

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atriance 5 mg/ml roztwór do infuzji

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 5 mg nelarabiny.

Każda fiolka zawiera 250 mg nelarabiny.

### Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 1,770 mg (77 mikromoli) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Nelarabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Ze względu na niewielką populację pacjentów z tymi schorzeniami informacje dotyczące stosowania w tych wskazaniach oparte są na ograniczonych danych.

### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nelarabina musi być podawana pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.

#### Dawkowanie

Należy systematycznie badać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

#### Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Zalecana dawka nelarabiny u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej wynosi 1500 mg/m<sup>2</sup>, podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5., i powtarzana co 21 dni.

#### Dzieci i młodzież (w wieku 21 lat i poniżej)

Zalecana dawka nelarabiny u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat i poniżej) wynosi 650 mg/m<sup>2</sup>, podawana dożylnie w ciągu jednej godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzana co 21 dni.

W badaniach klinicznych u pacjentów w wieku od 16 do 21 lat stosowano zarówno dawkę 650 mg/m<sup>2</sup> jak i dawkę 1500 mg/m<sup>2</sup>. Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obu schematów były podobne. W przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej lekarz prowadzący powinien rozważyć, który schemat jest odpowiedni.

Dostępne są ograniczone dane z zakresu farmakologii klinicznej dotyczące pacjentów w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.2).

#### Modyfikacja dawki

Stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event* (NCI CTCAE). W przypadku wystąpienia innych działań toksycznych, w tym toksyczności hematologicznej, opcjonalnie można opóźnić zastosowanie kolejnych dawek.

#### Szczególne grupy pacjentów

##### *Pacjenci w podeszłym wieku*

Liczba pacjentów w wieku 65 lat lub starszych leczonych nelarabiną była niewystarczająca, aby określić, czy u tych pacjentów reakcja na leczenie jest inna niż u młodszych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

##### *Zaburzenia czynności nerek*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania nelarabiny u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nelarabina i 9-β-D-arabinofuranosylguanina (ara-G) są częściowo wydalane przez nerki (patrz punkt 5.2). Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z nerkowym klirensiem kreatyniny Cl<sub>cr</sub> poniżej 50 ml/min. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych nelarabiną należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności.

##### *Zaburzenia czynności wątroby*

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania nelarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

#### Sposób podawania

Nelarabina przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego i nie można jej rozcieńczać przed podaniem. Odpowiednią dawkę nelarabiny należy wprowadzić do worków infuzyjnych z polichlorku winylu (PVC) lub z kopolimeru etylen/octan winylu (EVA) albo do szklanych pojemników i następnie podać w postaci wlewu dożylnego trwającego dwie godziny u dorosłych lub jedną godzinę u dzieci i młodzieży.

### **4.3 Przeciwwskazania**

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

##### **NEUROLOGICZNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE**

Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, splątanie i śpiączkę, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, ataksję i stany padaczkowe oraz neuropatię obwodową, w tym niedoczulicę, o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. (patrz punkt 4.8).

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny. Dlatego zdecydowanie zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, czy nie występują zaburzenia neurologiczne, a stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg klasyfikacji NCI CTCAE.

U pacjentów leczonych uprzednio lub aktualnie chemioterapią dokanałową, albo leczonych uprzednio napromienianiem czaszki i kręgosłupa, ryzyko neurologicznych zdarzeń niepożądanych jest zwiększone (patrz punkt 4.2 - Modyfikacja dawki) i dlatego nie jest zalecane jednoczesne stosowanie chemioterapii dokanałowej i (lub) napromieniania czaszki i kręgosłupa.

Immunizacja z użyciem szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje potencjalnie może spowodować zakażenie u osoby z upośledzoną odpornością. Dlatego nie jest zalecane stosowanie immunizacji z użyciem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Z leczeniem nelarabiną związane były leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia (w tym neutropenia z gorączką). Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów otrzymujących nelarabinę zaleca się stosowanie dożylnego nawadniania, zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi w celu opanowania hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. U pacjentów z ryzykiem hiperurykემii należy rozważyć zastosowanie allopuryngolu.

##### Pacjenci w podeszłym wieku

Liczba pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, leczonych nelarabiną w trakcie badań klinicznych, była niewystarczająca, aby określić czy u tych pacjentów reakcja na leczenie jest inna niż u młodszych pacjentów. Analiza danych wykazała, że częstość neurologicznych zdarzeń niepożądanych zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów, zwłaszcza u osób w wieku 65 lat i powyżej.

##### Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nelarabiny. Jednakże wiadomo, że nelarabina ma działanie genotoksyczne w stosunku do komórek ssaków (patrz punkt 5.3).

##### Ostrzeżenie dotyczące zawartości sodu

Produkt leczniczy zawiera 88,51 mg (3,85 mmol) sodu na fiolkę (50 ml), co odpowiada 4,4% zalecanej przez WHO maksymalnej 2 g dobowej dawki sodu u osób dorosłych.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

*In vitro* nelarabina i ara-G nie hamowały w istotnym stopniu aktywności głównych izoenzymów wątrobowego cytochromu P450 (CYP): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4.

Nie zaleca się skojarzonego stosowania nelarabiny i inhibitorów deaminazy adenozy, takich jak pentostatyna. Skojarzone stosowanie tych leków może zmniejszyć skuteczność nelarabiny i (lub) zmienić profil działań niepożądanych każdej z tych substancji czynnych.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

##### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety aktywne seksualnie powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia nelarabiną. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni stosować prezerwatywy w trakcie leczenia nelarabiną i przynajmniej przez trzy miesiące od zakończenia terapii.

##### Ciąża

Brak lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania nelarabiny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane, jednakże stosowanie produktu w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości i wad rozwojowych u płodu.

Nelarabiny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia nelarabiną, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

##### Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nelarabina lub jej metabolity przenikają do mleka u ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania leku Atriance.

