

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg nelarabina.

1 viala vsebuje 250 mg nelarabina.

Pomožna snov z znanim učinkom:

1 ml raztopine vsebuje 1,770 mg (77 mikromolov) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nelarabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) in limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL), pri katerih se bolezen na predhodno zdravljenje z vsaj dvema režimoma kemoterapije ni odzvala ali pa se je ponovila.

Podatki, ki podpirajo ti indikaciji, so zaradi majhnega števila tovrstnih bolnikov omejeni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo nelarabina mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil.

Odmerjanje

Redno je treba spremljati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in starejši)

Priporočeni odmerek nelarabina za odrasle in mladostnike, stare 16 let ali starejše, je 1.500 mg/m². Bolnik ga prejme na 1., 3. in 5. dan v obliki dvourne intravenske infuzije. Zdravljenje se ponavlja vsakih 21 dni.

Otroci in mladostniki (stari 21 let in mlajši)

Priporočeni odmerek nelarabina za otroke in mladostnike (stare 21 let ali mlajše) je 650 mg/m². Bolnik ga prejme 5 zaporednih dni enkrat dnevno v obliki intravenske infuzije, ki traja eno uro. Zdravljenje se ponavlja vsakih 21 dni.

V kliničnih študijah so pri bolnikih, starih od 16 do 21 let, uporabljali oba odmerka, 650 mg/m² in 1.500 mg/m². Učinkovitost in varnost obeh režimov zdravljenja sta bili podobni. Ustrezni režim zdravljenja bolnikov v tem starostnem obdobju mora določiti lečeči zdravnik.

Za bolnike, mlajše od 4 let, so na voljo le omejeni klinični farmakološki podatki (glejte poglavje 5.2).

Prilagoditev odmerka

Zdravljenje z nelarabinom je treba prekiniti ob pojavu prvega znaka nevroloških toksičnih dogodkov stopnje 2 ali večje po enotni razvrstitvi meril neželenih dogodkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event"). V primeru pojava drugih toksičnih učinkov, vključno s hematološko toksičnostjo, je treba razmisliti o odložitvi dajanja naslednjega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Zaradi nezadostnega števila bolnikov, starih 65 let in starejših, ki so se zdravili z nelarabinom, morebitnega drugačnega odziva pri starostnikih glede na mlajše bolnike ni bilo mogoče ugotoviti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe nelarabina niso proučevali. Nelarabin in 9-β-D-arabino-furanosilgvanin (ara-G) se deloma izločata skozi ledvice (glejte poglavje 5.2). Zaradi nezadostnih podatkov ne moremo podati priporočil za prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvičnim kreatininskim očistkom Cl_{cr}, manjšim od 50 ml/min. Bolnike z ledvično okvaro je treba med zdravljenjem z nelarabinom skrbno nadzirati glede pojava toksičnih učinkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe nelarabina niso proučevali. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

Način uporabe

Nelarabin je namenjen izključno za intravensko uporabo in ga pred uporabo ne smete razredčiti. Ustrezen odmerek nelarabina morate prenesti v polivinilkloridno (PVC) ali etilvinilacetatno (EVA) infuzijsko vrečko ali steklen vsebnik in uporabljati intravensko, pri odraslih v obliki dvourne infuzije, pri pediatričnih bolnikih pa v obliki enourne infuzije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

NEVROLOŠKI NEŽELENI UČINKI

Pri uporabi nelarabina so poročali o pojavu resnih nevroloških učinkov. Ti učinki so vključevali spremembe duševnega stanja, vključno s hudo somnolenco, zmedenostjo in komo, učinke na centralni živčni sistem, vključno s konvulzijami, ataksijo in epileptičnim statusom, ter periferno nevropatijo, vključno s hipestezijo v razponu od odrevenelosti in parestezije do motorične oslabeledosti in paralize. Poročali so tudi o učinkih, povezanih z demielinizacijo in ascendentno periferno nevropatijo, ki je bila podobna Guillain-Barréjevemu sindromu (glejte poglavje 4.8).

Nevrotoksičnost je toksični učinek nelarabina, ki omejuje velikost odmerka. Po prekinitvi zdravljenja z nelarabinom bolniki, pri katerih so se pojavili ti neželeni učinki, niso vedno povsem okrevale.

Bolnike je zato potrebno skrbno nadzirati glede pojava nevroloških učinkov in zdravljenje z nelarabinom prekiniti ob pojavu prvega znaka nevroloških toksičnih učinkov stopnje 2 ali večje po NCI CTCAE.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z intratekalno kemoterapijo ali se z njo zdravijo sočasno, in bolnikih, ki so se predhodno zdravili s kraniospinalnim obsevanjem, je tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov večje (glejte poglavje 4.2 - Prilagoditev odmerka). Sočasnega zdravljenja z intratekalno kemoterapijo ali kraniospinalnim obsevanjem ali obojim zato ne priporočamo.

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko po cepljenju z živim cepivom pride do okužbe. Cepljenja z živimi cepivi zato ne priporočamo.

