

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Atriance 5 mg/ml innrennslislyf, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af lausn inniheldur 5 mg af nelarabíni.

Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af nelarabíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver ml af lausn inniheldur 1,770 mg (77 míkromól) af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Innrennslislyf, lausn.

Tær, litlaus lausn.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Nelarabín er ætlað til meðferðar hjá sjúklingum með brátt T-frumu-eitilkímfrumuhvítblæði (T-ALL) og T-frumu-eitilkímfrumukrabbamein (lymphoblastic lymphoma) (T-LBL), sem hafa ekki svarað meðferð eða hefur versnað aftur eftir a.m.k. tvær krabbameinslyfjameðferðir.

Þar sem um sjaldgæfa sjúkdóma er að ræða eru upplýsingar til stuðnings þessum ábendingum byggðar á takmörkuðum gögnum.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Nelarabín skal einungis gefið undir eftirliti læknis með reynslu af notkun frumuskemmandi lyfja.

#### Skammtar

Reglulegt eftirlit skal haft með blóðhag, þ.m.t. blóðflögum (sjá kafla 4.4 og 4.8).

#### Fullorðnir og unglingar (16 ára og eldri)

Ráðlagður skammtur af nelarabíni fyrir fullorðna og unglinga 16 ára og eldri er 1.500 mg/m<sup>2</sup> gefin í bláæð á tveimur klukkustundum á degi 1, 3 og 5 og endurtekið á 21 dags fresti.

#### Börn og unglingar (21 árs og yngri)

Ráðlagður skammtur af nelarabíni fyrir börn og unglinga (21 árs og yngri) er 650 mg/m<sup>2</sup> gefin í bláæð á einni klukkustund, daglega í 5 daga í röð, endurtekið á 21 dags fresti.

Í klínískum rannsóknum hafa bæði 650 mg/m<sup>2</sup> og 1.500 mg/m<sup>2</sup> skammtar verið notaðir fyrir sjúklinga

á aldrinum 16 til 21 árs. Virkni og öryggi voru svipuð fyrir báðar skammtastærðir. Læknirinn sem ákveður meðferðina ætti að íhuga hvaða skammtastærð hentar þegar sjúklingar á þessu aldursbili eru meðhöndlaðir.

Takmarkaðar klínískar lyfjafræðilegar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir sjúklinga yngri en 4 ára (sjá kafla 5.2).

#### Skammtaaðlögun

Hætta skal notkun nelarabíns við fyrstu merki um aukaverkanir á taugakerfi af stigi 2 eða hærra, á NCI-CTCAE-kvarða (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event). Ef um er að ræða annars konar eiturverkun, þ.m.t. eiturverkun á blóð, er möguleiki að seinka eftirfylgjandi skömmtum.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki hafa nægilega margir sjúklingar, 65 ára og eldri, fengið meðferð með nelarabíni til að hægt sé að segja til um hvort svörun þeirra sé frábrugðin svörun yngri sjúklinga (sjá kafla 4.4 og 5.2).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Nelarabín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Nelarabín og 9-β-D-arabínófúranósýlgúanín (ara-G) skiljast að hluta til út um nýru (sjá kafla 5.2). Ekki liggja fyrir nægileg gögn til að hægt sé að gefa ráðleggingar varðandi skammtaaðlögun hjá sjúklingum með kreatínínúthreinsun um nýru  $Cl_{cr}$  minni en 50 ml/mín. Þegar sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi eru meðhöndlaðir með nelarabíni skal fylgjast nákvæmlega með eiturverkunum.

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Nelarabín hefur ekki verið rannsakað hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Gæta skal varúðar við meðferð þessara sjúklinga.

#### Lyfjagjöf

Nelarabín er eingöngu ætlað til notkunar í bláæð og ekki má þynna það áður en það er gefið. Viðeigandi skammtur af nelarabíni skal færður yfir í pólývínýlklóríð (PVC)- eða etýlvínýlasetat (EVA)- innrennslisþoka eða glerílát og gefinn með innrennsli í bláæð á tveimur klukkustundum hjá fullorðnum sjúklingum eða á einni klukkustund hjá börnum.

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### **AUKAVERKANIR Á TAUGAKERFI**

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi við notkun nelarabíns. Þessar aukaverkanir hafa verið m.a. breytt andlegt ástand þ.m.t. verulegur svefndrungi, ringlun og dá, áhrif á miðtaugakerfi þ.m.t. krampar, ósamhæfðar hreyfingar og síflog, og úttaugakvilli þar með talið snertiskynsminnkun allt frá dofa og náladofa að skertri hreyfingu og lömun. Einnig hefur verið greint frá tilvikum er tengdust mergslíðurseyðingu og útlægum skyntaugakvilla sem svipar til Guillain-Barré-heilkennis (sjá kafla 4.8).

Eiturverkanir á taugar eru þær eiturverkanir sem takmarka skammtastærð nelarabíns. Þessar aukaverkanir hafa ekki alltaf gengið að fullu til baka, þegar meðferð með nelarabíni var hætt. Því er lögð áhersla á nákvæmt eftirlit með áhrifum á taugakerfi og hætta skal notkun nelarabíns við fyrstu merki um aukaverkanir á taugakerfi af stigi 2 eða hærra á NCI CTCAE-kvarða.

Sjúklingar sem hafa áður fengið eða fá samhliða lyfjameðferð í mænuvökva eða hafa áður fengið geislun á höfuðkúpu eða hrygg eru hugsanlega í meiri hættu gagnvart aukaverkunum á taugakerfi (sjá kafla 4.2 - skammtaaðlögun) og því er samhliða lyfjagjöf í mænuvökva og/eða geislun á höfuðkúpu

eða hrygg ekki ráðlögð.

Ónæmisáðgerð með lifandi bóluefni getur valdið sýkingu hjá ónæmisbældum einstaklingum. Ónæmisáðgerðir með lifandi bóluefni eru því ekki ráðlagðar.

Hvítkornafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi og daufkyrningafæð (þ.m.t. daufkyrningafæð með hita) hafa komið fram við meðferð með nelarabíni. Reglulegt eftirlit skal haft með blóðhag, þ.m.t. blóðflögum (sjá kafla 4.2 og 4.8).

Ráðlagt er að gefa sjúklingum sem fá nelarabín, vökva í bláæð samkvæmt hefðbundnum áðferðum til að hindra þvagsýrudreyra hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni. Íhuga ætti notkun allópúrínóls hjá sjúklingum sem eiga á hættu að fá þvagsýrudreyra.

### Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á nelarabíni tóku ekki þátt nægilega margir sjúklingar 65 ára og eldri, til að hægt sé að segja til um hvort svörum þeirra sé frábrugðin svörum yngri sjúklinga. Í rannsóknargreiningu virtist hækkandi aldur, einkum 65 ár og þar yfir, tengjast aukinni tíðni aukaverkana á taugakerfi.

