \text{ } \mu\text{M.h}$ (39%). Prosječna vrijednost C_{max} ara-G u plazmi iznosila je $60,1 \text{ } \mu\text{M}$ (17%), a vrijednost AUC_{inf} $212 \text{ } \mu\text{M.h}$ (18%).

Distribucija

Prema podacima iz ispitivanja faze I, pri primjeni nelarabina u dozi od 104 do 2900 mg/m^2 , nelarabin i ara-G se široko raspodjeljuju po organizmu. Konkretno, kada je riječ o nelarabinu, prosječna (%CV) V_{ss} vrijednost zabilježena u odraslih bolesnika iznosila je 115 l/m^2 (159%), a ona u pedijatrijskih bolesnika $89,4 \text{ l/m}^2$ (278%). Kada je riječ o ara-G, prosječna V_{ss}/F vrijednost zabilježena u odraslih bolesnika iznosila je $44,8 \text{ l/m}^2$ (32%), a ona u pedijatrijskih bolesnika $32,1 \text{ l/m}^2$ (25%).

U *in vitro* uvjetima nelarabin i ara-G se ne vežu značajno na proteine ljudske plazme (manje od 25%), i vezivanje je neovisno o koncentraciji nelarabina i ara-G do $600 \text{ } \mu\text{M}$.

Niti nakon svakodnevne primjene nelarabina, niti nakon njegove primjene 1., 3. i 5. dana terapijskoga ciklusa, nije zamijećeno nakupljanje nelarabina, odnosno ara-G u plazmi.

Nakon primjene nelarabina, intracelularne koncentracije ara-GTP-a u leukemičnim blastima još su dulje vrijeme bile mjerljive. Pri ponavljanoj primjeni ovoga lijeka, u stanicama se nakupljao ara-GTP. Pri primjeni lijeka 1., 3. i 5. dana terapijskoga ciklusa, vrijednost C_{max} izmjerena 3. dana liječenja iznosila je oko 50%, a vrijednost $AUC(0-t)$ oko 30%, što premašuje vrijednosti C_{max} i $AUC(0-t)$ izmjerenih 1. dana terapijskoga ciklusa.

Biotransformacija

Glavni metabolički put nelarabina jest O-demetilacija posredovana adenozin deaminazom, slijedom koje dolazi do stvaranja ara-G. Ara-G se potom hidrolizira i nastaje gvanin. Uz to se dio nelarabina hidrolizira stvarajući metilgvanin, koji se O-demetilira u gvanin. Gvanin se N-deaminira stvarajući ksantin, koji se potom oksidira u mokraćnu kiselinu.

Eliminacija

Nelarabin i ara-G se brzo eliminiraju iz plazme, pri čemu poluvijek nelarabina iznosi približno 30 minuta, a ara-G oko 3 sata. Ovi rezultati dobiveni su u skupini bolesnika oboljelih od refraktorne leukemije, odnosno refraktornoga limfoma, liječenih nelarabinom u dozi od 1500 mg/m^2 (odrasli bolesnici) ili 650 mg/m^2 (pedijatrijski bolesnici).

Podaci o farmakokinetici nelarabina primijenjenoga u dozi od 104 do 2900 mg/m^2 , iz ispitivanja faze I, ukazuju na to da 1. dana terapijskoga ciklusa prosječne (%CV) vrijednosti klirensa (Cl) nelarabina u odraslih bolesnika iznosi 138 l/h/m^2 (104%), a u pedijatrijskih bolesnika 125 l/h/m^2 (214%) ($n = 65$ odraslih bolesnika, $n = 21$ pedijatrijski bolesnik). Klirens ara-G (Cl/F), zabilježen 1. dana liječenja usporediv je u obje ispitivane skupine [$9,5 \text{ l/h/m}^2$ (35%) u odraslih bolesnika, odnosno $10,8 \text{ l/h/m}^2$ (36%) u pedijatrijskih bolesnika].