V povezavi z zdravljenjem z nelarabinom so poročali o levkopeniji, trombocitopeniji, anemiji in nevtropeniji (vključno s febrilno nevtropenijo). Redno je treba nadzirati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov (glejte poglavje 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo nelarabin, priporočamo intravensko dovajanje tekočine v skladu z običajno zdravniško prakso preprečevanja hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Pri bolnikih s tveganjem za pojav hiperurikemije je treba razmisliti o uporabi alopurinola.

Starostniki

V klinične študije z nelarabinom ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let in starejših, zato morebitnega drugačnega odziva pri starostnikih glede na mlajše bolnike ni bilo mogoče ugotoviti. Eksploratorna analiza kaže, da bi lahko bila višja starost, še posebej nad 65 let, povezana z večjim deležem nevroloških neželenih dogodkov.

Kancerogenost in mutagenost

Preskušanj kancerogenega delovanja nelarabina niso izvedli. Znano je, da je nelarabin za sesalske celice genotoksičen (glejte poglavje 5.3).

Opozorilo o vsebnosti natrija

To zdravilo vsebuje 88,51 mg (3,85 mikromolov) natrija na vialo (50 ml), kar je enako 4,4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nelarabin in ara-G *in vitro* ne zavirata pomembneje aktivnosti glavnih jetrnih izoencimov citokroma P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4.

Sočasne uporabe nelarabina in zaviralcev adenozin-deaminaze, kot je pentostatin, ne priporočamo. Pri sočasni uporabi se lahko zmanjša učinkovitost nelarabina ali spremeni profil neželenih učinkov katerekoli od zdravilnih učinkovin ali oboje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno aktivne ženske in moški morajo med zdravljenjem z nelarabinom uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Moški s partnerkami, ki so noseče ali lahko zanosijo, morajo med zdravljenjem z nelarabinom in še najmanj tri mesece po končanem zdravljenju uporabljati kondom.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nelarabina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, vendar pa bi izpostavljenost zdravilu med nosečnostjo verjetno povzročila anomalije in malformacije plodu.

Nelarabina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če bolnica med zdravljenjem z nelarabinom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, če se nelarabin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z zdravilom Atriance je treba z dojenjem prekiniti.

Plodnost

Vpliv nelarabina na plodnost pri človeku ni znan. Na osnovi farmakološkega delovanja učinkovine so neželeni učinki na plodnost možni. Če je primerno, se je z bolnikom treba pogovoriti o načrtovanju družine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Atriance ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Med zdravljenjem in še več dni po zdravljenju z nelarabinom se pri bolniku lahko pojavi somnolenca. Bolnika je treba opozoriti, da lahko somnolenca zmanjša sposobnost za opravljanje opravil, ki zahtevajo zbranost, npr. vožnja vozil.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnostni profil iz ključnih kliničnih študij s priporočenimi odmerki nelarabina za odrasle (1.500 mg/m^2) in otroke (650 mg/m^2) temelji na podatkih, pridobljenih pri 103 odraslih in 84 pediatričnih bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost, bolezn prebavil, bolezn krvi, bolezn dihal, bolezn živčevja (somnolenca, periferne nevrološke okvare [senzorične in motorične], omotičnost, hipestezija, parestezija, glavobol) in zvišana telesna temperatura. Nevrotoksičnost je toksični učinek nelarabina, ki omejuje velikost odmerka (glejte poglavje 4.4).

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki	Odrasli (1.500 mg/m^2) N=103	Otroci (650 mg/m^2) N=84
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužba (med drugimi tudi sepsa, bakteriemija, pljučnica in glivične okužbe)	Zelo pogosti: 40 (39 %)	Zelo pogosti: 13 (15 %)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		
sindrom tumorske lize (glejte tudi podatke iz programa sočutne uporabe (compassionate use programme) in neključnih študij)	Pogosti: 1 (1 %)	Navedba smiselno ni potrebna.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
febrilna nevtropenija	Zelo pogosti: 12 (12 %)	Pogosti: 1 (1 %)
nevtropenija	Zelo pogosti: 83 (81 %)	Zelo pogosti: 79 (94 %)
levkopenija	Pogosti: 3 (3 %)	Zelo pogosti: 32 (38 %)
trombocitopenija	Zelo pogosti: 89 (86 %)	Zelo pogosti: 74 (88 %)
anemija	Zelo pogosti: 102 (99 %)	Zelo pogosti: 80 (95 %)
Presnovne in prehranske motnje		
hipoglikemija	Navedba smiselno ni potrebna.	Pogosti: 5 (6 %)
hipokalcemija	Pogosti: 3 (3 %)	Pogosti: 7 (8 %)
hipomagneziemija	Pogosti: 4 (4 %)	Pogosti: 5 (6 %)
hipokaliemija	Pogosti: 4 (4 %)	Zelo pogosti: 9 (11 %)
anoreksija	Pogosti: 9 (9 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Psihiatrične motnje		
zmedenost	Pogosti: 8 (8 %)	Pogosti: 2 (2 %)
Bolezni živčevja		
epileptični napadi (vključno s konvulzijami, napadi grand mal in epileptičnim statusom)	Pogosti: 1 (1 %)	Pogosti: 5 (6 %)
amnezija	Pogosti: 3 (3 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
somnolenca	Zelo pogosti: 24 (23 %)	Pogosti: 6 (7 %)
motnje perifernega živčevja (senzoričnega in motoričnega)	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Zelo pogosti: 10 (12 %)
hipestezija	Zelo pogosti: 18 (17 %)	Pogosti: 5 (6 %)
parestezija	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Pogosti: 3 (4 %)
ataksija	Pogosti: 9 (9 %)	Pogosti: 2 (2 %)
motnje ravnotežja	Pogosti: 2 (2 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
tremor	Pogosti: 5 (5 %)	Pogosti: 3 (4 %)
omotica	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
glavobol	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Zelo pogosti: 14 (17 %)
paragevzija	Pogosti: 3 (3 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Očesne bolezni		
zamegljen vid	Pogosti: 4 (4 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Žilne bolezni		
hipotenzija	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
plevralni izliv	Pogosti: 10 (10 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
piskanje	Pogosti: 5 (5 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
dispneja	Zelo pogosti: 21 (20 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
kašelj	Zelo pogosti: 26 (25 %)	Navedba smiselno ni potrebna.