### Krabbameinsvaldandi og stökkbreytandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum nelarabíns. Hins vegar er vitað að nelarabín hefur eituráhrif á erfðaeefni spendýrafrumna (sjá kafla 5.3).

### Natríumviðvörðun

Lyfið inniheldur 88,51 mg (3,85 mmól) af natríum í hverju hettuglasi (50 ml) sem jafngildir 4,4% af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Nelarabín og ara-G höfðu ekki marktæk hamlandi áhrif *in vitro* á virkni helstu cýtókróm-P450-ísóensímanna (CYP) í lifur, CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eða CYP3A4.

Ekki er mælt með samhliða gjöf nelarabíns og adenosíndeamínasahemla, s.s. pentóstatíns. Samhliða gjöf getur dregið úr virkni nelarabíns og/eða breytt aukaverkanamynstri hvors lyfs fyrir sig.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

### Getnaðarvarnir karla og kvenna

Bæði karlar og konur sem stunda kynlíf ættu að nota öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með nelarabíni stendur. Karlar sem eiga maka sem eru þunguðir eða geta orðið þunguðir eiga að nota smokka meðan á meðferð með nelarabíni stendur og í að minnsta kosti þrjá mánuði eftir að meðferð lýkur.

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun nelarabíns á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki þekkt en líklegt er að notkun á meðgöngu valdi afbrigðileika og vansköpun fósturs.

Nelarabín ætti ekki að nota á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með nelarabíni stendur skal upplýsa hana um hugsanlega hættu fyrir fóstrið.

## Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort nelarabín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Hætta á brjóstagjöf meðan á meðferð með Atriance stendur.

## Frjósemi

Áhrif nelarabíns á frjósemi hjá mönnum eru ekki þekkt. Með hliðsjón af lyfjafræðilegum áhrifum lyfsins eru óæskileg áhrif á frjósemi möguleg. Ef við á skal ræða við sjúklinga um áætlanir um barneignir.

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Atriance hefur mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla.

Sjúklingar í meðferð með nelarabíni eiga hugsanlega á hættu að finna fyrir svefndrunga meðan á meðferðinni stendur og í nokkra daga eftir að henni lýkur. Vara skal sjúklinga við því að svefndrungi geti haft áhrif á hæfni til krefjandi verkefna, svo sem aksturs.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Upplýsingar um aukaverkanir úr klínískum rannsóknum með notkun ráðlagðra skammta af nelarabíni hjá fullorðnum (1.500 mg/m<sup>2</sup>) og börnum (650 mg/m<sup>2</sup>) eru byggðar á gögnum annars vegar frá 103 fullorðnum sjúklingum og hins vegar 84 börnum. Algengustu aukaverkanirnar voru þreyta, meltingartruflanir, truflanir á blóðhag, öndunartruflanir, truflanir í taugakerfi (svefndrungi, úttaugakvillar [skynjun og hreyfingar], sundl, snertiskynsminnkun, náladofi, höfuðverkur) og hiti. Eiturverkanir á taugar eru þær eiturverkanir sem takmarka skammtastærð við meðferð með nelarabíni (sjá kafla 4.4).

#### Listi yfir aukaverkanir

Eftirfarandi hefðbundin skilgreining á tíðni hefur verið notuð: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

<b>Aukaverkanir</b>	<b>Fullorðnir (1.500 mg/m<sup>2</sup>) N=103</b>	<b>Börn (650 mg/m<sup>2</sup>) N=84</b>
<b>Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra</b>		
Sýkingar (þ.m.t. en þó ekki eingöngu; blóðsýking, bakteriudreyri, lungnabólga, sveppasýking)	Mjög algengar: 40 (39%)	Mjög algengar: 13 (15%)
<b>Æxli, góðkynja, illkynja og ótilgreind (einnig blöðrur og separ)</b>		
Æxlislýsuheilkenni (sjá einnig niðurstöður úr sérstökum meðferðaráætlunum og öðrum rannsóknum en lykilrannsóknum)	Algengar: 1 (1%)	Á ekki við

<b>Blóð og eitlar</b>		
Daufkyrningafæð með hita	Mjög algengar: 12 (12%)	Algengar: 1 (1%)
Daufkyrningafæð	Mjög algengar: 83 (81%)	Mjög algengar: 79 (94%)
Hvítkornafæð	Algengar: 3 (3%)	Mjög algengar: 32 (38%)
Blóðflagnafæð	Mjög algengar: 89 (86%)	Mjög algengar: 74 (88%)
Blóðleysi	Mjög algengar: 102 (99%)	Mjög algengar: 80 (95%)
<b>Efnaskipti og næring</b>		
Blóðsykurslækkun	Á ekki við	Algengar: 5 (6%)
Lækkun kalsíums í blóði	Algengar: 3 (3%)	Algengar: 7 (8%)
Lækkun magnesíums í blóði	Algengar: 4 (4%)	Algengar: 5 (6%)
Lækkun kalíums í blóði	Algengar: 4 (4%)	Mjög algengar: 9 (11%)
Lystarleysi	Algengar: 9 (9%)	Á ekki við
<b>Geðræn vandamál</b>		
Ruglástand	Algengar: 8 (8%)	Algengar: 2 (2%)
<b>Taugakerfi</b>		
Flog (þ.m.t. krampar, alflog, síflog)	Algengar: 1 (1%)	Algengar: 5 (6%)
Minnisleysi	Algengar: 3 (3%)	Á ekki við
Svefndrungi	Mjög algengar: 24 (23%)	Algengar: 6 (7%)
Úttaugatruflanir (skynjun og hreyfingar)	Mjög algengar: 22 (21%)	Mjög algengar: 10 (12%)
Skert snertiskyn	Mjög algengar: 18 (17%)	Algengar: 5 (6%)
Náladofi	Mjög algengar: 15 (15%)	Algengar: 3 (4%)
Hreyfiglöp	Algengar: 9 (9%)	Algengar: 2 (2%)
Jafnvægistruflanir	Algengar: 2 (2%)	Á ekki við
Skjálfti	Algengar: 5 (5%)	Algengar: 3 (4%)
Sundl	Mjög algengar: 22 (21%)	Á ekki við
Höfuðverkur	Mjög algengar: 15 (15%)	Mjög algengar: 14 (17%)
Brenglað bragðskyn	Algengar: 3 (3%)	Á ekki við
<b>Augu</b>		
Þokusýn	Algengar: 4 (4%)	Á ekki við
<b>Æðar</b>		
Lágbrýstingur	Algengar: 8 (8%)	Á ekki við
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>		
Fleiðrúvökvi	Algengar: 10 (10%)	Á ekki við
Önghljóð	Algengar: 5 (5%)	Á ekki við
Mæði	Mjög algengar: 21 (20%)	Á ekki við
Hósti	Mjög algengar: 26 (25%)	Á ekki við
<b>Meltingarfæri</b>		
Niðurgangur	Mjög algengar: 23 (22%)	Algengar: 2 (2%)
Munnbólga	Algengar: 8 (8%)	Algengar: 1 (1%)
Uppköst	Mjög algengar: 23 (22%)	Algengar: 8 (10%)
Kviðverkir	Algengar: 9 (9%)	Á ekki við
Hægðatregða	Mjög algengar: 22 (21%)	Algengar: 1 (1%)
Ógleði	Mjög algengar: 42 (41%)	Algengar: 2 (2%)