##### Płodność

Wpływ nelarabiny na płodność u ludzi nie jest znany. Z uwagi na działanie farmakologiczne leku możliwe jest wystąpienie niepożądanego wpływu na płodność. Należy omówić z pacjentami zagadnienie planowania rodziny.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Atriance wywiera znaczny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentów leczonych nelarabiną istnieje ryzyko wystąpienia senności w trakcie leczenia i przez kilka dni po leczeniu. Należy ostrzec pacjentów o możliwości niekorzystnego wpływu senności na zdolność wykonywania czynności złożonych, takich jak prowadzenie pojazdów.

#### **4.8 Działania niepożądane**

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m<sup>2</sup>) i u dzieci (650 mg/m<sup>2</sup>) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego (senność, obwodowe zaburzenia neurologiczne [czuciowe i ruchowe], zawroty głowy, niedoczulica, parestezje, ból głowy) i gorączka. Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny (patrz punkt 4.4).

## Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ) i nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

<b>Działania niepożądane</b>	<b>Dorośli (1500 mg/m<sup>2</sup>) N=103</b>	<b>Dzieci (650 mg/m<sup>2</sup>) N=84</b>
<b>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</b>		
Zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze)	bardzo często: 40 (39%)	bardzo często: 13 (15%)
<b>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</b>		
Zespół rozpadu guza (patrz również dane z programu stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (ang. <i>compassionate use</i> ) i badań nie kluczowych)	często: 1 (1%)	nie dotyczy
<b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>		
Neutropenia z gorączką	bardzo często: 12 (12%)	często: 1 (1%)
Neutropenia	bardzo często: 83 (81%)	bardzo często: 79 (94%)
Leukopenia	często: 3 (3%)	bardzo często: 32 (38%)
Małopłytkowość	bardzo często: 89 (86%)	bardzo często: 74 (88%)
Niedokrwistość	bardzo często: 102 (99%)	bardzo często: 80 (95%)
<b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>		
Hipoglikemia	nie dotyczy	często: 5 (6%)
Hipokalcemia	często: 3 (3%)	często: 7 (8%)
Hipomagnezemia	często: 4 (4%)	często: 5 (6%)
Hipokaliemia	często: 4 (4%)	bardzo często: 9 (11%)
Anoreksja	często: 9 (9%)	nie dotyczy
<b>Zaburzenia psychiczne</b>		
Stan dezorientacji	często: 8 (8%)	często: 2 (2%)

<b>Zaburzenia układu nerwowego</b>		
Napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy)	często: 1 (1%)	często: 5 (6%)
Niepamięć	często: 3 (3%)	nie dotyczy
Senność	bardzo często: 24 (23%)	często: 6 (7%)
Obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe)	bardzo często: 22 (21%)	bardzo często: 10 (12%)
Niedoczulica	bardzo często: 18 (17%)	często: 5 (6%)
Parestezje	bardzo często: 15 (15%)	często: 3 (4%)
Ataksja	często: 9 (9%)	często: 2 (2%)
Zaburzenia równowagi	często: 2 (2%)	nie dotyczy
Drżenia	często: 5 (5%)	często: 3 (4%)
Zawroty głowy	bardzo często: 22 (21%)	nie dotyczy
Ból głowy	bardzo często: 15 (15%)	bardzo często: 14 (17%)
Zaburzenia smaku	często: 3 (3%)	nie dotyczy
<b>Zaburzenia oczu</b>		
Niewyraźne widzenie	często: 4 (4%)	nie dotyczy
<b>Zaburzenia naczyniowe</b>		
Niedociśnienie tętnicze	często: 8 (8%)	nie dotyczy
<b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b>		
Wysięk opłucnowy	często: 10 (10%)	nie dotyczy
Świszczący oddech	często: 5 (5%)	nie dotyczy
Duszność	bardzo często: 21 (20%)	nie dotyczy
Kaszel	bardzo często: 26 (25%)	nie dotyczy
<b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>		
Biegunka	bardzo często: 23 (22%)	często: 2 (2%)
Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	często: 8 (8%)	często: 1 (1%)
Wymioty	bardzo często: 23 (22%)	często: 8 (10%)
Ból brzucha	często: 9 (9%)	nie dotyczy
Zaparcia	bardzo często: 22 (21%)	często: 1 (1%)
Nudności	bardzo często: 42 (41%)	często: 2 (2%)
<b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>		
Hiperbilirubinemia	często: 3 (3%)	często: 8 (10%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	nie dotyczy	bardzo często: 10 (12%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	często: 6 (6%)	nie dotyczy

<b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>		
Oslabienie siły mięśniowej	często: 8 (8%)	nie dotyczy
Ból mięśni	bardzo często: 13 (13%)	nie dotyczy
Bóle stawów	często: 9 (9%)	często: 1 (1%)
Ból pleców	często: 8 (8%)	nie dotyczy
Bóle kończyn	często: 7 (7%)	często: 2 (2%)
Rabdomioliza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (patrz dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu)	rzadko: nie dotyczy	rzadko: nie dotyczy
<b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	często: 2 (2%)	często: 5 (6%)
<b>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</b>		
Obrzęki	bardzo często: 11 (11%)	nie dotyczy
Zaburzenia chodu	często: 6 (6%)	nie dotyczy
Obrzęki obwodowe	bardzo często: 15 (15%)	nie dotyczy
Gorączka	bardzo często: 24 (23%)	często: 2 (2%)
Ból	bardzo często: 11 (11%)	nie dotyczy
Zmęczenie	bardzo często: 51 (50%)	często: 1 (1%)
Oslabienie	bardzo często: 18 (17%)	często: 5 (6%)

#### Opis wybranych działań niepożądanych

##### Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W populacji dorosłych pacjentów zgłoszono dodatkowo jeden przypadek postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii potwierdzonej w badaniu biopsyjnym.

U pacjentów leczonych nelarabiną zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych, czasem zakończonych zgonem.