Bolezni prebavil		
driska	Zelo pogosti: 23 (22 %)	Pogosti: 2 (2 %)
stomatitis	Pogosti: 8 (8 %)	Pogosti: 1 (1 %)
bruhanje	Zelo pogosti: 23 (22 %)	Pogosti: 8 (10 %)
bolečine v trebuhu	Pogosti: 9 (9 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
obstipacija	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Pogosti: 1 (1 %)
navzea	Zelo pogosti: 42 (41 %)	Pogosti: 2 (2 %)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
hiperbilirubinemija	Pogosti: 3 (3 %)	Pogosti: 8 (10 %)
zvišana aktivnost transaminaz	Navedba smiselno ni potrebna.	Zelo pogosti: 10 (12 %)
zvišana aktivnost aspartat-aminotransferaze	Pogosti: 6 (6 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
mišična oslabeledost	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
mialgija	Zelo pogosti: 13 (13 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
artralgija	Pogosti: 9 (9 %)	Pogosti: 1 (1 %)
bolečine v hrbtu	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
bolečine v udih	Pogosti: 7 (7 %)	Pogosti: 2 (2 %)
rabdomioliza, zvišana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi (glejte "Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet")	Redki: navedba ni smiselno potrebna.	Redki: navedba ni smiselno potrebna.
Bolezni sečil		
zvišana koncentracija kreatinina v krvi	Pogosti: 2 (2 %)	Pogosti: 5 (6 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
edem	Zelo pogosti: 11 (11 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
nenormalna drža	Pogosti: 6 (6 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
periferni edem	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
zvišana telesna temperatura	Zelo pogosti: 24 (23 %)	Pogosti: 2 (2 %)
bolečina	Zelo pogosti: 11 (11 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
utrujenost	Zelo pogosti: 51 (50 %)	Pogosti: 1 (1 %)
astenija	Zelo pogosti: 18 (17 %)	Pogosti: 5 (6 %)

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Dodatno se poročali še o enem primeru odraslega bolnika s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, ki je bila potrjena z biopsijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nelarabinom, so poročali o pojavu oportunističnih okužb, ki so bile v posameznih primerih usodne.

Bolezni živčevja

Poročali so tudi o dogodkih, povezanih z demielinizacijo in ascendentno periferno nevropatijo, podobno kot pri Guillain-Barréjevemu sindromu.

Pri dveh otrocih je prišlo do nevrološkega dogodka s smrtnim izidom.

Podatki iz študij Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute)/programa sočutne uporabe (compassionate use programme) in študij I. faze

Razen podatkov o neželenih učinkih iz ključnih kliničnih študij nelarabina, so na razpolago tudi podatki o 875 bolnikih, ki so bili vključeni v študije Nacionalnega onkološkega inštituta/program sočutne uporabe (694 bolnikov) in študije I. faze (181 bolnikov). Opaženi so bili naslednji dodatni neželeni učinki:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)
Sindrom tumorske lize – 7 primerov (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Med uporabo nelarabina po pridobitvi dovoljenja za promet so opažali rabdomiolizo in zvišanje koncentracij kreatin fosfokinaze v krvi. Ta poročila vključujejo tako spontana poročila kot tudi resne neželene učinke iz študij, ki potekajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah je en otrok prejemal nelarabin v odmerku do 75 mg/kg (približno 2.250 mg/m²) enkrat na dan 5 dni, 5 odraslih bolnikov v odmerku do 60 mg/kg (približno 2.400 mg/m²) enkrat na dan 5 dni, 2 odrasla bolnika pa v odmerku do 2.900 mg/m² na 1., 3. in 5. dan.