<b>Lifur og gall</b>		
Gallrauðadreyri	Algengar: 3 (3%)	Algengar: 8 (10%)
Hækkun transamínasa	Á ekki við	Mjög algengar: 10 (12%)
Hækkun aspartatamínótransferasa	Algengar: 6 (6%)	Á ekki við
<b>Stoðkerfi og bandvefur</b>		
Vöðvaslappleiki	Algengar: 8 (8%)	Á ekki við
Vöðvaverkir	Mjög algengar: 13 (13%)	Á ekki við
Liðverkir	Algengar: 9 (9%)	Algengar: 1 (1%)
Bakverkir	Algengar: 8 (8%)	Á ekki við
Verkir í útlimum	Algengar: 7 (7%)	Algengar: 2 (2%)
Rákvöðvalýsa, hækkun kreatínfosfókínasa í blóði (sjá „Upplýsingar eftir að lyfið kom á markað“)	Mjög sjaldgæfar: N/A	Mjög sjaldgæfar: N/A
<b>Nýru og þvagfæri</b>		
Hækkun kreatíníns í blóði	Algengar: 2 (2%)	Algengar: 5 (6%)
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>		
Bjúgur	Mjög algengar: 11 (11%)	Á ekki við
Óeðlilegt göngulag	Algengar: 6 (6%)	Á ekki við
Bjúgur í útlimum	Mjög algengar: 15 (15%)	Á ekki við
Hiti	Mjög algengar: 24 (23%)	Algengar: 2 (2%)
Verkir	Mjög algengar: 11 (11%)	Á ekki við
Þreyta	Mjög algengar: 51 (50%)	Algengar: 1 (1%)
Máttleysi	Mjög algengar: 18 (17%)	Algengar: 5 (6%)

### Lýsing á ákveðnum aukaverkunum

#### Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra

Ein viðbótartilkygning kom fram í fullorðna sjúklingahópnum, um fjölhreiðra hvítfrumuheilakvilla, greindan með vefjasýni.

Greint hefur verið frá tækifærissýkingum, stundum banvænum, hjá sjúklingum sem fá meðferð með nelarabíni.

#### Taugakerfi

Greint hefur verið frá tilvikum er tengdust eyðingu mergslíðurs og útlægum skyntaugakvilla er svipar til Guillain-Barré-heilkennis.

Tvö börn hafa fengið banvænar aukaverkanir á taugakerfi.

### Niðurstöður úr rannsóknum hjá NCI/sérstökum meðferðaráætlunum og I. stigs rannsóknum

Auk aukaverkana sem komið hafa fram í klínískum lykilrannsóknunum, eru einnig niðurstöður frá 875 sjúklingum úr rannsóknum hjá NCI/sérstökum meðferðaráætlunum (694 sjúklingar) og I. stigs rannsóknum (181 sjúklingur) á nelarabíni. Eftirtaldir aukaverkanir komu fram:

#### Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)

Æxlislýsuheilkenni – 7 tilvik (sjá kafla 4.2 og 4.4)

### Upplýsingar eftir að lyfið kom á markað

Greint hefur verið frá rákvöðvalýsu og hækkun kreatínfosfókínasa í blóði við notkun nelarabíns eftir að það kom á markað. Meðtaldir eru aukaverkanartilkygningar svo og alvarlegar aukaverkanir sem komið hafa fram í yfirstandandi rannsóknum.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Engin tilvik ofskömmunar hafa verið tilkynnt.

Nelarabín hefur verið gefið í klínískum rannsóknum í skömmtum allt að 75 mg/kg (u.þ.b. 2.250 mg/m<sup>2</sup>) á dag í 5 daga hjá barni, allt að 60 mg/kg (u.þ.b. 2.400 mg/m<sup>2</sup>) á dag í 5 daga hjá 5 fullorðnum sjúklingum og allt að 2.900 mg/m<sup>2</sup> hjá tveimur fullorðnum til viðbótar á dögum 1, 3 og 5.

### Einkenni

Líklegt er að ofskömmun nelarabíns myndi valda alvarlegum eiturverkunum á taugakerfi (hugsanlega m.a. lömun, dáí), mergbælingu og hugsanlega dauða. Við 2.200 mg/m<sup>2</sup> skammta sem gefnir voru á dögum 1, 3 og 5, á 21 dags fresti, fengu 2 sjúklingar verulegan aukinn 3. stigs skyntaugakvilla. Við MRI-greiningu á sjúklingunum tveimur komu fram niðurstöður er samræmdust því að mergslíðurseyðing ætti sér stað í háls hrygg.

### Meðferð

Mótefni gegn ofskömmun nelarabíns er ekki þekkt. Veita skal stuðningsmeðferð samkvæmt góðum klínískum venjum.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, púrínhlíðstæður, ATC-flokkur: L01B B 07

Nelarabín er forlyf deoxýgúanósínhlíðstæðunnar ara-G. Nelarabín verður fyrir hraðri afmetýlun yfir í ara-G, fyrir tilstilli adenósíndeaminasa (ADA) og síðan fosfórun innan frumu fyrir tilstilli deoxýgúanósínkínasa og deoxýcýtidínkínasa í 5'-einfosfatið. Einfosfatinu er síðan umbreytt í virka 5'-þrífosfatið, ara-GTP. Uppsöfnun ara-GTP í hvítblæðiskímfrumum stuðlar að innlimum ara-GTP í deoxýkjarnsýru (DNA) sem leiðir til hindrunar á DNA-myndun. Þetta veldur frumudauða. Aðrir verkunarmáttar gætu lagt eitthvað af mörkum í frumuskemmandi áhrifum nelarabíns. T-frumur eru næmari en B-frumur fyrir frumuskemmandi áhrifum nelarabíns *in vitro*.