##### Zaburzenia układu nerwowego

Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją i wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.

U dwojga pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nastąpił zgon z powodu neurologicznego zdarzenia niepożądanego.

#### Dane z badań NCI/programu stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (ang. compassionate use) i badań klinicznych I fazy

Oprócz reakcji niepożądanych stwierdzonych w kluczowych badaniach klinicznych istnieją również dane uzyskane od 875 pacjentów uczestniczących w badaniach NCI/programie stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (694 pacjentów) i badaniach klinicznych I fazy (181 pacjentów). Zaobserwowano następujące dodatkowe reakcje niepożądane:

##### Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Zespół rozpadu guza - 7 przypadków (patrz punkty 4.2 i 4.4)

#### Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

Rabdomiolizę i zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi zidentyfikowano w trakcie



stosowania nelarabiny po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Dane obejmują zarówno przypadki zgłoszone spontanicznie, jak i ciężkie zdarzenia niepożądane z toczących się badań klinicznych.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

### **4.9 Przedawkowanie**

Nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano nelarabinę w dawce do 75 mg/kg (około 2250 mg/m<sup>2</sup>) codziennie przez 5 dni u jednego pacjenta z grupy dzieci i młodzieży, w dawce do 60 mg/kg (około 2400 mg/m<sup>2</sup>) codziennie przez 5 dni u 5 dorosłych pacjentów i w dawce do 2900 mg/m<sup>2</sup> u kolejnych dwóch dorosłych pacjentów, w dniach 1., 3. i 5.

#### Objawy

Przedawkowanie nelarabiny może prawdopodobnie spowodować ciężką neurotoksyczność (w tym porażenie i śpiączkę), mielosupresję i potencjalnie może prowadzić do zgonu. Podczas stosowania dawki 2200 mg/m<sup>2</sup> podawanej w dniach 1., 3. i 5. co 21 dni, u 2 pacjentów wystąpiła istotna wstępująca neuropatia czuciowa 3. stopnia. W badaniu MRI u 2 pacjentów stwierdzono cechy procesu demielinizacji w obrębie rdzenia szyjnego.

#### Postępowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania nelarabiny. Należy zastosować leczenie podtrzymujące, zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn, kod ATC: L01B B 07

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. *In vitro*, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

#### Skuteczność kliniczna i wyniki badań

#### *Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie T-ALL i T-LBL*

W otwartym badaniu prowadzonym przez *Cancer and Leukemia Group B* i *Southwest Oncology Group* oceniano bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność nelarabiny u 39 dorosłych pacjentów z ostrą

białaczką T-komórkową (T-ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL). Dwudziestu ośmiu spośród 39 dorosłych pacjentów miało wznowę lub chorobę oporną na przynajmniej dwa stosowane wcześniej schematy leczenia i było w wieku od 16 do 65 lat (średnia wieku 34 lata). Nelarabinę w dawce 1500 mg/m<sup>2</sup>/dobę podawano dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniach 1., 3. i 5. 21-dniowego cyklu. U pięciu spośród 28 pacjentów (18 %) [95 %CI: 6 %-37 %] leczonych nelarabiną uzyskano całkowitą odpowiedź (liczba blastów w szpiku ≤ 5 %, brak innych objawów choroby i pełna odnowa hematologiczna we krwi obwodowej). Ogólna liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź z lub bez odnowy hematologicznej wynosiła 6 (21 %) [95 %CI: 8 %-41 %]. Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi w obu rodzajach klasyfikacji odpowiedzi wynosił od 2,9 do 11,7 tygodni. Czas trwania odpowiedzi (w obu rodzajach klasyfikacji odpowiedzi (n=5) wynosił od 15 do 195+ tygodni. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 20,6 tygodni [95 %CI: 10,4-36,4]. Przeżycie jednoroczne stwierdzono u 29 % pacjentów [95 %CI: 12 %-45 %].

#### Badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z nawrotowymi lub opornymi na leczenie T-ALL i T-LBL

W otwartym, wieloośrodkowym badaniu prowadzonym przez *Children Oncology Group*, nelarabinę podawano dożylnie w ciągu 1 godziny, przez 5 dni, 151 pacjentom w wieku ≤ 21 lat, spośród których u 149 rozpoznano wznowę lub oporną na dotychczasowe leczenie T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL) lub T-komórkowego chłoniaka limfoblastycznego (T-LBL). U osiemdziesięciu czterech (84) pacjentów, spośród których u 39 zastosowano wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia a u 31 zastosowano wcześniej jeden schemat leczenia indukcyjnego, stosowano nelarabinę w dawce 650 mg/m<sup>2</sup>/dobę, podawaną dożylnie w ciągu 1 godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzając leczenie co 21 dni.

Z 39 pacjentów, u których wcześniej zastosowano dwa lub więcej schematów leczenia indukcyjnego, u 5 (13 %) [95 % CI: 4 %-27 %] uzyskano całkowitą odpowiedź (liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5 %, bez innych objawów choroby i pełna odnowa hematologiczna we krwi obwodowej) a u 9 (23 %) [95 %CI: 11 %-39 %] uzyskano całkowitą odpowiedź z lub bez pełnej odnowy hematologicznej. Czas trwania odpowiedzi w obu rodzajach klasyfikacji odpowiedzi wynosił od 4,7 do 36,4 tygodni, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 13,1 tygodni [95 %CI: 8,7-17,4] i przeżycie jednoroczne wynosiło 14 % [95 %CI: 3 %-26 %].

W sumie u trzynastu (42 %) spośród 31 pacjentów, u których wcześniej zastosowano jeden schemat leczenia indukcyjnego, uzyskano całkowitą odpowiedź. U dziewięciu spośród tych 31 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie indukcyjne (pacjenci z chorobą oporną na leczenie). U czterech (44 %) spośród 9 pacjentów z chorobą oporną na leczenie uzyskano całkowitą odpowiedź po zastosowaniu nelarabiny.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona raz do roku przeglądu wszelkich nowych informacji i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. *In vitro*, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

Farmakokinetykę nelarabiny i ara-G u pacjentów w wieku poniżej 18 lat i u pacjentów dorosłych z białaczką lub chłoniakiem opornymi na leczenie oceniano w analizie typu cross-study z użyciem danych z czterech badań I fazy.