Simptomi in znaki

Posledica prevelikega odmerjanja nelarabina bo verjetno huda nevrotoksičnost (možno s paralizo in komo), mielosupresija in možna smrt. Pri uporabi odmerka 2.200 mg/m² na 1., 3. in 5. dan vsakih 21 dni se je pri 2 bolnikih pojavila pomembna ascendentna senzorična nevropatija stopnje 3. Pri magnetnoresonančnem slikanju (MRS) so pri teh 2 bolnikih ugotovili spremembe, ki so bile v skladu s procesom demielinizacije v vratnem delu hrbtenjače.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje nelarabina antidot ni znan. Zagotoviti je treba podporno zdravljenje v skladu z dobro klinično prakso.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01B B 07

Nelarabin je predzdravilo analoga deoksigvanozina ara-G. Nelarabin se z adenozin-deaminazo (ADA) hitro demetilira v ara-G, v celici pa se nato z deoksigvanozin-kinazo in deoksicitidin-kinazo fosforilira v 5'-monofosfatni presnovek. Monofosfatni presnovek nato preide v aktivno 5'-trifosfatno obliko, ara-GTP. Kopičenje ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah omogoča želeno vgraditev ara-GTP v deoksiribonukleinsko kislino (DNA), kar vodi v zavrtje sinteze DNA. To povzroči propad celice. Drugi mehanizmi lahko prispevajo k citotoksičnim učinkom nelarabina. *In vitro* so celice T bolj dovzetne za citotoksične učinke nelarabina kot celice B.

Klinična učinkovitost in podatki

Klinična študija pri odraslih s ponovitvijo bolezni ali neodzivno akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL)

V odprti študiji, ki sta jo izvedli raziskovalni skupini "Cancer and Leukaemia Group B" in "Southwest Oncology Group", so varnost in učinkovitost nelarabina vrednotili pri 39 odraslih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL). Pri osemindvajsetih od 39 bolnikov je prišlo do ponovite bolezni ali pa se najmanj na dva od predhodnih indukcijskih režimov zdravljenja niso odzvali. Bolniki so bili stari od 16 do 65 let (srednja starost 34 let). Bolniki so prejeli nelarabin v odmerku 1.500 mg/m²/dan v obliki dvournе intravenske infuzije na 1., 3. in 5. dan 21-dnevnega cikla. Popolni odziv (delež blastov v kostnem mozgu ≤ 5 %, brez drugih znakov bolezni in izboljšanje periferne krvne slike v celoti) je bil dosežen pri petih od 28 bolnikov (18 %) [95 % interval zaupanja: 6 %-37 %], ki so se zdravili z nelarabinom. Popolni odziv s hematološkim izboljšanjem ali brez njega je bil dosežen pri skupno 6 bolnikih (21 %) [95 % interval zaupanja: 8 %-41 %]. Po obeh definicijah odziva je bil popolni odziv dosežen po 2,9 do 11,7 tednih. Odziv se je ohranil (po obeh definicijah odziva (n = 5)) od 15 do 195+ tednov. Srednja celotna doba preživetja je bila 20,6 tednov [95 % interval zaupanja: 10,4–36,4]. Enoletno preživetje je bilo 29-odstotno [95 % interval zaupanja: 12 %-45 %].

Klinična študija pri pediatričnih bolnikih s ponovitvijo bolezni ali neodzivno akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL)

V odprti multicentrični študiji, ki jo je izvedla raziskovalna skupina "Childrens Oncology Group" (COG), je nelarabin v obliki enurne intravenske infuzije 5 dni prejelo 151 bolnikov, starih ≤ 21 let. Pri 149 bolnikih je prišlo do ponovitve akutne limfoblastne levkemije celic T (T-ALL) ali limfoblastnega limfoma celic T (T-LBL) ali pa se na predhodno zdravljenje niso odzvali. Štiriinosemdeset (84) bolnikov, od katerih jih je 39 predhodno bilo zdravljenih z dvema ali več indukcijskimi režimi zdravljenja, 31 pa z enim indukcijskim režimom zdravljenja, je nelarabin prejelo v odmerku 650 mg/m²/dan v obliki enurne intravenske infuzije 5 zaporednih dni enkrat dnevno. Zdravljenje se je ponavljalo vsakih 21 dni.

Od 39 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z dvema ali več indukcijskimi režimi zdravljenja, je bil pri 5 (13 %) [95 % interval zaupanja: 4 %-27 %] dosežen popolni odziv (delež blastov v kostnem mozgu ≤ 5 %, brez drugih znakov bolezni in izboljšanje periferne krvne slike v celoti), pri 9 (23 %) [95 % interval zaupanja: 11 %-39 %] pa popolni odziv s hematološkim izboljšanjem ali brez njega. Po obeh definicijah odziva se je odziv ohranil od 4,7 do 36,4 tednov. Srednja celotna doba preživetja je bila 13,1 tednov [95 % interval zaupanja: 8,7–17,4]. Enoletno preživetje je bilo 14-odstotno [95 % interval zaupanja: 3 %-26 %].