### Verkun og niðurstöður

#### Klínísk rannsókn hjá fullorðnum á T-ALL og T-LBL sem hefur tekið sig upp að nýju eða ekki svarað meðferð

Í opinni rannsókn sem framkvæmd var af Cancer and Leukaemia Group B (CALGB) og Southwest Oncology Group, voru öryggi og verkun nelarabíns metin hjá 39 fullorðnum með brátt T-frumueitlímfrumuhvítblæði (T-ALL) eða T-frumueitlímfrumukrabbamein (LBL). Af þeim voru 28 með sjúkdóm sem hafði tekið sig upp að nýju, eða ekki svarað a.m.k. tveimur fyrri innleiðslumeðferðum og voru á aldrinum 16 til 65 ára (að meðaltali 34 ára). 1.500 mg/m<sup>2</sup>/dag af nelarabíni voru gefin í bláæð á tveimur klukkustundum á degi 1, 3 og 5 í meðferðarlotu sem var 21 dagar. Fimm af þeim 28 sjúklingum (18%) [95% CI: 6%—37%] sem fengu meðferð með nelarabíni náðu fullri svörum (kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ , engin önnur merki um sjúkdóm og



blóðhagur eðlilegur). Alls 6 sjúklingar (21%) [95% CI: 8%–41%] náðu fullri svörun með eða án blóðmeinafræðilegs bata. Tími að fullri svörun samkvæmt báðum skilgreiningum á svörun var 2,9 til 11,7 vikur. Tímalengd svörunar (samkvæmt báðum skilgreiningum á svörun (n=5) var á milli 15 og 195+ vikur. Miðgildi heildarlifunar var 20,6 vikur [95% CI: 10,4–36,4]. Lifun eftir eitt ár var 29% [95% CI: 12%–45%].

### Klínísk rannsókn hjá börnum á T-ALL og T-LBL sem hefur tekið sig upp að nýju eða ekki svarað meðferð

Í opinni fjölsetra rannsókn sem var framkvæmd af Childrens Oncology Group, var nelarabín gefið 151 sjúklingi  $\leq 21$  árs aldri, í bláæð á 1 klst. í 5 daga, 149 þeirra voru með T-frumueitilkímfrumuhvítblæði (T-ALL) eða T-frumueitilkímfrumukrabbamein (LBL) sem hafði tekið sig upp að nýju eða ekki svarað fyrri meðferð. Áttatíu og fjórir (84) sjúklingar, þar af höfðu 39 áður fengið tvær eða fleiri innleiðslumeðferðir og 31 fengið eina fyrri innleiðslumeðferð, voru meðhöndlaðir með 650 mg/m<sup>2</sup>/dag af nelarabíni sem gefið var í bláæð á 1 klst. daglega í 5 daga í röð og endurtekið á 21 dags fresti.

Af sjúklingunum 39 sem höfðu fengið tvær eða fleiri fyrri innleiðslumeðferðir náðu 5 (13%) [95% CI: 4%–27%] fullri svörun (kímfrumur í beinmerg  $\leq 5\%$ , engin önnur merki um sjúkdóm og blóðhagur eðlilegur) og 9 (23%) [95% CI: 11%–39%] náðu fullri svörun með eða án blóðmeinafræðilegs bata. Tímalengd svörunar samkvæmt báðum skilgreiningum á svörun var á milli 4,7 og 36,4 vikur og miðgildi heildarlifunar var 13,1 vika [95% CI: 8,7–17,4] og lifun eftir eitt ár var 14% [95% CI: 3%–26%].

Þrettán (42%) af þeim 31 sjúklingi sem hafði fengið eina fyrri innleiðslumeðferð náðu fullri heildarsvörun. Níu af þessum 31 sjúklingi svöruðu ekki fyrri innleiðslu (sjúklingar sem höfðu ekki svarað). Fjórir (44%) af sjúklingunum níu sem höfðu ekki svarað meðferð náðu fullkominni svörun við nelarabíni.

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

## **5.2 Lyfjahvörf**

Nelarabín er forlyf deoxýgúanósínhlíðstæðunnar ara-G. Nelarabín verður fyrir hraðri afmetýlun yfir í ara-G, fyrir tilstilli adenósíndeamínasa (ADA) og síðan fosfórun innan frumu fyrir tilstilli deoxýgúanósínkínasa og deoxýcýtidínkínasa í 5'-einfosfatið. Einfosfatinu er síðan umbreytt í virka 5'-þrífosfatið, ara-GTP. Uppsöfnun ara-GTP í hvítblæðiskímfrumum stuðlar að innlimum ara-GTP í deoxýkjarnsýru (DNA) sem leiðir til hindrunar á DNA-myndun. Þetta veldur frumudauða. Aðrir verkunarmátar gætu lagt eitthvað af mörkum í frumuskemmandi áhrifum nelarabíns. T-frumur eru næmari en B-frumur fyrir frumuskemmandi áhrifum nelarabíns *in vitro*.

Í víxlgreiningu á niðurstöðum úr fjórum I. stigs rannsóknum, voru lyfjahvörf nelarabíns og ara-G greind hjá sjúklingum yngri en 18 ára og fullorðnum sjúklingum með hvítblæði eða eitlakrabbamein sem ekki höfðu svarað fyrri meðferð.

### Frásög

#### Fullorðnir

C<sub>max</sub>-gildi fyrir ara-G í plasma komu almennt fram við lok innrennslis nelarabíns og voru almennt hærri en C<sub>max</sub>-gildi fyrir nelarabín, sem bendir til að umbreyting nelarabíns í ara-G sé hröð og umfangsmikil. Eftir innrennslis 1500 mg/m<sup>2</sup> af nelarabíni á 2 klst. hjá fullorðnum sjúklingum voru meðalgildi (%CV) nelarabíns í plasma, 13,9 míkrom (81%) fyrir C<sub>max</sub> og 13,5 míkrom.klst. (56%) fyrir AUC<sub>inf</sub>. Meðalgildi ara-G í plasma voru 115 míkrom (16%) fyrir C<sub>max</sub> og 571 míkrom.klst.

(30%) fyrir  $AUC_{inf}$ .

Innanfrumu- $C_{max}$  fyrir ara-GTP kom fram innan 3 til 25 klst. á degi 1. Meðalgildi (%CV) fyrir innanfrumu-ara-GTP, voru 95,6 mÍkróM (139%) fyrir  $C_{max}$  og 2214 mÍkróM.klst. (263%) fyrir AUC, við þennan skammt.

### Börn

Eftir innrennsli 400 eða 650 mg/m<sup>2</sup> af nelarabíni á einni klst. hjá 6 börnum, voru meðalgildi (%CV) nelarabíns í plasma, aðlöguð að 650 mg/m<sup>2</sup> skammti, 45,0 mÍkróM (40%) fyrir  $C_{max}$  og 38,0 mÍkróM.klst. (39%) fyrir  $AUC_{inf}$ . Meðalgildi ara-G í plasma voru 60,1 mÍkróM (17%) fyrir  $C_{max}$  og 212 mÍkróM.klst. (18%) fyrir  $AUC_{inf}$ .

### Dreifing

Nelarabín og ara-G dreifast verulega um líkamann samkvæmt sameinuðum niðurstöðum úr I. stigs rannsóknum á lyfjahvörfum með nelarabínskömmtum frá 104 til 2.900 mg/m<sup>2</sup>. Fyrir nelarabín sérstaklega voru meðalgildi (%CV)  $V_{ss}$  115 l/m<sup>2</sup> (159%) hjá fullorðnum og 89,4 l/m<sup>2</sup> (278%) hjá börnum. Meðalgildi  $V_{ss}/F$  fyrir ara-G voru 44,8 l/m<sup>2</sup> (32%) hjá fullorðnum og 32,1 l/m<sup>2</sup> (25%) hjá börnum.