Nelarabin i ara-G se djelomice eliminiraju putem bubrega. U 28 odraslih bolesnika, 24 sata nakon infuzije nelarabina primijenjene 1. dana terapijskoga ciklusa, prosječno izlučivanje nelarabina putem mokraće iznosilo je 5,3%, a ara-G 23,2% primijenjene doze. U 21 odraslog bolesnika prosječni bubrežni klirens nelarabina iznosio je $9,0 \text{ l/h/m}^2$ (151%), a prosječni bubrežni klirens ara-G $2,6 \text{ l/h/m}^2$ (83%).

Kako je uslijed njegova nakupljanja u stanicama zadržavanje ara-GTP-a u organizmu bilo produljeno, poluvrijeme njegova izlučivanja iz organizma nije se moglo sa sigurnošću utvrditi.

Pedijatrijska populacija

Malobrojni su klinički farmakološki podaci primjenjivi na bolesnike mlađe od 4 godine.

Farmakokinetički podaci o nelarabinu primijenjenom u dozi od 104 do 2900 mg/m^2 dobiveni u ispitivanjima faze I, pokazuju da su usporedive vrijednosti klirensa (Cl) i V_{ss} vrijednosti nelarabina i ara-G, zabilježene u obje ispitivane skupine. Dodatni podaci o farmakokinetici nelarabina i ara-G, prikupljeni ispitivanjima pedijatrijske populacije, izneseni su u drugim odlomcima ovoga teksta.

Spol

Spol nema nikakvog utjecaja na farmakokinetiku nelarabina, odnosno ara-G. Pri istoj dozi, vrijednosti C_{max} i $AUC_{(0-t)}$ intracelularnog ara-GTP-a u odraslih su oboljelih žena bile 2 do 3 puta više negoli u odraslih oboljelih muškaraca.

Rasa

Utjecaj rase bolesnika na farmakokinetiku nelarabina i ara-G nije specifično proučavan. U ukriženoj analizi rezultata farmakokinetičkih/farmakodinamičkih ispitivanja, rasa nije imala nikakvoga očitog utjecaja na farmakokinetiku nelarabina, ara-G, odnosno intracelularnog ara-GTP-a.

Poremećaj bubrežne funkcije

U bolesnika u kojih postoji poremećaj bubrežne funkcije, odnosno bolesnika koji su na hemodijalizi, farmakokinetika nelarabina i ara-G nije specifično proučavana. Nelarabin se putem bubrega izlučuje u manjem opsegu (5 do 10% primijenjene doze). Ara-G se putem bubrega izlučuje u većoj mjeri (20 do 30% primijenjene doze). U kliničkim ispitivanjima, odrasli ispitanici i ispitanici dječje dobi su s obzirom na stupanj oštećenja bubrežne funkcije kategorizirani u tri skupine, kako slijedi: ispitanici čija je bubrežna funkcija uredna, uz Cl_{cr} veći od 80 ml/min (n = 56), ispitanici s blago poremećenom bubrežnom funkcijom, uz Cl_{cr} od 50 do 80 ml/min (n = 12), te ispitanici s umjereno poremećenom bubrežnom funkcijom, uz Cl_{cr} manji od 50 ml/min (n = 2). U bolesnika čija je bubrežna funkcija bila blago poremećena, prosječni detektibilni klirens (Cl/F) ara-G bio je oko 7% niži negoli u bolesnika čija je bubrežna funkcija bila uredna (vidjeti dio 4.2). Ne postoje podaci koji bi omogućili donošenje preporuke o visini doze primjerene za bolesnike čiji Cl_{cr} iznosi manje od 50 ml/min.

Stariji bolesnici

Dob nema utjecaja na farmakokinetiku nelarabina, odnosno ara-G. Smanjena bubrežna funkcija koja je češća u bolesnika starije životne dobi, može umanjiti klirens ara-G (vidjeti dio 4.2).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nuspojave koje nisu zabilježene u kliničkim ispitivanjima, ali su zapažene u životinja pri razinama izloženosti sličnim onima u ljudi i s mogućom važnošću za kliničku primjenu bile su sljedeće: u majmuna koji su kroz 23 dana bili svakodnevno tretirani nelarabinom u dozi nižoj od terapijske doze koja se primjenjuje u ljudi, nelarabin je uzrokovao histopatološke promjene u središnjem živčanom sustavu (vakuolizaciju i degenerativne promjene bijele tvari u velikom i malom mozgu te kralježničnoj moždini). U *in vitro* uvjetima nelarabin se pokazao citotoksičnim za monocite i makrofage.