Pri trinajstih (42 %) od 31 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z enim indukcijskim režimom zdravljenja, je bil dosežen popolni odziv v celoti. Devet od teh 31 bolnikov se na predhodno indukcijsko obliko zdravljenja ni odzvalo (neodzivni bolniki). Popolni odziv na nelarabin je bil dosežen pri štirih (44 %) od teh devetih neodzivnih bolnikov.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nelarabin je predzdravilo analoga deoksigvanozina ara-G. Nelarabin se z adenozin-deaminazo (ADA) hitro demetilira v ara-G, v celici pa se nato z deoksigvanozin-kinazo in deoksicitidin-kinazo fosforilira v 5'-monofosfatni presnovek. Monofosfatni presnovek nato preide v aktivno 5'-trifosfatno obliko, ara-GTP. Kopičenje ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah omogoča želeno vgraditev ara-GTP v deoksiribonukleinsko kislino (DNA), kar vodi v zavrtje sinteze DNA. To povzroči propad celice. Drugi mehanizmi lahko prispevajo k citotoksičnim učinkom nelarabina. *In vitro* so celice T bolj dovzetne za citotoksične učinke nelarabina kot celice B.

Farmakokinetiko nelarabina in ara-G pri bolnikih, mlajših od 18 let, in odraslih bolnikih z neodzivno levkemijo ali limfomom, so ovrednotili z analizo presečne študije, kjer so uporabili podatke iz štirih študij I. faze.

Absorpcija

Odrasli

Plazemske $C_{\max}$ koncentracije ara-G so bile običajno dosežene ob koncu infundiranja nelarabina. Običajno so bile večje od $C_{\max}$ vrednosti nelarabina, kar kaže na hitro in obsežno konverzijo nelarabina v ara-G. Po dvourni infuziji nelarabina v odmerku 1.500 mg/m² je bila pri odraslih bolnikih srednja plazemska koncentracija $C_{\max}$ (% KV) nelarabina 13,9 µM (81 %), srednja vrednost $AUC_{\inf}$ nelarabina (% KV) pa 13,5 µM.h (56 %). Srednja plazemska vrednost $C_{\max}$ ara-G je bila 115 µM (16 %), srednja plazemska vrednost $AUC_{\inf}$ ara-G pa 571 µM.h (30 %).

Znotrajcelične $C_{\max}$ koncentracije ara-GTP so bile dosežene v 3 do 25 urah na 1. dan. Pri tem odmerku je bila srednja znotrajcelična vrednost $C_{\max}$ (% KV) ara-GTP 95,6 µM (139 %), srednja vrednost AUC pa 2.214 µM.h (263 %).

Pediatrični bolniki

Po enurni infuziji nelarabina v odmerku 400 ali 650 mg/m² so bile pri 6 pediatričnih bolnikih srednje plazemske vrednosti $C_{\max}$ in $AUC_{\inf}$ nelarabina, prilagojene na odmerek 650 mg/m², naslednje: $C_{\max}$ 45,0 µM (40 %), $AUC_{\inf}$ pa 38,0 µM.h (39 %). Srednja plazemska vrednost $C_{\max}$ ara-G je bila 60,1 µM (17 %), srednja plazemska vrednost $AUC_{\inf}$ ara-G pa 212 µM.h (18 %).

Porazdelitev

Na osnovi kombiniranih farmakokinetičnih podatkov iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m² je porazdelitev nelarabina in ara-G v telesu obsežna. Pri odraslih bolnikih je bila srednja vrednost (% KV) V_{ss} nelarabina 115 l/m² (159 %), pri pediatričnih pa 89,4 l/m² (278 %). Srednje vrednost V_{ss}/F ara-G je bila pri odraslih 44,8 l/m² (32 %), pri pediatričnih bolnikih pa 32,1 l/m² (25 %).

In vitro se nelarabin in ara-G ne vežeta pomembneje na humane plazemske proteine (manj kot 25 %). Pri koncentracijah do 600 µM nelarabina ali ara-G vezava ni odvisna od koncentracije.

Pri uporabi nelarabina na dnevni osnovi ali po shemi na 1., 3. in 5. dan niso opazili kopičenja nelarabina ali ara-G v plazmi.

Znotrajcelične koncentracije ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah so bile merljive daljši čas po aplikaciji nelarabina. Pri ponavljajočih se aplikacijah se je ara-GTP kopičil v celicah. Po shemi na 1., 3. in 5. dan so bile vrednosti $C_{\max}$ na 3. dan za približno 50 % večje od vrednosti $C_{\max}$ na 1. dan, vrednosti $AUC_{(0-t)}$ pa so bile na 3. dan za približno 30 % večje od vrednosti $AUC_{(0-t)}$ na 1. dan.

Biotransformacija

Glavni način presnove nelarabina je O-demetilacija z adenzin-deaminazo, pri čemer nastane ara-G, ki se nato hidrolizira do gvanina. Razen tega se nekaj nelarabina hidrolizira tudi do metilgvanina, ki nato z O-demetilacijo preide v gvanin. Gvanin z N-deaminacijo preide v ksantin, ki se nato nadalje oksidira do sečne kisline.

Izločanje

Nelarabin in ara-G se hitro izločita iz plazme, pri čemer je razpolovni čas nelarabina približno 30 minut, razpolovni čas ara-G pa približno 3 ure. Ti podatki so bili pridobljeni pri bolnikih z neodzivno levkemijo ali limfomom, ki so prejeli nelarabin v odmerku 1.500 mg/m² (odrasli) ali 650 mg/m² (otroci).

