

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml oppløsning inneholder 5 mg nelarabin.

Hvert hetteglass inneholder 250 mg nelarabin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hver ml oppløsning inneholder 1,770 mg (77 mikromol) natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Nelarabin er indisert for behandling av pasienter med akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) og T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL) hos pasienter som ikke har respondert på, eller har hatt tilbakefall etter behandling med minst to kjemoterapiregimer.

På grunn av et lite antall pasienter med slik sykdom, er informasjonen for å støtte disse indikasjonene basert på begrenset mengde data.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Nelarabin må administreres under tilsyn av lege med erfaring fra bruk av cytotoksiske midler.

Dosering

Komplette blodtelling, inkludert telling av blodplater, må utføres regelmessig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Anbefalt dose av nelarabin til voksne og ungdom fra 16 år og eldre er 1500 mg/m² administrert intravenøst over to timer på dag 1, 3 og 5, gjentatt hver 21. dag.

Barn og ungdom (21 år og yngre)

Anbefalt dose av nelarabin til barn og ungdom (21 år og yngre) er 650 mg/m² administrert intravenøst over én time daglig i 5 påfølgende dager, gjentatt hver 21. dag.

I kliniske studier har det blitt brukt både 650 mg/m² og 1500 mg/m² til pasienter i aldersgruppen 16 til

21 år. Effekt og sikkerhet var omtrent den samme for begge regimene. Den forskrivende lege må vurdere hvilket regime som passer best når pasienter i denne aldersgruppen behandles.

Det er begrenset med kliniske farmakologidata for pasienter under fire år (se pkt. 5.2).

Dosejustering

Nelarabin må seponeres ved første tegn på nevrologisk hendelse av grad 2 eller høyere i henhold til "National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event" (NCI CTCAE). Utsettelse av neste dose er et alternativ ved annen toksisitet, inkludert hematologisk toksisitet.

Spesielle populasjoner

Eldre

Et utilstrekkelig antall pasienter over 65 år har blitt behandlet med nelarabin for å avgjøre om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Nelarabin har ikke blitt studert hos personer med nedsatt nyrefunksjon. Nelarabin og 9- β -D-arabinofuranosylguanin (ara-G) blir delvis utskilt renalt (se pkt. 5.2). Det finnes ikke nok data til å understøtte anbefalinger for dosejustering hos pasienter med renal kreatininclearance på Cl_{cr} mindre enn 50 ml/min. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon må overvåkes nøye for toksisiteter under behandling med nelarabin.

Nedsatt leverfunksjon

Nelarabin er ikke studert hos pasienter med nedsatt leverfunksjon. Disse pasientene må behandles med forsiktighet.

Administrasjonsmåte

Nelarabin er kun til intravenøs bruk og må ikke fortynnes før administrering. Dosen av nelarabin må overføres til infusjonsposer av polyvinylklorid (PVC) eller etylvinylacetat (EVA) eller til glassbeholdere og administreres intravenøst som en to-timers infusjon hos voksne pasienter og som en én-timers infusjon hos pediatriske pasienter.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

NEVROLOGISKE BIVIRKNINGER

Alvorlige nevrologiske bivirkninger har blitt rapportert ved bruk av nelarabin. Blant disse bivirkningene er endret mental status, blant annet alvorlig somnolens, forvirring og koma, effekter på sentralnervesystemet inkludert kramper, ataksi og status epilepticus, og perifer nevropati inkludert hypestesi som spenner fra nummenhet og parestesi til motorisk svakhet og paralyse. Det har også vært rapportert bivirkninger knyttet til demyelinisering, og oppadstigende perifere nevropatier som kan ligne på Guillain-Barré syndrom (se pkt. 4.8).

Nevrotoksisitet er den dosebegrensende toksisiteten av nelarabin. Full rekonvalesens fra disse bivirkningene har ikke alltid inntruffet ved seponering av nelarabin. Derfor anbefales det sterkt å nøye overvåke nevrologiske bivirkninger, og nelarabin må seponeres ved første tegn på nevrologiske bivirkninger av NCI CTCAE-grad 2 eller høyere.

Pasienter som er behandlet tidligere eller samtidig med intratekal kjemoterapi eller tidligere med kraniospinal stråling har potensielt økt risiko for nevrologiske bivirkninger (se pkt. 4.2 - dosejustering), og derfor anbefales ikke samtidig behandling med intratekal terapi og/eller kraniospinal stråling.

Immunisering ved bruk av levende vaksiner kan forårsake infeksjon hos immunsupprimerte verter.

Derfor er ikke immunisering med levende vaksine anbefalt.

Leukopeni, trombocytopeni, anemi og nøytropeni (inkludert febril nøytropeni) har vært forbundet med nelarabinbehandling. Komplette blodtelling, inkludert telling av blodplater, må utføres regelmessig (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales at pasienter som får nelarabin blir hydrert intravenøst i samsvar med standard medisinsk praksis for behandling av hyperuremi hos pasienter med risiko for tumorlysesyndrom. For pasienter med risiko for hyperuremi, bør bruk av allopurinol vurderes.

Eldre

Kliniske studier av nelarabin inkluderte ikke et stort nok antall pasienter over 65 år til å bestemme om de responderer annerledes enn yngre pasienter. I en undersøkende analyse ble det vist at økende alder, spesielt 65 år og eldre, kunne være forbundet med økt forekomst av nevrologiske bivirkninger.

Karsinogenitet og mutagenitet

Karsinogenitetstesting av nelarabin har ikke blitt utført. Det er allikevel kjent at nelarabin er genotoksisk for mammalske celler (se pkt. 5.3).