Karcinogenost

Ispitivanje karcinogenosti nelarabina nije provedeno.

Mutagenost

Nelarabin se pokazao mutagenim za stanice mišjega limfoma L5178Y/TK, nakon metaboličke aktivacije i bez nje.

Reproduktivna toksičnost

U usporedbi s kontrolnom skupinom, nelarabin je uzrokovao porast incidencija fetalnih malformacija, anomalija i varijacija u zečeva koji su u razdoblju organogeneze bili tretirani dozama koje su iznosile prosječno 24% doze (iskazane u mg/m²) koja se inače primjenjuje u odraslih bolesnika. U zečeva tretiranih dozom po prilici dvostruko većom od one koja se primjenjuje u ljudi, zamijećen je rascjep nepca, a u onih tretiranih dozom koja je iznosila oko 79% doze kojom se liječe odrasli bolesnici, uočen je nedostatak palaca. Nedostatak žučnoga mjehura, postojanje prekobrojnih plućnih reznjeva, spojeni ili prekobrojni dijelovi primordijalne prsne kosti i zakašnjelo okoštavanje, uočeni su pri primjeni svih ispitivanih doza. Prirast tjelesne težine skotne ženke i težina okota zečeva, tretiranih dozom dvostruko višom od one koja se inače primjenjuje u ljudi, bili su smanjeni.

Plodnost

Na životinjama do sada nisu provedena ispitivanja koja bi omogućila utvrđivanje utjecaja nelarabina na plodnost. No, u majmuna koji su kroz 30 uzastopnih dana primali nelarabin u dozama i do 32% doze koja se inače primjenjuje u ljudi, nisu zamijećene nikakve nepoželjne promjene u testisima, odnosno jajnicima pokusnih životinja.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon otvaranja bočice, Atriance je stabilan do 8 sati na temperaturi do 30°C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Uvjete čuvanja nakon prvog otvaranja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od prozirnoga stakla (tip I), s čepom od bromobutilne gume, i s aluminijskim prstenom s crvenom *snap-off* kapicom.

Svaka bočica sadrži 50 ml otopine. Atriance je dostupan u pakiranjima s 1 bočicom ili 6 bočica.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Valja se pridržavati uobičajenih postupaka propisanih za pravilno rukovanje i odlaganje u otpad citotoksičnih antitumorskih lijekova, što podrazumijeva sljedeće:

- Osoblje treba biti obučeno za rukovanje i prijenos ovog lijeka.
- Trudne zdravstvene djelatnice ne smiju raditi s ovim lijekom.
- Osoblje koje rukuje ovim lijekom mora prilikom rukovanja/prenošenja ovoga lijeka nositi zaštitnu odjeću, što uključuje i zaštitnu masku, zaštitne naočale i zaštitne rukavice.
- Sve predmete korištene prilikom primjene ovoga lijeka ili čišćenja, uključujući i zaštitne rukavice, valja odložiti u vreće u koje se prikuplja visokorizični otpad, te njihov sadržaj spaliti pri visokim temperaturama. Tekući otpad od pripreme otopine nelarabina za infuziju valja isprati velikom količinom vode.
- Pri nehotičnom doticaju s kožom ili očima, kontaktna površina mora se odmah isprati obilnom količinom vode.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 22. kolovoza 2007.