Nelarabín og ara-G eru ekki að verulegu leyti bundin mannplasmapróteínum (innan við 25%) *in vitro* og bindingin er óháð þéttni nelarabíns eða ara-G allt að 600 mÍkróM.

Engin uppsöfnun nelarabíns eða ara-G kom fram í plasma, hvorki eftir daglega gjöf nelarabíns né gjöf á dögum 1, 3 og 5.

Hægt var að magngreina innanfrumuþéttni ara-GTP í hvítblæðiskímfrumum í langan tíma eftir gjöf nelarabíns. Innanfrumu-ara-GTP safnaðist upp við endurtekna gjöf nelarabíns. Við gjöf á dögum 1, 3 og 5 voru gildi fyrir  $C_{max}$  á degi 3 u.þ.b. 50% hærri en á degi 1 og gildi fyrir  $AUC_{(0-t)}$  u.þ.b. 30% hærri.

### Umbrot

Meginumbrotsleið nelarabíns er O-afmetýlun með adenósíndeamínasa til að mynda ara-G, sem er síðan vatnsrofið til að mynda gúanín. Að auki er eitthvað af nelarabíni vatnsrofið til að mynda metýlgúanín, sem er O-afmetýlað til að mynda gúanín. Gúanín er N-afamínað til að mynda xantín, sem er oxað áfram til myndunar á þvagsýru.

### Brotthvarf

Nelarabín og ara-G hverfa hratt úr plasma með helmingunartíma annars vegar um það bil 30 mínútur og hins vegar 3 klst. Sýnt var fram á þetta hjá sjúklingum, með hvítblæði eða eitlakkabamein sem ekki höfðu svarað meðferð, sem fengu 1.500 mg/m<sup>2</sup> af nelarabíni (fullorðnir) eða 650 mg/m<sup>2</sup> (börn).

Sameinaðar niðurstöður úr I. stigs rannsóknum á lyfjahvörfum með nelarabínskömmtum frá 104 til 2.900 mg/m<sup>2</sup> benda til að meðalgildi (%CV) úthreinsunar (Cl) nelarabíns sé 138 l/klst./m<sup>2</sup> (104%) hjá fullorðnum sjúklingum og 125 l/klst./m<sup>2</sup> (214%) hjá börnum, á degi 1 (n=65 fullorðnir sjúklingar, n=21 barn). Aætluð úthreinsun á ara-G (Cl/F) er svipuð hjá hópunum tveimur [9,5 l/klst./m<sup>2</sup> (35%) hjá fullorðnum sjúklingum og 10,8 l/klst./m<sup>2</sup> (36%) hjá börnum] á degi 1.

Nelarabín og ara-G eru að hluta skilin út um nýru. Hjá 28 fullorðnum sjúklingum, 24 klst. eftir innrennsli nelarabíns á degi 1, var meðalútskilnaður nelarabíns um nýru 5,3% af gefnum skammti og meðalútskilnaður ara-G 23,2% af gefnum skammti. Úthreinsun um nýru var að meðalatali 9,0 l/klst./m<sup>2</sup> (151%) fyrir nelarabín og 2,6 l/klst./m<sup>2</sup> (83%) fyrir ara-G hjá 21 fullorðnum sjúklingi.

Þar sem ara-GTP getur verið í langan tíma innan frumna var ekki hægt að áætla nákvæmlega helmingunartíma brotthvarfs þess.

## Börn

Takmarkaðar klínískar lyfjafræðilegar upplýsingar eru fyrirliggjandi fyrir sjúklinga yngri en 4 ára.

Sameinaðar niðurstöður I. stigs rannsókna á lyfjahvörfum með nelarabínskömmtum frá 104 til 2.900 mg/m<sup>2</sup> benda til að gildi fyrir úthreinsun, (Cl) og V<sub>ss</sub>, fyrir nelarabín og ara-G séu sambærileg hjá hópnum tveimur. Frekari gögn hvað varðar lyfjahvörf nelarabíns og ara-G hjá börnum er að finna í öðrum undirköflum.

## Kyn

Kyn hefur engin áhrif á lyfjahvörf nelarabíns eða ara-G, í plasma. Gildi fyrir C<sub>max</sub> og AUC<sub>(0-t)</sub> fyrir innanfrumu-ara-GTP við sömu skammta voru 2- til 3-sinnnum hærri að meðaltali hjá fullorðnum konum en fullorðnum körlum.

## Kynþáttur

Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á áhrifum kynþáttar á lyfjahvörf nelarabíns og ara-G. Í víxlgreiningu á rannsóknum á lyfjahvörfum/lyfhrifum virtist kynþáttur ekki hafa nein áhrif á lyfjahvörf nelarabíns, ara-G eða innanfrumu-ara-GTP.

## Skert nýrnastarfsemi

Ekki hafa verið gerðar sértækar rannsóknir á lyfjahvörfum nelarabíns og ara-G hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi eða í blóðskilun. Nelarabín er að litlu leyti skilið út um nýru (5 til 10% af gefnum skammti). Ara-G er skilið út um nýru í meira mæli (20 til 30% af gefnum nelarabínskammti). Fullorðnir og börn í klínískum rannsóknum voru flokkuð í 3 hópa eftir nýrnastarfsemi: eðlileg með CL<sub>cr</sub> yfir 80 ml/mín (n=56), væg skerðing með CL<sub>cr</sub> á milli 50 og 80 ml/mín (n=12), og miðlungi alvarleg með CL<sub>cr</sub> undir 50 ml/mín (n=2). Áætluð meðalúthreinsun (Cl/F) ara-G var u.þ.b. 7% lægri hjá sjúklingum með væga skerðingu á nýrnastarfsemi en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2). Engin gögn liggja fyrir varðandi ráðleggingar um skömmtun hjá sjúklingum með CL<sub>cr</sub> undir 50 ml/mín.

## Aldraðir

Aldur hefur engin áhrif á lyfjahvörf nelarabíns eða ara-G. Skert nýrnastarfsemi, sem er algengari hjá öldruðum, gæti dregið úr úthreinsun ara-G (sjá kafla 4.2).

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Aukaverkanir sem ekki komu fram í klínískum rannsóknum en sást hjá dýrum við skömmtun sem er svipuð meðferðarskömmtun og skipta hugsanlega máli við klíníska notkun, voru sem hér segir: Nelarabín olli breytingum á vefjum í miðtaugakerfi (frymisbólumyndun í hvíta hlutanum og hrörnun í heila, litla heila og mænu) hjá öpum eftir daglega meðferð með nelarabíni í 23 daga, við útsetningu sem er lægri en fæst við meðferð hjá mönnum. Nelarabín sýndi frumuskemmandi áhrif á einkjörnunga og stórátfrumur *in vitro*.