Advarsel om natrium

Dette legemidlet inneholder 88,51 mg (3,85 mmol) natrium per hetteglass (50 ml). Dette tilsvarer 4,4 % av WHO's anbefalte maksimale inntak av natrium på 2 g for en voksen person.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Nelarabin og ara-G hemmet ikke signifikant aktiviteten til de viktigste hepatiske cytokrom P450 (CYP) isoenzymene CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administrering av nelarabin i kombinasjon med adenosindeaminasehemmere, som pentostatin, er ikke anbefalt. Samtidig administrering kan redusere effekten av nelarabin og/eller endre bivirkningsprofilen til én eller begge virkestoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Både seksuelt aktive menn og kvinner må bruke effektiv prevensjon under behandling med nelarabin. Menn med partnere som er gravide eller som kan bli gravide skal bruke kondom som prevensjonsmiddel under behandling med nelarabin, og i minst tre måneder etter seponering av behandling.

Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av nelarabin hos gravide kvinner.

Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Den potensielle risikoen for mennesker er ukjent, men det er sannsynlig at eksponering under graviditet vil føre til avvik og misdannelser hos fosteret.

Nelarabin skal ikke brukes under graviditet hvis ikke strengt nødvendig. Hvis en pasient blir gravid under behandling med nelarabin, skal det informeres om den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om nelarabin/metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Amming skal opphøre ved behandling med Atriance.

Fertilitet

Effekten av nelarabin på fertilitet hos mennesker er ukjent. Basert på den farmakologiske virkningen av forbindelsen, er uønskede effekter på fertilitet mulig. Familieplanlegging bør diskuteres med pasienten hvis dette er aktuelt.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Atriance har stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Pasienter som behandles med nelarabin har en potensiell risiko for å lide av somnolens under og i flere dager etter behandling. Pasientene må advares om at somnolens kan påvirke utførelsen av oppgaver som krever høy oppmerksomhet, som for eksempel kjøring.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av bivirkningsprofilen

Sikkerhetsprofilen fra pivotale kliniske studier av de anbefalte dosene av nelarabin hos voksne (1500 mg/m²) er basert på data fra 103 voksne. For barn (650 mg/m²) er sikkerhetsprofilen basert på data fra 84 pediatrike pasienter. De hyppigst forekommende bivirkningene var trøtthet (fatigue), gastrointestinale, hematologiske, respiratoriske og nevrologiske bivirkninger (sommolens, perifere nevrologiske sykdommer [sensoriske og motoriske], svimmelhet, hypestesi, parestesi, hodepine) og feber. Nevrotoksisitet er den dosebegrensende toksisiteten forbundet med nelarabinbehandling (se pkt. 4.4).

Oversikt over bivirkninger i tabellform

Følgende terminologi er brukt til klassifisering av frekvens: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data)

Bivirkning(er)	Voksne (1500 mg/m²) N = 103	Barn (650 mg/m²) N = 84
Infeksiøse og parasittære sykdommer		
Infeksjon (inkludert men ikke begrenset til; sepsis, bakteriemi, pneumoni, soppinfeksjon)	Svært vanlige: 40 (39 %)	Svært vanlige: 13 (15 %)
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)		
Tumorlysesyndrom (se også resultater fra "compassionate use"-programmet og ikke-pivotale studier)	Vanlige: 1 (1 %)	N/A

Sykdommer i blod og lymfatiske organer		
Febril nøyтроpeni	Svært vanlige: 12 (12 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Nøyтроpeni	Svært vanlige: 83 (81 %)	Svært vanlige: 79 (94 %)
Leukopeni	Vanlige: 3 (3 %)	Svært vanlige: 32 (38 %)
Trombocytopeni	Svært vanlige: 89 (86 %)	Svært vanlige: 74 (88 %)
Anemi	Svært vanlige: 102 (99 %)	Svært vanlige: 80 (95 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer		
Hypoglykemi	N/A	Vanlige: 5 (6 %)
Hypokalsemi	Vanlige: 3 (3 %)	Vanlige: 7 (8 %)
Hypomagnesemi	Vanlige: 4 (4 %)	Vanlige: 5 (6 %)
Hypokalemi	Vanlige: 4 (4 %)	Svært vanlige: 9 (11 %)
Anoreksi	Vanlige: 9 (9 %)	N/A
Psykiatriske lidelser		
Forvirringstilstand	Vanlige: 8 (8 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Nevrologiske sykdommer		
Anfall (inkludert kramper, grand mal-kramper, status epilepticus)	Vanlige: 1 (1 %)	Vanlige: 5 (6 %)
Amnesi	Vanlige: 3 (3 %)	N/A
Somnolens	Svært vanlige: 24 (23 %)	Vanlige: 6 (7 %)
Perifere nevrologiske sykdommer (sensoriske og motoriske)	Svært vanlige: 22 (21 %)	Svært vanlige: 10 (12 %)
Hypestesi	Svært vanlige: 18 (17 %)	Vanlige: 5 (6 %)
Parestesi	Svært vanlige: 15 (15 %)	Vanlige: 3 (4 %)
Ataksi	Vanlige: 9 (9 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Balanseforstyrrelser	Vanlige: 2 (2 %)	N/A
Tremor	Vanlige: 5 (5 %)	Vanlige: 3 (4 %)
Svimmelhet	Svært vanlige: 22 (21 %)	N/A
Hodepine	Svært vanlige: 15 (15 %)	Svært vanlige: 14 (17 %)
Dysgeusi	Vanlige: 3 (3 %)	N/A
Øyesykdommer		
Sløret syn	Vanlige: 4 (4 %)	N/A
Karsykdommer		
Hypotensjon	Vanlige: 8 (8 %)	N/A