Datum posljednje obnove odobrenja: 16. lipnja 2017.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

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

FAREVA Unterach GmbH
Mondseestraße 11
Unterach am Attersee, 4866,
Austrija

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući da je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Nositelj odobrenja će podnositi godišnje izvještaje o bilo kojoj novoj informaciji vezanoj uz djelotvornost i sigurnost ovog lijeka u bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom T-stanica (T-ALL) i limfoblastičnim limfomom T-stanica (T-LBL), u kojih je terapijski odgovor izostao ili je bolest recidivirala nakon primjene barem dva različita kemoterapijska protokola.	Godišnje

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Atriance 5 mg/ml otopina za infuziju
nelarabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 5 mg nelarabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid. Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

6 bočica x 50 ml

250 mg/50 ml

1 bočica x 50 ml

250 mg/50 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

UPOZORENJE: Citotoksični lijek, posebne upute za rukovanje (vidjeti uputu o lijeku).

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Nakon otvaranja bočice otopina je stabilna do 8 sati na temperaturi do 30°C.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/403/001	6 bočica x 50 ml
EU/1/07/403/002	1 bočica x 50 ml

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**NALJEPNICA BOČICE****1. NAZIV LIJEKA**

Atriance 5 mg/ml otopina za infuziju
nelarabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedan ml sadrži 5 mg nelarabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za infuziju

250 mg/50 ml

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Za intravensku primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/07/403/001

6 bočica x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 bočica x 50 ml

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Atriance 5 mg/ml otopina za infuziju

nelarabin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Atriance i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Atriance
3. Kako primjenjivati Atriance
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Atriance
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Atriance i za što se koristi

Atriance sadrži nelarabin koji spada u skupinu lijekova poznatih kao *antineoplastici* koji se koriste u kemoterapiji za uništavanje nekih vrsta stanica raka.

Atriance se koristi za liječenje oboljelih od:

- vrste leukemije nazvane akutnom limfoblastičnom leukemijom T-stanica. Leukemija uzrokuje abnormalni porast broja bijelih krvnih stanica. Abnormalno visok broj bijelih krvnih stanica se može pojaviti u krvi i drugim dijelovima tijela. Vrsta leukemije određuje se na temelju najbrojnije podvrste bijelih krvnih stanica zahvaćene bolešću. U ovom slučaju te stanice se zovu limfoblasti.
- vrste limfoma nazvanoga limfoblastičnim limfomom T-stanica. Ovaj limfom uzrokovan je prisutnošću velikoga broja limfoblasta, podvrste bijelih krvnih stanica.

Imate li bilo kakvih pitanja u svezi svoje bolesti, porazgovarajte sa svojim liječnikom.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Atriance

Nemojte primati Atriance (odnosno Vaše dijete, ako se liječi)

- ako ste (odnosno Vaše dijete, ako se ono liječi) alergični/alergično na nelarabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Za vrijeme liječenja lijekom Atriance prijavljene su teške nuspojave živčanog sustava. Simptomi mogu biti mentalni (npr. umor) ili fizički (npr. konvulzije, osjećaj obamrlosti ili trnaca, slabost i paraliza). **Vaš će liječnik redovito tijekom liječenja provjeravati jeste li razvili ovakve simptome (pogledajte i dio 4, „Moguće nuspojave“).**

Prije nego li Vam propiše ovaj lijek, Vaš liječnik mora znati i sljedeće:

- **ako Vi (odnosno Vaše dijete, ako se ono liječi) imate problema s bubrežima ili jetrom.** Vaša doza lijeka Atriance će možda morati bit prilagođena.
- **jeste li Vi (ili Vaše dijete, ako se ono liječi) nedavno cijepljeni, ili se planirate/ga planirate cijepiti "živim" cjepivom** (primjerice protiv poliomijelitisa, vodenih kozica, trbušnoga tifusa).
- **ako Vi (odnosno Vaše dijete, ako se ono liječi) imate krvne probleme** (primjerice anemiju).

Krvne pretrage tijekom liječenja

Vaš liječnik će provoditi krvne pretrage redovito tijekom liječenja kako bi provjerio krvne probleme koji se povezuju s primjenom lijeka Atriance.

Starije osobe

Ako ste starija osoba, mogli biste biti osjetljiviji na nuspojave živčanog sustava (pogledajte popis iznad pod naslovom „Upozorenja i mjere opreza“). Vaš liječnik će redovito tijekom liječenja provjeravati te simptome.

Obavijestite svog liječnika ako se nešto od navedenog odnosi na Vas.