## Krabbameinsvaldandi áhrif

Ekki hafa verið gerðar prófanir á krabbameinsvaldandi áhrifum nelarabíns.

## Stökkbreytandi áhrif

Nelarabín olli stökkbreytingu í L5178Y/TK-eitilfrumum í músum, með og án virkjunar umbrota.

## Eiturverkanir á æxlun

Í samanburði við viðmiðunarlyf olli nelarabín aukinni tíðni vanskapana, frábrigða og breytinga hjá kanínufóstrum við gjöf skammta sem voru u.þ.b. 24% af skammti fyrir fullorðinn mann, miðað við mg/m<sup>2</sup>, á líffæramyndunarskeiði. Klofinn gómur kom fram hjá kanínum sem fengu skammt sem var u.þ.b. tvöfaldur skammtur fyrir fullorðinn mann, innstu tá á framfæti vantaði hjá kanínum við skammta u.þ.b. 79% af skammti fyrir fullorðinn mann, en vöntun á gallblöðru, auka lungnablöð, samtengd eða auka bringubein og seinkun á beinmyndun komu fram við alla skammta. Þyngdaraukning móður og þyngd fósturs minnkaði hjá kanínum sem fengu skammta sem voru u.þ.b. tvöfaldir skammtar fyrir fullorðinn mann.

## Frjósemi

Engar rannsóknir hafa verið gerðar hjá dýrum til að meta áhrif nelarabíns á frjósemi. Engar aukaverkanir hafa hins vegar komið fram í eistum eða eggjastökkum hjá öpum sem fengu nelarabín í bláæð í skömmtum allt að u.þ.b. 32% af skammti fyrir fullorðinn mann, miðað við mg/m<sup>2</sup>, í 30 daga í röð.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Natríumklóríð  
Vatn fyrir stungulyf  
Saltsýra (til að stilla pH)  
Natríumhýdroxíð (til að stilla pH)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Atriance er stöðugt í allt að 8 klst. við allt að 30°C, eftir að hettuglasið hefur verið opnað.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymsluskilyrði eftir að þakking lyfsins hefur verið rofin, sjá kafla 6.3.

### **6.5 Gerð fláts og innihald**

Hettuglös úr gleri (tegund I) með brómóbútýlgúmmítappa og innsigli úr áli með rauðu smelluloki.

Hvert hettuglas inniheldur 50 ml af lausn. Atriance fæst í þakningum með 1 hettuglasi eða 6 hettuglösum.

### **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Fylgja skal hefðbundnum starfsháttum við rétta meðhöndlun og förgun frumuskemmandi krabbameinslyfja, en þeir eru:

- Starfsfólk skal þjálfað í meðhöndlun og meðferð lyfsins.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við að meðhöndla/flytja lyfið skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur,

- hlífðarglæraugu og hanska.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merкта poka og brennt við háan hita. Öllum fljótandi úrgangi, sem til fellur þegar nelarabín innrennslislausn er útbúin, má skola niður með miklu vatni.
  - Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/403/001-002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 22. ágúst 2007  
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 16. júní 2017

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>

## VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UNÐANTEKNINGARTILVIK**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D 90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU  
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM  
UNDANTEKNINGARTILVIK**

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

<b>Lýsing</b>	<b>Tímamörk</b>
Markaðsleyfishafi skal árlega veita uppfærslur varðandi allar nýjar upplýsingar um öryggi og verkun lyfsins hjá sjúklingum með brátt T-frumueitilkímfrumuhvítblæði (T-ALL) eða T-frumueitilkímfrumukrabbamein (T-LBL) þar sem sjúkdómurinn hefur ekki svarað meðferð eða hefur tekið sig upp að nýju í kjölfar að minnsta kosti tveggja krabbameinslyfjameðferða.	Árlega



**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Atriance 5 mg/ml innrennslislyf, lausn  
nelarabin

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 5 mg af nelarabíni.

### 3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð. Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslislyf, lausn

6 x 50 ml hettuglös  
250 mg/50 ml  
1 x 50 ml hettuglas  
250 mg/50 ml

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

VARÚÐ: Frumuskemmandi lyf, sérstakar varúðarráðstafanir við meðhöndlun (sjá fylgiseðil).

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Stöðugt í allt að 8 klst. eftir að hettuglasið hefur verið opnað, við allt að 30°C.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á****11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/403/001  
EU/1/07/403/002

6 x 50 ml hettuglös  
1 x 50 ml hettuglas

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN****15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**LÍMMIÐI Á HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS**

Atriance 5 mg/ml innrennslislyf, lausn  
nelarabin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver ml inniheldur 5 mg af nelarabíni.

**3. HJÁLPAEFNI**

Hjálparefni: Natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Innrennslislyf, lausn

250 mg/50 ml

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
Til notkunar í bláæð

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Frumuskemmandi

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml hettuglös

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml hettuglas

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEÐILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

### Atriance 5 mg/ml innrennslislyf, lausn

nelarabín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Atriance og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Atriance
3. Hvernig Atriance er gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Atriance
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

#### 1. Upplýsingar um Atriance og við hverju það er notað

Atriance inniheldur nelarabín sem tilheyrir flokki lyfja sem kallast *æxlishefjandi lyf*, sem notuð eru við lyfjameðferð til að drepa ákveðnar tegundir af krabbameinsfrumum.

##### Atriance er notað við meðferð á sjúklingum með:

- tegund hvítblæðis, sem nefnist brátt T-frumu-eitilkímfrumuhvítblæði (T ALL). Hvítblæði veldur óeðlilegri aukningu á fjölda hvíttra blóðkorna. Þessi óeðlilegi fjöldi hvíttra blóðkorna getur komið fram í blóðinu og öðrum hlutum líkamans. Tegund hvítblæðis tengist tegund þeirra hvítu blóðkorna sem helst um ræðir. Í þessu tilviki nefnast frumurnar eitilkímfrumur.
- tegund eitilfrumukrabbameins, sem nefnist T-frumu-eitilkímfrumukrabbamein (T LBL). Þetta eitilfrumukrabbamein orsakast af fjölda eitilkímfrumna, ákveðinni tegund hvíttra blóðkorna.

Ræddu við lækninn ef þú hefur spurningar varðandi sjúkdóminn.

#### 2. Áður en þér er gefið Atriance

##### Þú (eða barnið þitt, ef það er í meðferð) mátt ekki fá Atriance

- ef þú (eða barnið þitt, ef það er í meðferð) ert með ofnæmi fyrir nelarabíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

##### Varnaðarorð og varúðarreglur

Greint hefur verið frá alvarlegum aukaverkunum á taugakerfi við notkun Atriance. Einkenni geta verið andleg (t.d. þreyta) eða líkamleg (t.d. krampar, dofatilfinning eða náladofi, máttleysi og lömun).