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum		
Pleural effusjon	Vanlige: 10 (10 %)	N/A
Pipende pust	Vanlige: 5 (5 %)	N/A
Dyspné	Svært vanlige: 21 (20 %)	N/A
Hoste	Svært vanlige: 26 (25 %)	N/A
Gastrointestinale sykdommer		
Diaré	Svært vanlige: 23 (22 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Stomatitt	Vanlige: 8 (8%)	Vanlige: 1 (1 %)
Oppkast	Svært vanlige: 23 (22 %)	Vanlige: 8 (10 %)
Abdominale smerter	Vanlige: 9 (9 %)	N/A
Obstipasjon	Svært vanlige: 22 (21 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Kvalme	Svært vanlige: 42 (41 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Sykdommer i lever og galleveier		
Hyperbilirubinemi	Vanlige: 3 (3 %)	Vanlige: 8 (10 %)
Økte transaminaser	N/A	Svært vanlige: 10 (12 %)
Økt aspartat-aminotransferase	Vanlige: 6 (6 %)	N/A
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		
Muskelsvakhet	Vanlige: 8 (8 %)	N/A
Myalgi	Svært vanlige: 13 (13 %)	N/A
Leddsmerter	Vanlige: 9 (9 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Ryggsmerter	Vanlige: 8 (8 %)	N/A
Smerte i ekstremiteter	Vanlige: 7 (7 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Rabdomyolyse, økt kreatinfosfokinase i blod (se data etter markedsføring)	Sjeldne: N/A	Sjeldne: N/A
Sykdommer i nyre og urinveier		
Økt blodkreatinin	Vanlige: 2 (2 %)	Vanlige: 5 (6 %)

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet		
Ødem	Svært vanlige: 11 (11 %)	N/A
Unormal gange	Vanlige: 6 (6 %)	N/A
Perifert ødem	Svært vanlige: 15 (15 %)	N/A
Feber	Svært vanlige: 24 (23 %)	Vanlige: 2 (2 %)
Smerte	Svært vanlige: 11 (11 %)	N/A
Trøtthet (fatigue)	Svært vanlige: 51 (50 %)	Vanlige: 1 (1 %)
Asteni	Svært vanlige: 18 (17 %)	Vanlige: 5 (6 %)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Det var en enkelt tilleggsrapport om progressiv multifokal leukoencefalopati, bekreftet ved biopsi, i den voksne populasjonen.

Det har vært rapportert om enkelte fatale opportunistiske infeksjoner hos pasienter som får nelarabinbehandling.

Nevrologiske sykdommer

Det har også vært rapportert bivirkninger knyttet til demyelinisering og oppadstigende perifere nevropatier som kan ligne på Guillain-Barré syndrom.

To pediatrike pasienter hadde fatale nevrologiske hendelser.

Data fra NCI-studier/"compassionate use"-program og fase I-studier

I tillegg til bivirkningene sett i de pivotale kliniske studiene finnes det også data fra 875 pasienter fra NCI-studier/"compassionate use"-program (694 pasienter) og fase I-studier (181 pasienter) av nelarabin. Følgende bivirkninger ble sett:

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)

Tumorlysesyndrom – 7 tilfeller (se pkt. 4.2 og 4.4)

Data fremkommet etter markedsføring

Rabdomyolyse og økning i kreatinfosfokinase i blod er identifisert etter at nelarabin ble tatt i bruk etter godkjenning. Dette inkluderer spontanrapporter i tillegg til alvorlige bivirkninger fra pågående kliniske studier.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ingen tilfeller av overdose har blitt rapportert.

Nelarabin har i kliniske studier blitt administrert i doser opptil 75 mg/kg (omtrent 2250 mg/m²) daglig i 5 dager til én pediatrik pasient, i en dose på opptil 60 mg/kg (omtrent 2400 mg/m²) daglig i 5 dager

til 5 voksne pasienter og opptil 2900 mg/m² daglig til ytterligere 2 voksne pasienter på dag 1, 3 og 5.

Symptomer og tegn

Det er sannsynlig at nelarabinoverdose vil resultere i alvorlig nevrotoksisitet (mulig inkludert paralyse, koma), myelosuppresjon og mulig dødsfall. Ved en dose på 2200 mg/m² gitt på dag 1, 3, og 5 hver 21. dag, utviklet to pasienter en signifikant oppadstigende sensorisk nevropati av grad 3. MRI-evalueringene fra de to pasientene viste funn i overensstemmelse med en demyeliniseringsprosess i den cervikale ryggmargen.

Behandling

Det er intet kjent antidot mot nelarabinoverdose. Støttende behandling i overensstemmelse med god klinisk praksis bør gis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01B B07

Nelarabin er et pro-drug av deoksyguanosinanalogen ara-G. Nelarabin blir hurtig demetylert av adenosindeaminase (ADA) til ara-G og blir så fosforylert intracellulært av deoksyguanosinkinase og deoksytydinkinase til 5'-monofosfatmetabolitten. Monofosfatmetabolitten blir deretter konvertert til den aktive 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Akkumulering av ara-GTP i leukoblaste tillater favorisert inkorporering av ara-GTP i deoksyribonukleinsyre (DNA) som fører til hemming av DNA-syntese. Dette resulterer i celledød. Andre mekanismer kan bidra til den cytotoksiske effekten av nelarabin. *In vitro* er T-celler mer sensitive enn B-celler overfor de cytotoksiske effektene av nelarabin.