### Wchłanianie

#### Dorośli

Maksymalne stężenie osoczkowe ara-G  $C_{max}$  zazwyczaj występowało pod koniec wlewu nelarabiny i ogólnie było większe niż  $C_{max}$  nelarabiny, co wskazywałoby na szybką i znaczną konwersję nelarabiny do ara-G. Po infuzji nelarabiny u dorosłych w dawce  $1500 \text{ mg/m}^2$  w ciągu 2 godzin, średnie (%CV) osoczkowe wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  nelarabiny wynosiły odpowiednio  $13,9 \mu\text{M}$  (81 %) i  $13,5 \mu\text{M.h}$  (56 %). Średnie osoczkowe wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  dla ara-G wynosiły odpowiednio  $115 \mu\text{M}$  (16 %) i  $571 \mu\text{M.h}$  (30 %).

Maksymalne stężenie wewnątrzkomórkowe  $C_{max}$  ara-GTP występowało w ciągu od 3 do 25 godzin w dniu 1. Średnie wartości (%CV) wewnątrzkomórkowego  $C_{max}$  i  $AUC$  ara-GTP wynosiły  $95,6 \mu\text{M}$  (139 %) i  $2214 \mu\text{M.h}$  (263 %) podczas stosowania tej dawki.

#### Dzieci i młodzież

Po infuzji nelarabiny w dawce  $400$  lub  $650 \text{ mg/m}^2$  w ciągu 1 godziny u 6 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, średnie (%CV) osoczkowe wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  nelarabiny, skorygowane dla dawki  $650 \text{ mg/m}^2$ , wynosiły odpowiednio  $45,0 \mu\text{M}$  (40%) i  $38,0 \mu\text{M.h}$  (39%). Średnie osoczkowe wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{inf}$  dla ara-G wynosiły odpowiednio  $60,1 \mu\text{M}$  (17%) i  $212 \mu\text{M.h}$  (18%).

### Dystrybucja

Nelarabina i ara-G są w istotnym stopniu rozmieszczane w całym organizmie, co stwierdzono na podstawie analizy danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań I fazy, w których stosowano nelarabinę w dawkach od  $104$  do  $2900 \text{ mg/m}^2$ . Średnie (%CV) wartości  $V_{SS}$  nelarabiny wynosiły odpowiednio  $115 \text{ l/m}^2$  (159 %) i  $89,4 \text{ l/m}^2$  (278 %) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. Średnie (%CV) wartości  $V_{SS}/F$  ara-G wynosiły odpowiednio  $44,8 \text{ l/m}^2$  (32 %) i  $32,1 \text{ l/m}^2$  (25 %) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

Nelarabina i ara-G nie wiążą się w istotnym stopniu z ludzkimi białkami osoczkowymi (mniej niż 25 %) *in vitro*, a wiązanie to jest niezależne od stężenia nelarabiny i ara-G w zakresie do  $600 \mu\text{M}$ .

Nie obserwowano kumulacji nelarabiny i ara-G w osoczu po podaniu nelarabiny, zarówno podczas stosowania codziennie, jak i w dniach 1., 3., 5.

Wewnątrzkomórkowe stężenia ara-GTP w białaczkowych blastach były oznaczalne w ciągu długiego czasu po podaniu nelarabiny. Po wielokrotnym podaniu nelarabiny dochodziło do kumulacji wewnątrzkomórkowego ara-GTP. Podczas podawania leku w dniach 1., 3. i 5. wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-t)}$  w dniu 3. były odpowiednio większe o około 50 % i 30 % w porównaniu do wartości  $C_{max}$  i  $AUC_{(0-t)}$  w dniu 1.

### Metabolizm

Główną drogą metabolizowania nelarabiny jest O-demetylacja przez deaminazę adenozyliny do ara-G, która ulega hydrolizie do guaniny. Ponadto część nelarabiny podlega hydrolizie, w wyniku czego powstaje metyloguanina, która podlega O-demetylacji do guaniny. Guanina ulega N-deaminacji, w wyniku czego powstaje ksantyna, która następnie utlenia się do kwasu moczowego.

### Eliminacja

Nelarabina i ara-G są szybko eliminowane z osocza, okres półtrwania wynosi odpowiednio około 30 minut i 3 godzin. Takie wyniki uzyskano u pacjentów z białaczką lub chłoniakiem opornymi na

leczenie, u których stosowano dawkę nelarabiny 1500 mg/m<sup>2</sup> (dorośli) lub 650 mg/m<sup>2</sup> (dzieci i młodzież).

Dane farmakokinetyczne zebrane z badań I fazy dla dawek nelarabiny od 104 do 2900 mg/m<sup>2</sup> wykazały, że średnie (%CV) wartości klirensu (Cl) nelarabiny w dniu 1. wynoszą 138 l/h/m<sup>2</sup> (104 %) i 125 l/h/m<sup>2</sup> (214 %) odpowiednio u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (n=65 dorośli, n=21 dzieci i młodzież). Klirens ara-G (Cl/F) w dniu 1. jest porównywalny dla obu tych grup [9,5 l/h/m<sup>2</sup> (35%) u pacjentów dorosłych oraz 10,8 l/h/m<sup>2</sup> (36 %) u dzieci i młodzieży].

Nelarabina i ara-G są częściowo wydalane przez nerki. U 28 dorosłych pacjentów, 24 godziny po infuzji nelarabiny w dniu 1. średnie wydalanie nerkowe nelarabiny i ara-G wynosiło odpowiednio 5,3 % i 23,2 % podanej dawki. Klirens nerkowy u 21 dorosłych pacjentów wynosił średnio 9,0 l/h/m<sup>2</sup> (151 %) dla nelarabiny i 2,6 l/h/m<sup>2</sup> (83 %) dla ara-G.