Kombinirani farmakokinetični podatki iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m² kažejo, da je pri odraslih bolnikih na 1. dan srednja vrednost (% KV) očistka (Cl) nelarabina 138 l/h/m² (104 %), pri pediatričnih bolnikih pa 125 l/h/m² (214 %) (n = 65 odrasli bolniki, n = 21 otroci). Na 1. dan je navidezni očistek ara-G (Cl/F) primerljiv med obema starostnima skupinama (9,5 l/h/m² (35 %) pri odraslih bolnikih in 10,8 l/h/m² (36 %) pri otrocih).

Nelarabin in ara-G se deloma izločata skozi ledvice. Pri 28 odraslih bolnikih se je v 24 urah po prejemu infuzije nelarabina na 1. dan z urinom v povprečju izločilo 5,3 % nelarabina in 23,2 % ara-G glede na prejeti odmerek. Pri 21 odraslih bolnikih je bil povprečni ledvični očistek nelarabina 9,0 l/h/m² (151 %), povprečni ledvični očistek ara-G pa 2,6 l/h/m² (83 %).

Ker so bile vrednosti znotrajceličnega ara-GTP določene v daljšem časovnem okviru, njegovega razpolovnega časa izločanja ni bilo možno zanesljivo določiti.

Pediatrična populacija

Za bolnike, mlajše od 4 let, so na voljo le omejeni klinični farmakološki podatki.

Kombinirani farmakokinetični podatki iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m² kažejo, da so vrednosti očistka (Cl) in V_{ss} za nelarabin in ara-G med obema starostnima skupinama primerljive. Drugi podatki o farmakokinetiki nelarabina in ara-G pri otrocih so navedeni v drugih podglavjih.

Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G. Pri istem odmerku so bile znotrajcelične vrednosti C_{max} in AUC_(0-t) ara-GTP pri odraslih bolnicah v povprečju za 2- do 3-krat večje kot pri odraslih bolnikih.

Rasa

Vpliva rase na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G niso posebej proučevali. Analiza presečne farmakokinetične/farmakodinamične študije ne kaže, da bi rasa očitneje vplivala na farmakokinetiko nelarabina, ara-G ali znotrajceličnega ara-GTP.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ali bolnikih na hemodializi farmakokinetike nelarabina in ara-G niso posebej proučevali. Nelarabin se skozi ledvice izloča v majhnem obsegu (5 do 10 % prejetega odmerka). Ara-G pa se skozi ledvice izloča v večjem obsegu (20 do 30 % prejetega odmerka nelarabina). V kliničnih študijah so bili odrasli in otroci razvrščeni v tri skupine glede na okvaro ledvic: z normalnim delovanjem ledvic (Cl_{cr} večji od 80 ml/min ($n = 56$)), z blago ledvično okvaro (Cl_{cr} enak 50 do 80 ml/min ($n = 12$)) in z zmerno ledvično okvaro (Cl_{cr} manjši od 50 ml/min ($n = 2$)). Pri bolnikih z blago ledvično okvaro je bil navidezni srednji očistek (Cl/F) ara-G za približno 7 % manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s Cl_{cr} manjšim od 50 ml/min zaradi pomanjkanja podatkov priporočil za prilagoditev odmerka ne moremo podati.

Starostniki

Starost ne vpliva na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G. Zaradi zmanjšane delovanje ledvic, ki je pri starostnikih pogostejše, se lahko zmanjša očistek ara-G (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kliničnih študijah niso opazili neželenih reakcij, v študijah na živalih pa so jih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, opazili. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji: pri vsakodnevem zdravljenju z nelarabinom, ki je trajalo 23 dni, je nelarabin pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od terapevtske izpostavljenosti človeka, pri opicah povzročil histopatološke spremembe v centralnem živčnem sistemu (vakuolizacija bele substance ter degenerativne spremembe v velikih možganih, malih možganih in hrbtnem mozgu). *In vitro* je nelarabin deloval citotoksično za monocite in makrofage.

Kancerogenost

Preskušanj kancerogenega delovanja nelarabina niso izvedli.

Mutagenost

Nelarabin je na celicah mišjega limfoma L5178Y/TK deloval mutageno, in sicer s presnovno aktivacijo ali brez nje.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V primerjavi s kontrolnimi učinkovinami je nelarabin pri plodovih kuncev povzročil večjo pojavnost malformacij, anomalij in variacij pri dajanju med obdobjem organogeneze v odmerkih, ki so na osnovi mg/m^2 predstavljali približno 24 % odmerka za odrasle bolnike. Pri odmerkih, ki so bili približno 2-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, so pri kuncih opazili razcepljeno nebo, pri odmerkih, ki so predstavljali približno 79 % odmerka za odrasle bolnike, pa odsotnost prstov. Pri vseh odmerkih so opazili odsotnost žolčnika, dodatne pljučne režnje, zračenost posameznih segmentov prsnice (sternebrae) ali dodatne segmente prsnice in zakasnelo zakostenevanje. Pri odmerku, ki je bil približno 2-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, so pri kuncih opazili počasnejše povečevanje telesne mase pri materah ter manjšo telesno maso plodov.