Klinisk effekt og data

Klinisk studie hos voksne pasienter med tilbakefall eller refraktær T-ALL og T-LBL

I en åpen studie utført av Cancer and Leukaemia Group B og Southwest Oncology Group ble sikkerhet og effekt av nelarabin evaluert hos 39 voksne med akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) eller T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL). 28 av de 39 voksne hadde hatt tilbakefall eller var refraktære til minst to tidligere induksjonsregimer og var mellom 16 og 65 år (gjennomsnitt 34 år). Nelarabin i en dose på 1500 mg/m²/dag ble administrert intravenøst over to timer på dag 1, 3 og 5 i en syklus på 21 dager. Fem av de 28 pasientene (18 %) [95 % KI (konfidensintervall): 6 %-37 %] som ble behandlet med nelarabin oppnådde komplett respons (lymfoblasttall i benmargen ≤ 5 %, ingen andre tegn på sykdom og full tilbakegang av lymfocytall i perifert blod). Totalt 6 pasienter (21 %) [95 % KI 8 %-41 %] oppnådde en komplett respons med eller uten hematologisk rekonvalesens. Tid til komplett respons i begge responsklassifikasjonene varierte fra 2,9 til 11,7 uker. Varighet av respons (i begge responsklassifikasjonene (n = 5) varierte mellom 15 og 195+ uker. Median total overlevelse var 20,6 uker [95 % KI: 10,4–36,4]. Overlevelse ved 1 år var 29 % [95 % KI: 12 %-45 %].

Klinisk studie hos pediatriske pasienter med tilbakefall eller refraktær T-ALL og T-LBL

I en åpen multisenter-studie utført av Childrens Oncology Group ble nelarabin administrert intravenøst over 1 time i 5 dager til 151 pasienter ≤ 21 år, der 149 hadde tilbakefall eller refraktær akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) eller T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL). 84 pasienter, der 39 hadde mottatt to eller flere induksjonsregimer tidligere og 31 hadde mottatt et induksjonsregime, ble behandlet med nelarabin i en dose på 650 mg/m²/dag administrert intravenøst over 1 time daglig i 5 påfølgende dager hver 21. dag.

Av de 39 pasientene som hadde mottatt to eller flere tidligere induksjonsbehandlinger, oppnådde 5 (13 %) [95 % KI: 4 %-27 %] en komplett respons (lymfoblasttall i benmarg ≤ 5 %, ingen andre tegn

på sykdom og full rekonvalesens av lymfocytall i perifert blod) og 9 (23 %) [95 % KI: 11 %–39 %] oppnådde komplett respons med eller uten full hematologisk rekonvalesens. Varighet av respons i begge responsklassifikasjonene varierte mellom 4,7 til 36,4 uker og median total overlevelse var 13,1 uker [95 % KI 8,7–17,4] og overlevelse ved 1 år var 14 % [95 % KI: 3 %–26 %].

13 (42 %) av de 31 pasientene behandlet med et tidligere induksjonsregime oppnådde en komplett respons totalt sett. Hos ni av disse 31 pasientene uteble respons på tidligere induksjon (refraktære pasienter). Fire (44 %) av de ni refraktære pasientene oppnådde en komplett respons på nelarabin.

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert ved behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Nelarabin er et pro-drug av deoksyguanosinanalogen ara-G. Nelarabin blir hurtig demetylert av adenosindeaminase (ADA) til ara-G og blir så fosforylert intracellulært av deoksyguanosinkinase og deoksytyridinkinase til 5'-monofosfatmetabolitten. Monofosfatmetabolitten blir deretter konvertert til den aktive 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Akkumulering av ara-GTP i leukoblaster tillater favorisert inkorporering av ara-GTP i deoksyribonukleinsyre (DNA) som fører til hemming av DNA-syntese. Dette resulterer i celledød. Andre mekanismer kan bidra til den cytotoxiske effekten av nelarabin. *In vitro* er T-celler mer sensitive enn B-celler overfor de cytotoxiske effektene av nelarabin.

I en metaanalyse der det ble brukt resultater fra fire fase I-studier, ble farmakokinetikken av nelarabin og ara-G karakterisert hos pasienter under 18 år og voksne pasienter med refraktær leukemi eller lymfom.

Absorpsjon

Voksne

C_{\max} for ara-G i plasma forekom generelt ved slutten av nelarabininfusjonen og verdien var generelt høyere enn C_{\max} for nelarabin, noe som tyder på hurtig og utstrakt konvertering av nelarabin til ara-G. Etter infusjon av 1500 mg/m² nelarabin over to timer hos voksne pasienter, var gjennomsnittlig C_{\max} (% CV) for nelarabin i plasma 13,9 mikroM (81 %) og AUC_{inf} 13,5 mikroM/time (56 %). Gjennomsnittlig C_{\max} for ara-G i plasma var 115 mikroM (16 %) og AUC_{inf} var 571 mikroM/time (30 %).

Intracellulær C_{\max} for ara-GTP viste seg innen 3 til 25 timer på dag 1. Gjennomsnittlig (% CV) C_{\max} og AUC for intracellulær ara-GTP var 95,6 mikroM (139 %) og 2214 mikroM/time (263 %) ved denne dosen.

Pediatrike pasienter

Etter infusjon av 400 eller 650 mg/m² nelarabin over en time hos 6 pediatrike pasienter, var gjennomsnittlig (% CV) C_{\max} og AUC_{inf} for nelarabin i plasma justert til en 650 mg/m²dose, henholdsvis 45,0 mikroM (40 %) og 38,0 mikroM/time (39 %). Gjennomsnittlig C_{\max} og AUC_{inf} for ara-G i plasma var henholdsvis 60,1 mikroM (17 %) og 212 mikroM/time (18 %).