Drugi lijekovi i Atriance

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje i biljne lijekove kao i one koje ste nabavili bez recepta.

Sjetite se obavijestiti svog liječnika ukoliko za vrijeme liječenja lijekom Atriance počnete uzimati neki drugi lijek.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Primjena lijeka Atriance u trudnoća se ne preporučuje. Ovaj lijek može naškoditi djetetu začetom prije, tijekom ili neposredno nakon završetka liječenja. O primjerenim metodama kontrole začeca uputno je porazgovarati sa svojim liječnikom. Ne pokušavajte zanijeti/začeti dijete sa svojim partnerom/partnericom dok Vam liječnik ne kaže da to možete učiniti bez štetnih posljedica.

Oboljeli muškarci koji žele postati očevi, moraju se posavjetovati sa svojim se liječnikom oko metoda planiranja obitelji, odnosno načina liječenja. Ukoliko za vrijeme liječenja lijekom Atriance do začeca ipak dođe, o tome morate odmah obavijestiti svoga liječnika.

Nije poznato izlučuje li se Atriance u majčino mlijeko. Dok primate Atriance, dojenje se mora prekinuti. Obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Upravljanje vozilima i strojevima

Atriance može izazvati mamurnost ili pospanost, kako za vrijeme trajanja liječenja, tako i nekoliko dana nakon njegovog završetka. Osjećate li se umorno ili slabo, nemojte voziti, niti rukovati alatima ili strojevima.

Atriance sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 88,51 mg (3,85 mmol) natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici (50 ml). To odgovara 4,4% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

3. Kako primjenjivati Atriance

Doza lijeka Atriance kojom ćete biti liječeni temeljit će se na:

- **veličini površine Vašega tijela (veličini površine tijela Vašega djeteta, ako se ono liječi)** (koju će izračunati Vaš liječnik na temelju tjelesne visine i tjelesne težine).
- **rezultatima krvnih pretraga** učinjenih prije početka liječenja

Odrasle osobe i adolescenti (u dobi od 16 i više godina)

Uobičajena dnevna doza lijeka iznosi 1500 mg/m² površine tijela.

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam dozu lijeka Atriance u obliku infuzije (drip). Ova infuzija obično se daje u krvnu žilu ruke u trajanju od oko 2 sata.

Infuziju (drip) ćete primati jednom dnevno 1., 3. i 5. dana liječenja. Ovakav način liječenja uobičajeno je ponavljati svaka tri tjedna, što se može mijenjati ovisno o rezultatima Vaših redovitih kontrolnih krvnih pretraga. Vaš liječnik će odlučiti koliko je potrebno ciklusa liječenja.

Djeca i adolescenti (u dobi od 21 godine i mlađa)

Preporučena dnevna doza lijeka iznosi 650 mg/m² površine tijela.

Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam/Vašem djetetu (ukoliko se ono liječi) odgovarajuću dozu lijeka Atriance u obliku infuzije (drip). Ova infuzija obično se daje u krvnu žilu ruke u trajanju od oko 1 sat.

Vi/ Vaše dijete (ukoliko se ono liječi) dobivat ćete/dobivat će infuziju (drip) jednom dnevno kroz 5 dana zaredom. Ovakav protokol liječenja uobičajeno je ponavljati svaka tri tjedna, što se može mijenjati ovisno o rezultatima kontrolnih krvnih pretraga. Vaš liječnik će odlučiti koliko je ciklusa liječenja potrebno.

Prekid liječenja lijekom Atriance

Trajanje liječenja odredit će Vaš liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Većina nuspojava povezanih s lijekom Atriance uočena je u odraslih bolesnika, djece i adolescenata. Neke od nuspojava češće su uočavane u odraslih bolesnika. Razlog tome nije poznat.

Ukoliko imate bilo kakvih dvojbi, raspravite ih sa svojim liječnikom.

Najozbiljnije nuspojave

One se mogu javiti u **više od 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Atriance.