**Læknirinn mun reglulega athuga með þessi einkenni meðan á meðferðinni stendur (sjá einnig kafla 4 „Hugsanlegar aukaverkanir“).**



Læknirinn þarf einnig að vita ef eitthvað af eftirfarandi atriðum á við áður en þú færð lyfið:

- **ef þú (eða barnið þitt, ef það er í meðferð) ert með nýrna- eða lifrарvandanál.** Hugsanlega þarf að aðlaga skammtinn af Atriance.
- **ef þú (eða barnið þitt, ef það er í meðferð) hefur nýlega verið, eða ætlar í bólusetningu með lifandi bóluefni (t.d. mænuveiki, hlaupabólu, taugaveiki).**
- **ef þú (eða barnið þitt, ef það er í meðferð) ert með vandamál í tengslum við blóðið (til dæmis blóðleysi).**

### **Blóðrannsóknir meðan á meðferðinni stendur**

Læknirinn á að gera blóðrannsóknir reglulega meðan á meðferðinni stendur til að rannsaka vandamál tengd blóði sem hafa tengst notkun Atriance.

### **Aldraðir**

Ef þú ert aldraður einstaklingur getur verið að þú sért viðkvæmari fyrir aukaverkunum á taugakerfið (sjá lista fyrir framan í kaflanum „Varnaðarorð og varúðarreglur“). Læknirinn athugar reglulega hvort þú sért með þessi einkenni meðan á meðferðinni stendur.

### **Láttu lækninn vita ef eitthvað af þessum atriðum á við um þig.**

### **Notkun annarra lyfja samhliða Atriance**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um náttúruylf og lyf sem fengin eru án lyfseðils.

Munið að láta lækninn vita ef byrjað er að taka önnur lyf meðan á meðferð með Atriance stendur.

### **Meðganga, brjóstagið og frjósemi**

Ekki er mælt með notkun Atriance á meðgöngu. Það getur skaðað barn ef það er getið fyrir, meðan á meðferð stendur eða stuttu eftir að henni lýkur. Ræddu við lækninn hvaða getnaðarvarnir henta best. Reyndu ekki að eignast barn fyrr en læknirinn hefur sagt þér að það sé öruggt.

Karlar sem hugsanlega vilja eignast barn ættu að ráðfæra sig við lækninn varðandi skipulagningu og meðferð. Ef þungun verður meðan á meðferð með Atriance stendur skaltu láta lækninn tafarlaust vita.

Ekki er vitað hvort Atriance skilst út í brjóstamjólk. Hætta verður brjóstagið á meðan verið er að taka Atriance. Leitið ráða hjá læknum áður en lyf eru notuð.

### **Akstur og notkun véla**

Fólk getur fundið fyrir svefnhöfuga eða syfju við notkun Atriance, bæði meðan á meðferð stendur og í nokkra daga á eftir. Ef þú finnur fyrir þreytu eða slappleika, ekki aka eða nota verkfæri eða vélar.

### **Atriance inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur 88,51 mg (3,85 mmól) af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi (50 ml). Þetta jafngildir 4,4% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum fyrir fullorðna.

## **3. Hvernig Atriance er gefið**

Skammturinn af Atriance sem þú færð byggist á:

- **yfirborðsflatarmáli líkama þíns/barnsins þíns (ef það er í meðferð)** (sem læknirinn reiknar út, út frá hæð þinni og þyngd).
- **niðurstöðum úr blóðrannsóknum** sem gerðar eru áður en meðferð hefst

### **Fullorðnir og unglíngar (16 ára og eldri)**

Venjulegur skammtur er 1.500 mg/m<sup>2</sup> af yfirborðsflatarmáli líkamans á dag.

Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér skammtinn af Atriance sem innrennsli (dreypi). Því er yfirleitt dreypit í handlegg þinn á um 2 klukkustundum.

**Þú færð innrennsli (dreypi) einu sinni á dag á dögum 1, 3 og 5 í meðferðinni.** Þetta mynstur við lyfjagjöfina er yfirleitt endurtekið á þriggja vikna fresti. Þessi meðferð gæti breyst í samræmi við niðurstöður úr reglulegum blóðþrúfum hjá þér. Læknirinn mun ákveða hversu margar meðferðalotur eru nauðsynlegar.

#### **Börn og unglíngar (21 árs og yngri)**

Ráðlagður skammtur er 650 mg/m<sup>2</sup> af yfirborðsflatarmáli líkamans á dag.

**Læknir eða hjúkrunarfræðingur** mun gefa þér/barninu þínu (ef það er í meðferð) viðeigandi skammt af Atriance sem innrennsli (dreypi). Því er yfirleitt dreypt í handlegginn á um 1 klukkustund.

**Þú/barnið þitt (ef það er í meðferð) færð innrennsli (dreypi) einu sinni á dag í 5 daga.** Þetta mynstur við lyfjagjöfina er yfirleitt endurtekið á þriggja vikna fresti. Þessi meðferð gæti breyst í samræmi við niðurstöður úr reglulegum blóðþrúfum. Læknirinn mun ákveða hversu margar meðferðalotur eru nauðsynlegar.

#### **Meðferð með Atriance hætt**

Læknirinn ákveður hvenær hætta skal meðferðinni.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Meirihluti aukaverkana sem greint hefur verið frá við notkun Atriance hefur komið fram hjá fullorðnum, börnum og unglíngum. Sumar aukaverkanirnar voru oftast tilkynntar hjá fullorðnum sjúklingum. Ástæðan fyrir þessu er ekki þekkt.

Ræddu við lækninn ef eitthvað veldur þér áhyggjum.

#### **Alvarlegustu aukaverkanirnar**

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Atriance.

- **Einkenni sýkinga.** Atriance gæti fækkað hvítum blóðkornum og dregið úr viðnámi gegn sýkingum (þ.m.t. lungnabólgu). Þetta gæti jafnvel verið lífshættulegt. Einkenni sýkinga eru m.a.:

- hiti
- almennt ástand þitt versnar alvarlega
- staðbundin einkenni svo sem særindi í hálsi, særindi í munni eða vandamál í þvægfærum (t.d. sviðatilfinning við þvæglát, sem gæti verið þvægfærasýking)

**Látið lækninn strax vita** ef einhver þessara einkenna koma fram. Tekin verður blóðþrúfa til að kanna hugsanlega fækkun hvítra blóðkorna.

#### **Aðrar mjög algengar aukaverkanir**

Geta komið fyrir hjá **fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Atriance.