Distribusjon

På bakgrunn av kombinerte farmakokinetiske fase I-data for nelarabindoser fra 104 til 2900 mg/m², vet man at nelarabin og ara-G blir omfattende distribuert i kroppen. For nelarabin var gjennomsnittlige verdier for (% CV) V_{ss} 115 l/m² (159 %) hos voksne pasienter og 89,4 l/m² (278 %) hos pediatrike pasienter. For ara-G var gjennomsnittlige verdier for V_{ss}/F 44,8 l/m² (32 %) hos voksne pasienter og 32,1 l/m² (25 %) hos pediatrike pasienter.

Nelarabin og ara-G er ikke vesentlig bundet til humane plasmaproteiner (mindre enn 25 %) *in vitro*, og bindingen er uavhengig av nelarabin eller ara-G-konsentrasjoner opptil 600 mikro.

Ingen akkumulering av nelarabin eller ara-G ble observert i plasma etter nelarabinadministrering daglig eller på dag 1, 3, 5.

Intracellulære ara-GTP-konsentrasjoner i leukoblaster var kvantifiserbare i en lengre periode etter nelarabinadministrering. Intracellulær ara-GTP akkumuleres ved gjentatt administrering av nelarabin. Ved regimet med administrering dag 1, 3, og 5 var C_{\max} -verdien på dag 3 omtrent 50 % høyere enn C_{\max} -verdien på dag 1, og $AUC_{(0-t)}$ -verdien på dag 3 var omtrent 30 % høyere enn $AUC_{(0-t)}$ -verdien på dag 1.

Biotransformasjon

Den viktigste metaboliseringsmekanismen for nelarabin er O-demetylering av adenosindeaminase til ara-G, som gjennomgår hydrolyse og danner guanin. I tillegg blir noe nelarabin hydrolysert, og danner metylguanin, som blir O-demetylet og danner guanin. Guanin blir N-deaminert og danner xantin, som videre blir oksidert til urinsyre.

Eliminasjon

Nelarabin og ara-G elimineres hurtig fra plasma: nelarabin med en halveringstid på omtrent 30 minutter, og ara-G med en halveringstid på omtrent 3 timer. Disse funnene ble vist hos pasienter med refraktær leukemi eller lymfom, som hadde fått en dose på 1500 mg/m² nelarabin (voksne) eller 650 mg/m² (barn).

Kombinerte farmakokinetiske fase 1-data for nelarabindoser på 104 til 2900 mg/m² indikerer at gjennomsnittlig (% CV) clearance av nelarabin er 138 l/time/m² (104 %) hos voksne og 125 l/time/m² (214 %) hos pediatrike pasienter på dag 1 (n = 65 voksne, n = 21 pediatrike pasienter). Den tilsynelatende clearance av ara-G (Cl/F) er sammenlignbar mellom de to gruppene [9,5 l/time/m² (35 %) hos voksne pasienter og 10,8 l/time/m² (36 %) hos pediatrike pasienter] på dag 1.

Nelarabin og ara-G blir delvis eliminert i nyrene. Hos 28 voksne pasienter, 24 timer etter nelarabininfusjon på dag 1, var gjennomsnittlig urinutskillelse av nelarabin 5,3 % av administrert dose, og 23,2 % av administrert dose for ara-G. Gjennomsnitt for renal clearance var 9,0 l/time/m² (151 %) for nelarabin og 2,6 l/time/m² (83 %) for ara-G hos 21 voksne pasienter.

På grunn av det forlengede tidsforløpet av intracellulær ara-GTP, kunne ikke elimineringshalveringstiden beregnes nøyaktig.

Pediatrik populasjon

Det er begrenset med kliniske farmakologidata for pasienter under fire år.

Kombinerte farmakokinetiske fase 1-data for nelarabindoser på 104 til 2900 mg/m², indikerer at clearance og V_{ss} -verdier for nelarabin og ara-G er sammenlignbare mellom de to gruppene. Ytterligere data som gjelder farmakokinetikken til nelarabin og ara-G i den pediatrike populasjonen er oppgitt under andre punkt.

Kjønn

Kjønn har ingen effekt på farmakokinetikken til nelarabin eller ara-G i plasma. C_{\max} og $AUC_{(0-t)}$ for intracellulært ara-GTP ved samme dosenivå var gjennomsnittlig 2 til 3 ganger høyere hos voksne kvinnelige pasienter enn hos voksne mannlige pasienter.

Rase

Effekten av rase på farmakokinetikken til nelarabin og ara-G har ikke blitt studert spesifikt. I en farmakokinetisk/farmakodynamisk metaanalyse, hadde rase tilsynelatende ingen effekt på farmakokinetikken til nelarabin, ara-G eller intracellulær ara-GTP.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken til nelarabin og ara-G har ikke blitt studert spesifikt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon eller pasienter på hemodialysebehandling. Nelarabin skilles ut via nyrene i liten utstrekning (5 til 10 % av den administrerte dosen). Ara-G skilles ut via nyrene i større utstrekning (20 til 30 % av den administrerte nelarabindosen). Voksne og barn i kliniske studier ble kategorisert i disse tre gruppene etter nedsatt nyrefunksjon: normal med Cl_{cr} høyere enn 80 ml/min ($n = 56$), lett med Cl_{cr} fra 50 til 80 ml/min ($n = 12$), og moderat med Cl_{cr} mindre enn 50 ml/min ($n = 2$). Den gjennomsnittlige tilsynelatende clearance (Cl/F) for ara-G var omtrent 7 % lavere hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon enn hos pasienter med normal nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Det finnes ingen data tilgjengelig for å gi doseanbefalinger for pasienter med Cl_{cr} under 50 ml/min.