Ponieważ czas utrzymywania się wewnątrzkomórkowego ara-GTP jest przedłużony, nie jest możliwe określenie jego końcowego okresu półtrwania.

### Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane z zakresu farmakologii klinicznej dotyczące pacjentów w wieku poniżej 4 lat.

Dane farmakokinetyczne zebrane z badań I fazy dla dawek nelarabiny od 104 do 2900 mg/m<sup>2</sup> wykazały, że wartości klirensu (Cl) i V<sub>ss</sub> dla nelarabiny i ara-G są porównywalne w obu grupach. Dalsze informacje dotyczące farmakokinetyki nelarabiny i ara-G w populacji dzieci i młodzieży zostały przedstawione w innych podpunktach.

### Płeć

Płeć nie ma wpływu na farmakokinetykę nelarabiny i ara-G w osoczu. Wewnątrzkomórkowe wartości C<sub>max</sub> i AUC<sub>(0-t)</sub> ara-G były średnio 2 do 3 razy większe u dorosłych kobiet niż u dorosłych mężczyzn, podczas stosowania takich samych dawek.

### Rasa

Nie badano wpływu rasy na farmakokinetykę nelarabiny i ara-G. W analizie typu cross-study danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych, nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę nelarabiny, ara-G i wewnątrzkomórkowego ara-GTP.

### Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki nelarabiny i ara-G u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie. Nelarabina jest wydalana przez nerki w niewielkim stopniu (5 do 10 % podanej dawki). Ara-G wydalana jest przez nerki w większym stopniu (20 do 30 % podanej dawki nelarabiny). W czasie badań klinicznych dorośli i dzieci zostali zaliczeni do następujących trzech grup: z prawidłową czynnością nerek Cl<sub>cr</sub> powyżej 80 ml/min (n = 56), z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek Cl<sub>cr</sub> od 50 do 80 ml/min (n = 12) i z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek Cl<sub>cr</sub> poniżej 50 ml/min (n = 2). Średni klirens (Cl/F) ara-G był o około 7 % mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). Brak dostępnych danych umożliwiających przedstawienie zaleceń dotyczących dawkowania u pacjentów z Cl<sub>cr</sub> poniżej 50 ml/min.

### Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na farmakokinetykę nelarabiny oraz ara-G. Pogorszenie czynności nerek, które występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku, może zmniejszać klirens ara-G (patrz punkt 4.2).

### 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: wywołane przez nelarabinę zmiany histopatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym (istota biała - wakuolizacja i zmiany degeneracyjne w mózgu, w mózdzku i w rdzeniu kręgowym) u małp po codziennym leczeniu nelarabiną przez 23 kolejne dni, w dawkach mniejszych niż stosowane u ludzi. Nelarabina wykazuje *in vitro* cytotoksyczność w stosunku do monocytów i makrofagów.

#### Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nelarabiny.

#### Mutagenność

Nelarabina ma działanie mutagenne w stosunku do mysich komórek chłoniaka L5178Y/TK, zarówno po zastosowaniu aktywacji metabolicznej, jak i bez niej.

#### Toksyczność reprodukcyjna

W porównaniu do grupy kontrolnej nelarabina podawana w okresie organogenezy w dawkach około 24 % dawki stosowanej u dorosłych pacjentów w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup> powodowała u królików zwiększenie częstości wad rozwojowych, nieprawidłowości i zmian u płodu. Rozszczep podniebienia stwierdzono u królików otrzymujących dawkę około 2 razy większą niż stosowana u dorosłych pacjentów, brak kciuków stwierdzono u królików otrzymujących dawkę około 79 % dawki stosowanej u dorosłych pacjentów, natomiast brak pęcherzyka żółciowego, dodatkowe płaty płuc, zrośnięte lub dodatkowe segmenty mostka płodowego oraz opóźnienie kostnienia stwierdzano w przypadku wszystkich dawek. Przyrost masy ciała matki i masa płodu były zmniejszone u królików otrzymujących dawkę około 2 razy większą niż dawka stosowana u dorosłych pacjentów.

#### Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu nelarabiny na płodność. Jednakże nie stwierdzono niepożądanych działań na jądra lub jajniki u małp otrzymujących nelarabinę dożylnie przez 30 kolejnych dni w dawkach do około 32 % dawki stosowanej u dorosłych w przeliczeniu na mg/m<sup>2</sup>.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek  
Woda do wstrzykiwań  
Kwas solny (do ustalenia pH)  
Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu fiołki produkt Atriance jest stabilny do 8 godzin w temperaturze do 30°C.

#### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem z czerwoną nakładką typu snap-off.

Każda fiolka zawiera 50 ml roztworu. Produkt Atriance jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 6 fiolek.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z cytotoksycznymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i usuwania ich pozostałości, w szczególności:

- Personel powinien być przeszkolony w zakresie postępowania z produktem leczniczym i jego przenoszenia.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z tym produktem leczniczym podczas jego przygotowywania/przenoszenia powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Wszelkie płynne odpady powstałe w trakcie sporządzania roztworu do infuzji zawierającego nelarabinę można spłukać dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/403/001-002

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2007 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU  
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**



## **A. WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norymberga  
Niemcy

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

**E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA W WYJĄTKOWYCH OKOLICZNOŚCIACH**

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach i zgodnie z art. 14 ust. 8 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

<b>Opis</b>	<b>Termin</b>
Podmiot odpowiedzialny będzie dostarczać coroczne uaktualnienia zawierające wszelkie nowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu u pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznowa po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.	Przedkładane corocznie

**ANEKS III**

**OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

## INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

### PUDEŁKO

#### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atriance 5 mg/ml roztwór do infuzji  
nelarabina

#### 2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każdy ml zawiera 5 mg nelarabiny.

#### 3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny/ sodu wodorotlenek. W celu uzyskania dodatkowych informacji, należy zapoznać się z treścią ulotki.