Plodnost

Študij o vplivu nelarabina na plodnost pri živalih niso izvedli. Pri opicah, ki so 30 zaporednih dni prejemale nelarabin intravensko v odmerkih, ki so na osnovi mg/m^2 predstavljali približno do 32 % odmerka za odrasle bolnike, niso opazili neželenih učinkov na moda ali jajčnike.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklena viala (steklo tipa I), zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in aluminijastim pečatom z rdečo zaskočno zaporko.

1 viala vsebuje 50 ml raztopine. Zdravilo Atriance je na voljo v pakiranjih po 1 vialo ali 6 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevati morate običajne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi protitumorskimi zdravili in njihovo ustrezno odstranjevanje, in sicer:

- Osebe mora biti ustrezno usposobljeno za rokovanje z zdravilom in njegovo aplikacijo.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebe, ki rokuje z zdravilom, mora med pripravo in aplikacijo zdravila nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, zaščitnimi očali in rokavicami.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri aplikaciji zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za odstranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino pri pripravi nelarabin raztopine za infundiranje lahko sperete z velikimi količinami vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi, morate površino, ki je bila v stiku, takoj sprati z velikimi količinami vode.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2007

Datum zadnjega podaljšanja: 16. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC (PROIZVAJALCI), ODGOVOREN (ODGOVORNI) ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca (proizvajalcev), odgovornega (odgovornih) za sproščanje serij

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

V natisnjenem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo letno posredoval podatke o katerih koli novih informacijah, ki zadevajo učinkovitost in varnost zdravila pri bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) in limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL), pri katerih se bolezen na predhodno zdravljenje z vsaj dvema režimoma kemoterapije ni odzvala ali pa se je ponovila.	vsako leto

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje
nelarabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 5 mg nelarabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

6 vial x 50 ml
250 mg/50 ml
1 viala x 50 ml
250 mg/50 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

OPOZORILO: Citotoksično zdravilo, posebni varnostni ukrepi za ravnanje z zdravilom (glejte Navodilo za uporabo).

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Po odprtju vial je zdravilo stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/403/001

6 vial x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 viala x 50 ml

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**NALEPKA ZA VIALO****1. IME ZDRAVILA**

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje
nelarabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

1 ml vsebuje 5 mg nelarabina.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za infundiranje

250 mg/50 ml

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
intravenska uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično zdravilo

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/07/403/001

6 vial x 50 ml

EU/1/07/403/002

1 viala x 50 ml

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje

nelarabin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Atriance in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atriance
3. Kako boste prejeli zdravilo Atriance
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Atriance
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Atriance in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Atriance vsebuje nelarabin, ki spada v skupino zdravil, ki jih imenujemo *antineoplastična zdravila* in jih uporabljamo v kemoterapiji za uničenje nekaterih vrst rakavih celic.

Zdravilo Atriance uporabljamo pri zdravljenju bolnikov z:

- obliko levkemije, ki se imenuje akutna limfoblastna levkemija celic T. Pri levkemiji je prisotno nenormalno veliko število belih krvnih celic. Nenormalno veliko število belih krvnih celic se lahko pojavi v krvi in drugih delih telesa. Oblika levkemije je odvisna od vrste belih krvnih celic, ki je prizadeta. V tem primeru so to limfoblasti.
- obliko limfoma, ki se imenuje limfoblastni limfom celic T. Pri tem limfomu pride do kopičenja limfoblastov, vrste belih krvnih celic.

Če imate kakršnokoli vprašanje o bolezni, se posvetujte s svojim zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Atriance

Zdravila Atriance ne smete prejeti/vaš otrok (če se on/ona zdravi) ne sme prejeti

- če ste alergični na/je vaš otrok (če se on/ona zdravi) alergičen na nelarabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pri zdravljenju z zdravilom Atriance so poročali o pojavu resnih neželenih učinkov na živčevje. Simptomi so lahko psihični (npr. utrujenost) ali telesni (npr. krči, občutek odrevenelosti ali mravljinčenja, šibkost in paraliza). **Zdravnik bo v času zdravljenja te simptome redno nadziral (glejte tudi poglavje 4 "Možni neželeni učinki").**

Preden boste prejeli/bo vaš otrok prejel to zdravilo, morate zdravnika tudi obvestiti:

- **če imate/ima vaš otrok (če se on/ona zdravi) kakršnekoli težave z ledvicami ali jetri.** Odmerek zdravila Atriance bo morda treba prilagoditi.
- **če ste pred kratkim bili cepljeni/je vaš otrok (če se on/ona zdravi) pred kratkim bil cepljen ali boste cepljeni/bo cepljen z živim cepivom** (na primer cepivo proti otroški ohromelosti, cepivo proti noricam ali cepivo proti tifusu).
- **če imate težave s krvjo (ali jih ima vaš otrok, ki se zdravi)** (na primer anemijo).

Krvne preiskave v času zdravljenja

Vaš zdravnik mora v času zdravljenja redno pregledovati vašo kri, da lahko spremlja pojavljanje težav s krvjo, ki so povezane z uporabo zdravila Atriance.