Eldre

Alder har ikke effekt på farmakokinetikken til nelarabin eller ara-G. Nedsatt nyrefunksjon, som er vanligere hos eldre, kan redusere clearance av ara-G (se pkt. 4.2).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Bivirkninger som ikke ble observert i kliniske studier, men som ble sett hos dyr ved eksponeringsnivåer som tilsvarer eksponering ved kliniske nivåer, og med mulig relevans til klinisk bruk, var som følger: nelarabin forårsaket histopatologiske endringer i sentralnervesystemet (hvit substans, vakuolisering og degenerative endringer i cerebrum, cerebellum og ryggmargen) hos aper etter daglig behandling med nelarabin i 23 dager, ved eksponeringer under den humane terapeutiske eksponering. Nelarabin viste *in vitro* cytotoxicitet på monocytter og makrofager.

Karsinogenitet

Karsinogenitetstesting av nelarabin har ikke blitt utført.

Mutagenitet

Nelarabin var mutagent overfor L5178Y/TK muselymfomceller med og uten metabolsk aktivering.

Reproduksjonstoksitet

Sammenlignet med kontroller, forårsaket nelarabin økt forekomst av misdannelser, avvik og endringer hos kaninfostre når moren fikk doser som tilsvarer 24 % av den humane dosen for voksne (mg/m^2) under organogenesen. Ganespalte ble sett hos avkom av kaniner som fikk omtrent dobbel human dose, manglende tompler ble sett hos avkom av kaniner som fikk omtrent 79 % av den humane dosen, mens manglende galleblære, ekstra lungelapper, sammenvokste eller ekstra ribbein og forsinket ossifikasjon ble sett ved alle doser. Økt maternell kroppsvekt og redusert fostervekt ble observert hos kaniner som fikk omtrent 2 ganger human voksen dose.

Fertilitet

Det har ikke blitt utført studier på dyr for å vurdere effekten av nelarabin på fertilitet. Det ble imidlertid ikke sett uønskede effekter på testikler eller ovarier hos aper som fikk nelarabin intravenøst i doser på opptil omtrent 32 % av den humane dosen for voksne (mg/m^2) i 30 påfølgende dager.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid
Vann til injeksjonsvæsker
Saltsyre (til å justere pH)
Natriumhydroksid (til å justere pH)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Atriance er stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

For oppbevaringsbetingelser etter anbrudd av pakningen, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klart hetteglass (glass type I) med propp av brombutylgummi, og en forsegling av aluminium med en rød "flip-off" hette.

Hvert hetteglass inneholder 50 ml oppløsning. Atriance er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 6 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Den normale prosedyren for korrekt håndtering og destruksjon av cytotoxiske legemidler mot kreft, er som følger:

- Personalet skal opplæres i håndtering og transportering av dette legemidlet.
- Gravide skal ikke jobbe med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under håndtering/transport skal bruke verneutstyr, blant annet maske, briller og hansker.
- Alt utstyr brukt til administrering eller rengjøring, blant annet hansker, skal kastes i høyrisikoavfall for forbrenning ved høy temperatur. Eventuelt flytende avfall fra tilberedningen av nelarabin infusjonsvæske kan skylles ned med store mengder vann.
- Skyll umiddelbart med store mengder vann dersom legemidlet kommer i kontakt med hud eller øyne.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/07/403/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 22. august 2007

Dato for siste fornyelse: 16. juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjenning gitt på særskilt grunnlag som følger artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gi årlige oppdateringer om all ny informasjon om effekt og sikkerhet for legemidlet hos pasienter med akutt T-lymfoblastisk leukemi (T-ALL) og T-lymfoblastisk lymfom (T-LBL) hvor sykdommen ikke har respondert eller har fått tilbakefall etter behandling med minst to kjemoterapiregimer.	Årlig

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
nelarabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 5 mg nelarabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid. Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

6 x 50 ml hetteglass
250 mg/50 ml
1 x 50 ml hetteglass
250 mg/50 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

ADVARSEL: Cytostatikum, spesielle instruksjoner for håndtering (se pakningsvedlegg).

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning
nelarabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 5 mg nelarabin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusjonsvæske, oppløsning

250 mg/50 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Intravenøs bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Atriance 5 mg/ml infusjonsvæske, oppløsning

nelarabin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller apotek hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Atriance er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Atriance
3. Hvordan Atriance gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Atriance
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Atriance er og hva det brukes mot

Atriance inneholder nelarabin, som tilhører en gruppe legemidler som kalles antineoplastiske midler. Disse brukes i kjemoterapi for å drepe noen typer av kreftceller.

Atriance brukes til å behandle pasienter med:

- en type leukemi som kalles akutt T-lymfoblastisk leukemi. Leukemi forårsaker en unormal økning i antallet hvite blodceller. Det unormalt høye antallet hvite blodceller kan oppstå både i blodet og andre deler av kroppen. Denne typen leukemi henviser til typen hvite blodceller som hovedsaklig er involvert, som kalles lymfoblaster.
- en type lymfom som kalles T-lymfoblastisk lymfom. Dette lymfomet er forårsaket av store masser av lymfoblaster, en type hvite blodceller.

Snakk med legen din hvis du har noen spørsmål om sykdommen din.