#### 4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Roztwór do infuzji

6 x fiołki 50 ml  
250 mg/50 ml  
1 x fiołka 50 ml  
250 mg/50 ml

#### 5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie

#### 6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### 7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

UWAGA: Lek cytotoksyczny, specjalna instrukcja dotycząca przygotowania leku do stosowania (patrz Ulotka dla pacjenta).

#### 8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Po otwarciu fiolki lek jest stabilny do 8 godzin w temperaturze do 30°C.

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE****11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/403/001	6 x fiolki 50 ml
EU/1/07/403/002	1 x fiolka 50 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI****15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH**

**NAKLEJKA NA FIOŁKĘ**

**1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Atriance 5 mg/ml roztwór do infuzji  
nelarabina

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każdy ml zawiera 5 mg nelarabiny.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Substancje pomocnicze: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny/ sodu wodorotlenek.

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

Roztwór do infuzji

250 mg/50 ml

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie dożylnie

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO  
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE**

Lek cytotoksyczny

**8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/07/403/001

EU/1/07/403/002

6 x fiołki 50 ml

1 x fiołka 50 ml

**13. NUMER SERII**

Nr serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille’a.

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**



## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

### Atriance 5 mg/ml roztwór do infuzji

nelarabina

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### Spis treści ulotki:

1. Co to jest lek Atriance i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atriance
3. Jak stosować Atriance
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać Atriance
6. Zawartość opakowania i inne informacje

#### 1. Co to jest lek Atriance i w jakim celu się go stosuje

Atriance zawiera nelarabinę, która należy do grupy leków zwanych *lekami przeciwnowotworowymi*, stosowanych w chemioterapii mającej na celu zniszczenie niektórych rodzajów komórek nowotworowych.

#### Lek Atriance jest stosowany w leczeniu pacjentów:

- z rodzajem białaczki, zwanym ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową. Białaczka powoduje nadmierne zwiększenie liczby krwinek białych. We krwi lub innych tkankach może się pojawić zbyt wiele krwinek białych. Rodzaj białaczki zależy od rodzaju białych krwinek, które są głównie objęte procesem chorobowym. W tym przypadku są to komórki zwane limfoblastami.
- z rodzajem chłoniaka, zwanym chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym. Chłoniak ten wywołany jest przez nagromadzenie limfoblastów, będących typem krwinek białych.

W przypadku jakichkolwiek pytań dotyczących swojej choroby należy zwrócić się do lekarza.

#### 2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Atriance

##### U pacjenta (lub u leczonego dziecka) nie wolno stosować leku Atriance

- jeśli pacjent (lub leczone dziecko) ma uczulenie na nelarabinę lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

#### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas stosowania leku Atriance zgłaszano ciężkie działania niepożądane ze strony układu

nerwowego. Objawy mogą dotyczyć stanu psychicznego (np. zmęczenie) lub fizycznego (np. drgawki, uczucie drętwienia lub mrowienia, osłabienie i porażenie). **Lekarz będzie regularnie kontrolował stan pacjenta w zakresie tych objawów podczas leczenia (patrz również punkt 4 “Możliwe działania niepożądane”).**

Przed zastosowaniem tego leku należy również poinformować lekarza:

- **jeżeli u pacjenta (lub u leczonego dziecka) występują choroby nerek lub wątroby.** Może być konieczne dostosowanie dawki leku Atriance.
- **jeżeli u pacjenta (lub u leczonego dziecka) dokonano w ostatnim czasie lub planowane jest szczepienie z użyciem szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje** (na przykład szczepionka przeciw polioomyelitis, ospie wietrznej, durowi brzuszному).
- **jeżeli u pacjenta (lub u leczonego dziecka) występują jakiegokolwiek zaburzenia krwi** (na przykład niedokrwistość).

### **Badania krwi podczas leczenia**

Podczas leczenia lekarz prowadzący powinien regularnie wykonywać u pacjenta badania krwi w celu wykrycia możliwych zaburzeń krwi, które były związane ze stosowaniem leku Atriance.

### **Pacjenci w podeszłym wieku**

Pacjenci w podeszłym wieku mogą być bardziej wrażliwi na działania niepożądane ze strony układu nerwowego (patrz wykaz podany wyżej pod punktem „Ostrzeżenia i środki ostrożności”). W trakcie leczenia lekarz prowadzący będzie regularnie sprawdzał, czy u pacjenta nie występują te objawy.

### **Należy poinformować lekarza w przypadku wystąpienia tych okoliczności.**

#### **Atriance a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również preparatów ziołowych lub leków zakupionych samodzielnie, które wydawane są bez recepty.

Należy poinformować lekarza w przypadku rozpoczęcia stosowania innych leków podczas stosowania leku Atriance.

#### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Lek Atriance nie jest zalecany do stosowania u kobiet w ciąży. Może on uszkodzić dziecko w przypadku poczęcia przed, w trakcie lub wkrótce po zakończeniu leczenia. Zaleca się, aby omówić z lekarzem zagadnienie stosowania odpowiedniej metody zapobiegania ciąży. Nie należy próbować zajść w ciążę/zostać ojcem dziecka dopóki lekarz nie stwierdzi, że jest to bezpieczne.

Mężczyźni, którzy planują zostać ojcem dziecka, powinni zasięgnąć porady lekarza w zakresie planowania rodziny. Jeżeli partnerka pacjenta otrzymującego lek Atriance zajdzie w ciążę, należy natychmiast powiadomić o tym lekarza.

Brak danych dotyczących przenikania leku Atriance do mleka kobiecego. W przypadku stosowania leku Atriance pacjentka musi przerwać karmienie piersią. Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza.