- **Znakovi infekcije.** Atriance može smanjiti broj bijelih krvnih stanica i umanjiti Vašu otpornost na infekciju (uključujući upalu pluća). Ovakvo stanje može biti opasno po život. U znakove infekcije spadaju:
 - vrućica
 - ozbiljno pogoršanje Vašega općega zdravstvenoga stanja
 - lokalni simptomi poput upale grla, upale usne šupljine ili problemi s mokrenjem (primjerice, pečenje pri mokrenju, koje može biti simptom infekcije mokraćnoga sustava).

Ako primijetite bilo koji od ovih simptoma, **o tome odmah obavijestite svoga liječnika.** Napravit će se krvna pretraga kojom će se utvrditi je li broj Vaših bijelih krvnih stanica smanjen.

Druge vrlo česte nuspojave

One se mogu javiti u **više od 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Atriance:

- Promjene osjeta u šakama ili stopalima, slabost mišića očitovana otežanim ustajanjem sa stolca ili otežanim hodom (*periferna neuropatija*); smanjena osjetljivost na blagi dodir ili bol; abnormalan osjet u smislu žarenja ili peckanja, osjećaj da vam nešto "gmiže" po koži.

- Općeniti osjećaj slabosti i umora (prolazna slabokrvnost). U nekim slučajevima može biti potrebna transfuzija krvi.
 - Neuobičajeno stvaranje modrica ili sklonost krvarenju uzrokovana smanjenjem broja krvnih pločica u krvi koje sudjeluju u zgrušavanju. To može dovesti do obilnoga krvarenja iz relativno malih rana, poput male porezotine. U rijetkim slučajevima može doći i do težeg, obilnijeg krvarenja (hemoragije). O načinu na koji rizik od krvarenja možete svesti na najmanju moguću mjeru, porazgovarajte s Vašim liječnikom.
 - Omamljenost i pospanost; glavobolja; omaglica.
 - Nedostatak zraka, otežano ili forsirano disanje; kašalj.
 - Mučnina, povraćanje; proljev; zatvor.
 - Bol u mišićima.
 - Oticanje dijelova tijela uslijed nakupljanja abnormalnih količina tekućine (edem).
 - Visoka tjelesna temperatura (*vrućica*); umor, osjećaj slabosti/gubitka snage.
- Ako Vam ijedna od navedenih nuspojava stvara probleme, **obratite se liječniku**.

Česte nuspojave

One se mogu javiti u **do 1 na 10 osoba** liječenih lijekom Atriance:

- Jako, nekontrolirano grčenje mišića, često popraćeno nesvjesticom, koje može biti uzrokovano epileptičkim napadajem.
- Nespretnost i nekoordiniranost pokreta, što uključuje poremećaj ravnoteže, hoda, pokreta udova ili očiju, odnosno nerazgovijetnost govora.
- Nevoljno ritmično drhtanje jednoga ili više ekstremiteta (*tremori*).
- Slabost mišića (potencijalno povezana s *perifernom neuropatijom* – vidjeti gore), bol u zglobovima, križbolja; bol u šakama i stopalima, uključujući i osjećaj „bockanja“ i utrnulost.
- Sniženi krvni tlak.
- Gubitak na tjelesnoj težini i gubitak apetita (*anoreksija*); bolovi u trbuhu; upala usne šupljine, ranice u usnoj šupljini ili upala.
- Problemi pamćenja, osjećaj dezorijentiranosti; zamućenje vida; promijenjen osjet okusa ili njegov potpuni gubitak (*disgeuzija*).
- Nakupljanje tekućine oko pluća, što dovodi do bolova u prsnom košu i otežanoga disanja (*pleuralni izljev*), zviždanje u prsima.
- Povišenje razine bilirubina u krvi, što može prouzročiti žutilo kože i osjećaj bezvoljnosti (letargičnost).
- Porast razine jetrenih enzima u krvi.
- Porast razine kreatinina u krvi (kao znak bubrežnih tegoba, što može rezultirati rjeđim mokrenjem).
- Oslobođanje sadržaja tumorskih stanica (*sindrom razgradnje ili lize tumora*), što može dodatno opteretiti Vaš organizam. Početni simptomi uključuju mučninu i povraćanje, nedostatak zraka i nepravilni rad srca, zamućenje mokraćne, bezvoljnost i/ili tegobe sa zglobovima. Dođe li do navedenoga, najvjerojatnije će to biti pri primjeni prve doze lijeka. Vaš će liječnik poduzeti potrebne mjere opreza kako bi se rizik od pojave ovoga sindroma sveo na najmanju moguću mjeru.
- Niske razine nekih tvari u krvi:
 - niska razina kalcija, što može uzrokovati grčenje mišića, grčevite bolove u trbuhu ili grčeve
 - niska razina magnezija, što može uzrokovati slabost mišića, smetenost i trzajne kretnje, visoki krvni tlak, nepravilni rad srca i oslabljene reflekse, osobito ako je razina magnezija u krvi izrazito snižena.
 - niska razina kalija može uzrokovati osjećaj slabosti
 - niska razina glukoze može uzrokovati mučninu, znojenje, slabost, nesvjesticu, smetenost ili halucinacije.