2. Hva du må vite før du får Atriance

Du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) må ikke ta Atriance

- dersom du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) er allergisk overfor nelarabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Alvorlige bivirkninger fra nervesystemet har blitt rapportert ved bruk av Atriance. Symptomene kan være mentale (f.eks. trøtthet) eller fysiske (f.eks. kramper, følelse av nummenhet eller kribling, svakhet og lammelse). **Legen din vil undersøke deg for disse symptomene regelmessig under behandlingen (se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").**

Legen din trenger også å vite følgende før du tar dette legemidlet:

- **om du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) har noen nyre- eller leverproblemer.** Dosen av Atriance må kanskje justeres.
- **om du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) nylig har blitt eller skal bli vaksinert med en levende vaksine (for eksempel polio, varicella, tyfoid).**
- **om du (eller ditt barn, hvis han/hun blir behandlet) har noen unormale blodverdier (for eksempel anemi).**

Blodprøver under behandling

Legen din bør ta regelmessige blodprøver under behandling for å sjekke om du har unormale blodverdier knyttet til bruk av Atriance.

Eldre

Hvis du er eldre kan du være mer sensitiv for bivirkninger fra nervesystemet (se fullstendig liste under "Advarsler og forsiktighetsregler"). Legen din vil sjekke deg for disse symptomene regelmessig under behandling.

Informér legen din dersom noe av dette gjelder deg.

Andre legemidler og Atriance

Snakk med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også naturmidler og medisiner du har kjøpt uten resept.

Husk å informere legen din hvis du begynner å ta andre medisiner mens du tar Atriance.

Graviditet, amming og fertilitet

Atriance er ikke anbefalt til gravide. Det kan skade et barn som er unnfanget før, under eller rett etter behandling. Det er anbefalt at du snakker med legen din om passende prevensjon. Ikke prøv å bli gravid/gjøre en kvinne gravid, med mindre legen din sier at det er trygt.

Mannlige pasienter som ønsker å få et barn, bør snakke med legen om familieplanlegging eller behandling. Hvis du blir gravid under behandling med Atriance, må du fortelle dette til legen din umiddelbart.

Det er uvisst om Atriance går over i morsmelk. Amming må opphøre mens du tar Atriance. Snakk med legen din før du tar noen form for medisin.

Kjøring og bruk av maskiner

Atriance kan føre til døsighet eller søvnighet, både under behandling og i noen dager etter at behandlingen er avsluttet. Hvis du føler deg trøtt eller svak, må du ikke kjøre bil og bruke verktøy eller maskiner.

Atriance inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 88,51 mg (3,85 mmol) natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass (50 ml). Dette tilsvarer 4,4 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person.

3. Hvordan Atriance gis

Dosen av Atriance som du får vil være basert på:

- **ditt/ditt barns (hvis han/hun blir behandlet) kroppsoverflateareal** (som beregnes av legen din på bakgrunn av høyde og vekt).
- **resultatene av blodprøver tatt før behandling.**

Voksne og ungdom (16 år og eldre)

Den vanlige dosen er 1500 mg/m² av kroppens overflateareal per dag.

En lege eller sykepleier vil gi deg en dose av Atriance som en infusjon (et drypp). Det dryppes vanligvis inn i armen din over en periode på omtrent 2 timer.

Du vil få en infusjon (et drypp) én gang daglig på dag 1, 3 og 5 av behandlingen. Dette behandlingsmønsteret vil normalt bli gjentatt hver tredje uke. Denne behandlingen kan variere, avhengig av resultatene fra de regelmessige blodprøvene. Legen din vil bestemme hvor mange behandlingssykluser som er nødvendig.

Barn og ungdom (21 år og yngre)

Den anbefalte dosen er 650 mg/m^2 av kroppens overflateareal per dag.

En lege eller sykepleier vil gi deg/ditt barn (hvis han/hun blir behandlet) en passende dose av Atriance som en infusjon (et drypp). Det dryppes vanligvis inn i armen din over en periode på omtrent 1 time.

Du/ditt barn (hvis han/hun blir behandlet) vil få en infusjon (et drypp) én gang daglig i 5 dager. Dette behandlingsmønsteret vil normalt bli gjentatt hver tredje uke. Denne behandlingen kan variere, avhengig av resultatene fra regelmessige blodprøver. Legen din vil bestemme hvor mange behandlingssykluser som er nødvendig.

Avslutning av behandling med Atriance

Legen din vil bestemme når behandlingen skal avsluttes.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

De fleste rapporterte bivirkningene av Atriance ble sett hos voksne, barn og ungdom. Noen av bivirkningene ble rapportert oftere hos voksne pasienter. Årsaken til dette er ikke kjent.

Diskuter det med legen din hvis du er bekymret for noe.

Svært alvorlige bivirkninger

Dette kan berøre **flere enn 1 av 10 personer** som behandles med Atriance.

- **Tegn på infeksjon.** Atriance kan redusere antallet hvite blodlegemer og redusere motstanden mot infeksjon (også lungebetennelse). Dette kan til og med være livstruende. Tegn på en infeksjon kan være:
 - feber
 - alvorlig nedsatt allmenntilstand
 - lokale symptomer som sår hals, sår munn eller urinveisproblemer (f.eks. en brennende følelse når du urinerer, som kan være en urinveisinfeksjon)

Informér legen din umiddelbart hvis du får noe av dette. En blodprøve vil bli tatt for å sjekke mulig redusert antall hvite blodlegemer.

Andre svært vanlige bivirkninger

Dette kan berøre flere enn **1 av 10 personer** som behandles med Atriance.

- Endret følelse i hender eller føtter, muskelsvakhet, f.eks. vansker med å komme seg opp fra en stol, eller vansker med å gå (*perifer nevropati*), redusert følsomhet overfor lett berøring eller smerte, unormale fornemmelser som brennende følelse og prikking eller en følelse av noe som kravler på huden.
- Følelse av generell svakhet og trøtthet (*midlertidig anemi*). I noen tilfeller kan du behøve

blodoverføring.