#### **Prowadzenie pojazdów i obsługa maszyn**

Lek Atriance może powodować senność, zarówno w trakcie leczenia jak i kilka dni po jego zakończeniu. Jeśli pacjent czuje się zmęczony lub osłabiony, nie powinien prowadzić pojazdów, obsługiwać żadnych urządzeń mechanicznych ani nie posługiwać się narzędziami.

#### **Atriance zawiera sód**

Lek zawiera 88,51 mg (3,85 mmol) sodu (głównego składnika soli kuchennej) w każdej fiołce (50 ml). Odpowiada to 4,4% maksymalnej zalecanej dobowej dawki sodu w diecie u osób dorosłych.

### 3. Jak stosować Atriance

Stosowana dawka leku Atriance jest uzależniona od:

- **poła powierzchni ciała pacjenta (lub leczonego dziecka)** (które jest obliczane przez lekarza na podstawie wzrostu i masy ciała).
- **wyników badań krwi** przeprowadzonych przed rozpoczęciem leczenia.

#### **Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)**

Zazwyczaj stosowana dawka wynosi 1500 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę.

Lekarz lub pielęgniarka podaje dawkę leku Atriance w postaci infuzji dożylniej (kroplówki). Kroplówka jest zazwyczaj podawana do żyły kończyny górnej w czasie około 2 godzin.

**Infuzja dożylna (kroplówka) podawana jest raz na dobę w 1., 3. i 5. dniu leczenia.** Podawanie leku w ten sposób powtarzane jest zazwyczaj co trzy tygodnie. Sposób leczenia może zostać zmieniony w zależności od wyników przeprowadzanych regularnie badań krwi. Lekarz zdecyduje, ile cykli leczenia potrzebuje pacjent.

#### **Dzieci i młodzież (w wieku 21 lat i poniżej)**

Zalecana dawka wynosi 650 mg/m<sup>2</sup> powierzchni ciała na dobę.

Lekarz lub pielęgniarka podaje pacjentowi (lub leczonemu dziecku) odpowiednią dawkę leku Atriance w postaci *infuzji dożylniej* (kroplówki). Kroplówka jest zazwyczaj podawana do żyły kończyny górnej w czasie około 1 godziny.

#### **Pacjent (lub leczone dziecko) otrzymuje infuzję dożylną (kroplówkę) raz na dobę przez 5 dni.**

Podawanie leku w ten sposób powtarzane jest zazwyczaj co trzy tygodnie. Sposób leczenia może zostać zmieniony w zależności od wyników przeprowadzanych regularnie badań krwi. Lekarz zdecyduje, ile cykli leczenia potrzebuje pacjent.

#### **Przerywanie leczenia lekiem Atriance**

Lekarz zdecyduje kiedy należy przerwać leczenie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

### 4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Większość działań niepożądanych zgłaszanych podczas stosowania leku Atriance występowała u dorosłych, dzieci i młodzieży. Niektóre działania niepożądane były częściej zgłaszane u dorosłych. Nie jest znana przyczyna tej różnicy.

W przypadku wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.

#### **Najcięższe działania niepożądane**

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 pacjentów** otrzymujących lek Atriance.

- **Objawy zakażenia.** Lek Atriance może zmniejszać ilość białych krwinek i zmniejszać odporność na zakażenia (w tym zapalenie płuc). Może to nawet powodować zagrożenie życia. Objawy zakażenia obejmują:
  - gorączkę
  - poważne pogorszenie ogólnego stanu zdrowia
  - objawy miejscowe, np. ból gardła, ból w jamie ustnej lub dolegliwości ze strony dróg moczowych (takie jak pieczenie podczas oddawania moczu, które może być objawem

zakażenia dróg moczowych)

**Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem prowadzącym**, jeśli wystąpi którykolwiek z powyższych objawów. W takim przypadku zostanie wykonane badanie krwi w celu potwierdzenia ewentualnego zmniejszenia liczby białych krwinek.

### **Inne bardzo częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **częściej niż u 1 na 10 pacjentów** otrzymujących lek Atriance.

- Zmiany czucia w obrębie dłoni lub stóp, osłabienie siły mięśniowej objawiające się trudnością we wstawaniu z krzesła lub trudnościami w chodzeniu (*neuropatia obwodowa*); zmniejszenie wrażliwości na delikatny dotyk lub niewielki ból, zaburzenia czuciowe, takie jak pieczenie, mrowienie, uczucie pełzania na skórze.
- Uczucie ogólnego osłabienia i zmęczenia (*przemijająca niedokrwistość*). W niektórych przypadkach może być konieczne przetoczenie krwi.
- Nieadekwatne siniaczenie lub krwawienie, spowodowane zmniejszeniem ilości krwinek odpowiedzialnych za krzepnięcie krwi. Może to prowadzić do obfitego krwawienia po stosunkowo niewielkich zranieniach, takich jak niewielkie skaleczenie. Rzadko może dochodzić nawet do cięższego krwawienia (*krwotoku*). Należy poradzić się lekarza jak zminimalizować ryzyko krwawienia.
- Uczucie sennaści; ból głowy; zawroty głowy.
- Zadzyszka, trudności w oddychaniu; kaszel.
- Uczucie mdłości (*nudności*); wymioty; biegunka; zaparcie
- Ból mięśni.
- Opuchnięcie części ciała spowodowane nagromadzeniem zwiększonej ilości płynu (*obrzęki*).
- Podwyższona temperatura ciała (*gorączka*); zmęczenie; uczucie osłabienia/utruty sił.