- Breytt skynjun í höndum eða fótum, vöðvaslappleiki sem lýsir sér í erfiðleikum við að standa upp úr stól eða erfiðleikum við að ganga (*útlægur taugakvilli*); minnkað næmi gagnvart léttri snertingu eða sársauka; óeðlilegar skynjanir svo sem sviði og stungur eða eins og eitthvað skríði á húðinni.
- Almennur slappleiki og þreyta (*tímabundið blóðleysi*). Í sumum tilvikum gætir þú þurft á blóðgjöf að halda.
- Óeðlilegt mar eða blæðingar, sem orsakast af fækkun frumna sem valda blóðstorknun. Þetta getur valdið alvarlegum blæðingum úr tiltölulega litlum sárum, svo sem litlum skurði. Í mjög sjaldgæfum tilvikum veldur þetta mjög alvarlegum *blæðingum*. Fáid leiðbeiningar hjá lækninum

- hvernig á að lágmarka hættu á blæðingum.
  - Svefnhöfgi og syfja; höfuðverkur; sundl.
  - Mæði, erfiðleikar og álag við öndun; hósti.
  - Vanlíðan í maga (*ógleði*); uppköst; niðurgangur; hægðatregða.
  - Vöðvaverkir.
  - Þroti í hlutum líkamans vegna óeðlilegrar vökvauppsöfnunar (*bjúgur*).
  - Hár líkamshiti (*sóttíti*); þreyta; máttleysi/þróttleysi.
- Látíð lækninn vita** ef eitthvað af þessu veldur vandræðum.

### Algengar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum** sem fá meðferð með Atriance:

- Miklir, stjórnlausir vöðvasamdrættir, oft ásamt meðvitundarleysi, sem gætu orsakast af flogakasti (*krampar*).
- Klaufska og skortur á samhæfingu sem hefur áhrif á jafnvægi, göngu, hreyfingu útlima og augna eða mál.
- Ósjálfráðar taktfastar hreyfingar í einum eða fleiri útlimum (*skjálfti*).
- Vöðvaslappleiki (mögulega í tengslum við *útlægan taugakvilla* - sjá hér fyrir ofan), liðverkir, bakverkir; verkir í höndum og fótum þ.m.t. náladofi og doði.
- Lækkaður blóðþrýstingur.
- Þyngdartap og lystarleysi; magaverkir; særindi í munni, sár eða bólga í munni.
- Minnistap, skortur á áttun; sjóntruflanir; breytt eða minnkað bragðskyn.
- Vökvasöfnun í kringum lungu sem veldur brjóstverkjum og öndunarörðugleikum (*fleiðruvökvi*); blísturshljóð við öndun.
- Aukið magn gallrauða í blóðinu, sem getur valdið gulum húðlit og svefnhöfga.
- Hækkuð blóðþéttni lifrarendsima.
- Hækkuð þéttni kreatínins í blóði (merki um nýrnnavandamál, sem gætu dregið úr tíðni þvagláta).
- Losun á innihaldi æxlisfrumna (*æxlislýsuheilkenni*), sem getur valdið auknu álagi á líkamann. Einkenni í upphafi eru m.a. ógleði og uppköst, mæði, óreglulegur hjartsláttur, skýjað þvag, svefnhöfgi og/eða óþægindi í liðum. Ef þetta kemur fram, er líklegast að það gerist við fyrsta skammtinn. Læknirinn mun gera viðeigandi varúðarráðstafanir til að lágmarka hættuna á þessu.
- Lækkuð blóðþéttni sumra efna:
  - lág kalsíumþéttni, sem getur valdið vöðvkrömpum, kviðverkjum eða krömpum
  - lág magnesíumþéttni, sem getur valdið vöðvaslappleika, rugli, kippum (jerky movements), háum blóðþrýstingi, óreglulegum hjartslætti og minnkuðum viðbrögðum við verulega lækkaða magnesíumþéttni.
  - lág kalíumþéttni sem getur valdið slappleika
  - lág þéttni glúkósa, sem getur valdið ógleði, svitamyndun, máttleysi, yfirliði, rugli eða ofskynjunum.

**Látíð lækninn vita** ef eitthvað af þessu veldur vandræðum.

### Mjög sjaldgæfar aukaverkanir

Geta komið fyrir hjá **allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum** sem fá meðferð með Atriance

- Alvarlegur sjúkdómur sem eyðileggur beinagrindarvöðva, sem einkennist af mýóglóbíní (niðurbrotsefni úr vöðvafrumum) í þvagi (*rákvöðvalýsa*), hækkunum á kreatínfosfókínasa í blóði.

**Látíð lækninn vita** ef eitthvað af þessu veldur vandræðum.

### Tilkynning aukaverkana

Látíð lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Atriance

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Atriance er stöðugt í allt að 8 klst. við allt að 30°C, eftir að hettuglasið hefur verið opnað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Atriance inniheldur

- Virka innihaldsefnið er nelarabín. Hver ml af Atriance innrennislislyfi, lausn inniheldur 5 mg af nelarabíni. Hvert hettuglas inniheldur 250 mg af nelarabíni.
- Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð, vatn fyrir stungulyf, saltsýra, natríumhýdroxíð (sjá kafla 2 „Atriance inniheldur natríum“).

### Lýsing á útliti Atriance og pakkningastærðir

Atriance innrennislislyf er tær, litlaus lausn. Það er í glærum hettuglösum úr gleri með gúmmítappa og innsigli úr áli.

Hvert hettuglas inniheldur 50 ml.

Atriance fæst í pakkningum með 1 hettuglasi eða 6 hettuglösum.

### Markaðsleyfishafi

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

### Framleiðandi

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D 90429 Nürnberg  
Þýskaland

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**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](mailto:office.cz@sandoz.com)

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**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](mailto: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](mailto: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](mailto:info.norge@sandoz.com)

**Österreich**

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

**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](mailto:regaff.italy@sandoz.com)

**Κύπρος**

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

**Polska**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Sandoz d.d. Latvija 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

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í**

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

## **LEIÐBEININGAR UM HVERNIG Á AÐ GEYMA OG FARGA ATRIANCE**

### **Hvernig á að geyma Atriance innrennslislyf, lausn**

Lyfið þarfnast engra sérstakra geymsluskilyrða.

Atriance er stöðugt í allt að 8 klst. við allt að 30°C, eftir að hettuglasið hefur verið opnað.

### **Leiðbeiningar um meðhöndlun og förgun Atriance**

Fylgja skal hefðbundnum starfsháttum við rétta meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja, en þeir eru:

- Starfsfólk skal þjálfað í meðhöndlun og meðferð lyfsins.
- Barnshafandi konur eiga ekki að vinna með lyfið.
- Starfsfólk sem vinnur við að meðhöndla/flytja lyfið skal klæðast hlífðarfötum, bera grímur, hlífðargleraugu og hanska.
- Allt sem notað er við gjöf lyfsins eða hreinsun, þar á meðal hanskar, skal sett í sérstaklega merкта poka og brennt við háan hita. Öllum fljótandi úrgangi, sem til fellur þegar nelarabín innrennslislausn er útbúin, má skola niður með miklu vatni.
- Komist lyfið fyrir slysi í snertingu við húð eða augu skal strax skola það burt með miklu vatni.