Ako Vam ijedna od navedenih nuspojava stvara probleme, **obratite se liječniku**.

Rijetke nuspojave

One se mogu javiti u **do 1 na 1000 osoba** liječenih lijekom Atriance:

- Ozbiljna bolest koja razara skeletne mišiće, a karakterizirana je prisustvom mioglobina (razgradni produkt mišićnih stanica) u urinu (rabdomioliza), povećana razina kreatin fosfokinaze u krvi

Ako Vam ijedna od navedenih nuspojava stvara probleme, **obratite se liječniku.**

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

5. Kako čuvati Atriance

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon otvaranja bočice Atriance je stabilan do 8 sati pri temperaturi do 30°C.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Atriance sadrži

- Djelatna tvar je nelarabin. Jedan ml Atriance otopine za infuziju sadrži 5 mg nelarabina. Jedna bočica sadrži 250 mg nelarabina.
- Drugi sastojci su natrijev klorid, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid (pogledajte dio 2 „Atriance sadrži natrij“).

Kako Atriance izgleda i sadržaj pakiranja

Atriance otopina za infuziju je bistra, bezbojna otopina. Dostupna je u bočicama od prozirnoga stakla s gumenim čepom, dodatno učvršćenim aluminijskim prstenom sa zatvaračem.

Svaka bočica sadrži 50 ml.

Atriance je dostupan u pakiranju s 1 bočicom ili 6 bočica.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Njemačka

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG
Mondseestraße 11
4866 Unterach am Attersee
Austrija

FAREVA Unterach GmbH
Mondseestraße 11
Unterach am Attersee, 4866,
Austrija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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.
Hospitaaldreef 29,
NL-1315 RC Almere
Tel: +31 (0)36 5241600
info.sandoz-nl@sandoz.com

Eesti

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

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

Norge

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 København S
Danmark
Tlf: +45 6395 1000
info.norge@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.
Tel: +351 211 964 000

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

Italia

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

UPUTE O ČUVANJU I ODLAGANJU LIJEKA ATRIANCE

Čuvanje Atriance otopine za infuziju

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nakon otvaranja bočice, Atriance je stabilan do 8 sati pri temperaturi do 30°C.

Upute za rukovanje i odlaganje lijeka Atriance

Trebalo bi slijediti uobičajene postupke za ispravno rukovanje i odlaganje antitumorskih lijekova:

- Osoblje bi trebalo biti obučeno kako rukovati i prenositi lijek.
- Trudnice ne bi smjele rukovati ovim lijekom.
- Osobe koje rukuju ovim lijekom prilikom rukovanja/prijenosa trebale bi nositi zaštitnu odjeću uključujući masku, zaštitne naočale i rukavice.
- Sve predmete korištene tijekom primjene ili čišćenja, uključujući rukavice, treba odložiti u posebno odvojen otpad visokog rizika, namijenjen za spaljivanje. Sav tekući otpad od pripreme otopine nelarabina za infuziju se može isprati s velikom količinom vode.
- Pri slučajnom kontaktu s kožom ili očima kontaktna površina mora se odmah obilno isprati vodom.