**Należy poinformować lekarza**, jeśli któryś z tych objawów stanie się uciążliwy.

### **Częste działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 10 pacjentów** otrzymujących lek Atriance:

- Gwałtowne, niekontrolowane skurcze mięśni, często z towarzyszącą utratą przytomności, co może być spowodowane napadem padaczkowym (*drgawki*).
- Niezręczność i utrata koordynacji ruchów zaburzające równowagę, chodzenie, ruchy kończyn i gałek ocznych lub mowę.
- Niezamierzone, rytmiczne potrząsanie jedną lub wieloma kończynami (*drżenia*).
- Osłabienie siły mięśniowej (może być związane z *neuropatią obwodową* – patrz powyżej), ból stawu, ból pleców, bóle dłoni i stóp, w tym uczucie mrowienia i drętwienia.
- Obniżenie ciśnienia krwi.
- Utrata masy ciała i utrata apetytu (*anoreksja*); bóle brzucha, ból w jamie ustnej, owrzodzenia lub zapalenie jamy ustnej.
- Zaburzenia pamięci, uczucie dezorientacji; niewyraźne widzenie; zaburzenie lub utrata smaku (*dysgeusia*).
- Nagromadzenie płynu wokół płuc, prowadzące do wystąpienia bólu w klatce piersiowej i trudności w oddychaniu (*wysięk opłucnowy*); świszczący oddech
- Zwiększenie ilości bilirubiny we krwi, co może powodować zażółcenie skóry i ospałość.
- Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych.
- Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (objaw choroby nerek, która może prowadzić do zmniejszenia częstości oddawania moczu).
- Uwolnienie zawartości komórek nowotworowych (*zespół rozpadu guza*), co może być dodatkowym obciążeniem dla organizmu. Objawy początkowe obejmują nudności, wymioty, zadyszka, nieregularne bicie serca, zmętnienie moczu, ospałość i/lub towarzyszący dyskomfort. Jeśli objawy te występują, to zdarza się to najczęściej w po podaniu pierwszej dawki. Lekarz zastosuje odpowiednie postępowanie w celu zminimalizowania ryzyka takiego zdarzenia.
- Zmniejszenie stężenia niektórych substancji we krwi:
  - zmniejszenie stężenia wapnia, co może powodować kurcze mięśni, skurcze w obrębie jamy brzusznej
  - zmniejszenie stężenia magnezu, co może powodować osłabienie siły mięśniowej, dezorientację, gwałtowne ruchy, podwyższenie ciśnienia krwi, zaburzenia rytmu serca i

osłabienie odruchów w przypadku bardzo znacznego zmniejszenia stężenia magnezu we krwi.

- zmniejszenie stężenia potasu mogące spowodować uczucie osłabienia
- zmniejszenie stężenia glukozy, co może spowodować nudności, pocenie się, osłabienie, omdlenie, dezorientację lub omamy.

**Należy poinformować lekarza**, jeśli któryś z tych objawów stanie się uciążliwy.

#### **Rzadkie działania niepożądane**

Mogą wystąpić **nie częściej niż u 1 na 1 000 pacjentów** przyjmujących lek Atriance

- Ciężka choroba, która niszczy mięśnie szkieletowe, charakteryzująca się obecnością mioglobiny (produkt rozpadu komórek mięśniowych) w moczu (*rabdomioliza*), zwiększeniem aktywności fosfokinazy kreatynowej we krwi.

**Należy poinformować lekarza**, jeśli któryś z tych objawów stanie się uciążliwy

#### **Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

### **5. Jak przechowywać Atriance**

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce.

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania leku.

Po otwarciu fiolki lek Atriance jest stabilny do 8 godzin w temperaturze do 30°C.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

### **6. Zawartość opakowania i inne informacje**

#### **Co zawiera Atriance**

- Substancją czynną leku jest nelarabina. Każdy ml leku Atriance roztwór do infuzji zawiera 5 mg nelarabiny. Każda fiolka zawiera 250 mg nelarabiny.
- Pozostałe składniki to: sodu chlorek, woda do wstrzykiwań, kwas solny/ sodu wodorotlenek (patrz punkt 2 „Atriance zawiera sól”).

#### **Jak wygląda Atriance i co zawiera opakowanie**

Lek Atriance roztwór do infuzji ma postać przezroczystego, bezbarwnego roztworu. Lek jest dostępny w fiolkach z bezbarwnego szkła, z gumowym korkiem, zabezpieczonych aluminiowym kapslem.

Każda fiolka zawiera 50 ml.

Lek Atriance jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 6 fiolek.

**Podmiot odpowiedzialny**  
Sandoz Pharmaceuticals d.d.  
Verovškova ulica 57  
1000 Ljubljana  
Słowenia

**Wytwórca**  
Novartis Farmacéutica S.A.  
Gran Via de les Corts Catalanes, 764  
08013 Barcelona  
Hiszpania

Novartis Pharma GmbH  
Roonstraße 25  
D-90429 Norymberga  
Niemcy

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**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)

**Danmark**

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

**Malta**

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

**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

**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](mailto:upit.croatia@sandoz.com)

**Ireland**

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

**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

**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)



**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.  
Verovskova 57  
SI-1000 Ljubljana  
Σλοβενία  
Τηλ: +357 22 69 0690

**Latvija**

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

**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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki:**

Ten lek został dopuszczony do obrotu w wyjątkowych okolicznościach. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego leku. Europejska Agencja Leków dokona co roku przeglądu wszystkich nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>. Znajdują się tam również linki do stron internetowych o rzadkich chorobach i sposobach leczenia.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

## **INSTRUKCJA DOTYCZĄCA PRZECHOWYWANIA I USUWANIA POZOSTAŁOŚCI LEKU ATRIANCE**

### **Przechowywanie leku Atriance roztwór do infuzji**

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania.

Po otwarciu fiolki lek Atriance jest stabilny do 8 godzin w temperaturze do 30°C.

### **Instrukcja dotycząca postępowania z lekiem Atriance i usuwania jego pozostałości**

Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i usuwania ich pozostałości, w szczególności:

- Personel powinien być przeszkolony w zakresie postępowania z produktem leczniczym i jego przenoszenia.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z tym produktem leczniczym podczas jego przygotowywania/przenoszenia powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Wszelkie płynne odpady powstałe w trakcie sporządzania roztworu do infuzji zawierającego nelarabinę można spłukać dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie dużą ilością wody.