- Unormale blåmerker eller blødning, forårsaket av reduksjon i antall celler som gjør at blodet lever seg/koagulerer. Dette kan føre til alvorlig blødning fra relativt små skader som et lite kutt. I sjeldne tilfeller kan dette føre til alvorligere blødninger (*hemoragi*). Snakk med legen din for å få råd om hvordan du kan minimere risikoen for blødning.
- Døsighet og søvnighet, hodepine, svimmelhet
- Kortpustethet, vansker med å puste eller tung pust, hoste
- Kvalme, oppkast, diaré, forstoppelse
- Muskelsmerter
- Opphovning av deler av kroppen på grunn av opphopning av uvanlig mye væske (*ødem*)
- Høy kroppstemperatur (*feber*), trøtthet (*fatigue*), følelse av å være kraftløs/tappet for krefter.

Informér lege dersom noe av dette blir plagsomt.

Vanlige bivirkninger

Dette kan berøre **opptil 1 av 10 personer** som behandles med Atriance:

- Voldsomme, ukontrollerbare muskelsammentrekninger, ofte sammen med bevisstløshet som kan komme av et epileptisk anfall (*krampeanfall*)
- Klossethet og tap av koordinasjon som påvirker balanse, gange, arm/ben- eller øyebevegelse, eller tale
- Ufrivillig rytmisk risting av én eller flere kroppsdelene (*tremor*)
- Muskelsvakhet (mulig i forbindelse med *perifer neuropati* – se over), leddsmerter, ryggmerter, smerter i hender og føtter, blant annet en følelse av stikking med nåler og følelse av nummenhet
- Senket blodtrykk
- Vekttap og tap av appetitt (*anoreksi*), magesmerter, sår munn, munnsår eller betennelse i munnen
- Problemer med hukommelsen, desorientering, slørete syn, endret eller tapt smakssans (*dysgeusi*)
- Opphopning av væske rundt lungene, som fører til brystmerter og vansker med å puste (*pleural effusjon*), pipende pust
- Økt mengde av bilirubin i blodet, som kan føre til gulfarging av huden og slapphetsfølelse
- Økt blodnivå av leverenzymmer
- Økt kreatininnivå i blodet (et tegn på nyreproblemer, som kan føre til sjeldnere vannlating)
- Frigjøring av innhold fra kreftceller (*tumorlysesyndrom*), som kan være en ekstra belastning for kroppen din. De begynnende symptomene kan være kvalme og oppkast, kortpustethet, uregelmessig hjerterytme, uklar urin, slapphet og/eller ubehag i ledd. Hvis dette oppstår, vil det mest sannsynlig skje ved første dose. Legen din vil ta passende forhåndsregler for å minimere faren for dette.
- Lave blodverdier av noen substanser:
 - lavt kalsiumnivå, som kan forårsake muskelkramper, magekramper eller spasmer
 - lavt magnesiumnivå, som kan forårsake muskelsvakhet, forvirring, "rykkende" bevegelser, høyt blodtrykk, uregelmessig hjerterytme og nedsatte reflekser ved alvorlig nedsatt magnesiumnivå i blodet.
 - lavt kaliumnivå, som kan forårsake følelse av svakhet
 - lavt glukosenivå, som kan forårsake kvalme, svette, svakhet, besvimelse, forvirring eller hallusinasjoner.

Informér lege dersom noe av dette blir plagsomt.

Sjeldne bivirkninger

Dette kan berøre **opptil 1 av 1000 personer** som behandles med Atriance.

- En alvorlig lidelse som ødelegger skjelettmuskulatur og som karakteriseres av tilstedeværelse av myoglobin (et nedbrytningsprodukt fra muskelceller) i urin (*rabdomyolyse*), økning av kreatininfosfokinase i blodet.

Kontakt lege dersom dette blir plagsomt.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke

er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Atriance

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Atriance er stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Atriance

- Virkestoffet er nelarabin. Hver ml Atriance infusjonsvæske, oppløsning inneholder 5 mg nelarabin. Hvert hetteglass inneholder 250 mg nelarabin.
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid (se avsnitt 2 “Atriance inneholder natrium”).

Hvordan Atriance ser ut og innholdet i pakningen

Atriance infusjonsvæske er en klar, fargeløs oppløsning. Den leveres i klare hetteglass med gummipropp, forseglet med aluminiumshette.

Hvert hetteglass inneholder 50 ml.

Atriance er tilgjengelig i pakninger med 1 hetteglass eller 6 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

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

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

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. 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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet har blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av at sykdommen forekommer svært sjeldent. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

HVORDAN DU OPPBEVARER OG DESTRUEER ATRIANCE

Oppbevaring av Atriance infusjonsvæske, oppløsning

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

Atriance er stabil i opptil 8 timer ved høyst 30 °C etter åpning av hetteglasset.

Instruksjoner for håndtering og destruksjon av Atriance

Den normale prosedyren for korrekt håndtering og destruksjon av legemidler mot kreft, er som følger:

- Personale skal opplæres i håndtering og transportering av dette legemidlet.
- Gravide skal ikke jobbe med dette legemidlet.
- Personell som håndterer dette legemidlet under håndtering/transport, skal bruke verneutstyr, blant annet maske, briller og hansker.
- Alt utstyr brukt til administrering eller rengjøring, blant annet hansker, skal kastes i høyrisikoavfall for forbrenning ved høy temperatur. Eventuelt flytende avfall fra tilberedningen av nelarabin infusjonsvæske kan skylles ned med store mengder vann.
- Skyll umiddelbart med store mengder vann dersom legemidlet kommer i kontakt med hud eller øyne.