Starostniki

Če ste starejša oseba, ste lahko bolj dovzetni za neželene učinke, ki so povezani z živčevjem (glejte zgoraj našete simptome pod naslovom "Opozorila in previdnostni ukrepi"). Zdravnik vas bo v času zdravljenja redno pregledoval glede teh simptomov.

Obvestite svojega zdravnika, če se karkoli od navedenega nanaša na vas.

Druga zdravila in zdravilo Atriance

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli uporabljati katero koli drugo zdravilo, vključno z vsemi zdravili rastlinskega izvora in zdravili, ki ste jih dobili brez recepta.

Obvestite svojega zdravnika, če med zdravljenjem z zdravilom Atriance začnete jemati katerokoli drugo zdravilo.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Uporaba zdravila Atriance pri nosečnicah ni priporočljiva. Če ženska zanosi pred, med ali kmalu po zdravljenju, lahko zdravilo škoduje plodu. Uporabljati morate primerno metodo kontracepcije. O primerni metodi kontracepcije se posvetujte s svojim zdravnikom. Zanosite oziroma oče lahko postanete šele, ko zdravnik presodi, da je to varno.

Moški bolniki, ki želite postati očetje, se posvetujte s svojim zdravnikom o načrtovanju družine ali zdravljenju. Če zanosite med zdravljenjem z zdravilom Atriance, o tem nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Ni znano, če se zdravilo Atriance izloča z materinim mlekom. Med zdravljenjem z zdravilom Atriance morate z dojenjem prekiniti. Posvetujte se s svojim zdravnikom, preden vzamete katerokoli zdravilo.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Atriance lahko med zdravljenjem in še nekaj dni po zdravljenju povzroči občutek zaspanosti ali utrujenosti. Če ste utrujeni ali slabotni, ne vozite vozil in ne upravljajte s stroji ali z orodji.

Zdravilo Atriance vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 88,51 mg (3,85 mikromolov) natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo (50 ml). To je enako 4,4 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasel osebe.

3. Kako boste prejemali zdravilo Atriance

Odmerek zdravila, ki ga boste prejeli/ga bo prejel vaš otrok, je odvisen od:

- **vaše telesne površine/telesne površine vašega otroka (če se zdravi on/ona)** (zdravnik jo bo izračunal na osnovi podatkov o telesni višini in telesni masi).
- **izvidov krvnih preiskav**, opravljenih pred začetkom zdravljenja.

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in starejši)

Običajni odmerek je 1.500 mg/m² telesne površine na dan.

Odmerek zdravila Atriance vam bo v obliki kapljične infuzije dal **zdravnik ali medicinska sestra**. Infuzija običajno teče po kapljicah v roko približno 2 uri.

Kapljično infuzijo boste prejeli na 1., 3. in 5. dan zdravljenja enkrat na dan. Takšen vzorec zdravljenja se običajno ponavlja vsake tri tedne. Zdravljenje je lahko tudi drugačno, odvisno od izvidov rednih krvnih preiskav. Vaš zdravnik bo odločil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Otroci in mladostniki (stari 21 let in mlajši)

Priporočeni odmerek je 650 mg/m² telesne površine na dan.

Ustrezni odmerek zdravila Atriance vam bo/bo vašemu otroku (če se zdravi on/ona) v obliki kapljične infuzije dal **zdravnik ali medicinska sestra**. Infuzija običajno teče po kapljicah v roko približno 1 uro.

Kapljično infuzijo boste prejeli/bo vaš otrok (če se on/ona zdravi) prejemal 5 dni enkrat na dan. Takšen vzorec zdravljenja se običajno ponavlja vsake tri tedne. Zdravljenje je lahko tudi drugačno, odvisno od izvidov rednih krvnih preiskav. Vaš zdravnik bo odločil, koliko ciklov zdravljenja potrebujete.

Prekinitev zdravljenja z zdravilom Atriance

Odločitev o času prekinitve zdravljenja bo sprejel vaš zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Večina neželenih učinkov, o katerih so poročali pri uporabi zdravila Atriance, se je pojavila pri odraslih, otrocih in mladostnikih. O nekaterih neželenih učinkih so pogosteje poročali pri odraslih bolnikih. Razlog za to ni znan.

Če ste kakorkoli zaskrbljeni, se posvetujte s svojim zdravnikom.

Najbolj resni neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance.

- **Znaki okužbe.** Zdravilo Atriance lahko zmanjša število belih krvnih celic in zmanjša odpornost organizma proti okužbam (vključno s pljučnico). Okužbe so lahko tudi smrtne. Znaki okužbe vključujejo:
 - zvišano telesno temperaturo,
 - resno poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja,
 - lokalizirane simptome, npr. vnetje žrela, vnetje ustne sluznice ali težave s sečili (na primer pekoč občutek med uriniranjem, ki je lahko znak okužbe sečil).

Če opazite katerikoli navedeni znak, o tem **nemudoma obvestite svojega zdravnika**. Zdravnik bo s krvnimi preiskavami preveril morebitno zmanjšanje števila belih krvnih celic.

Ostali zelo pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **več kot 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance.

- Spremembe čuta za tip v rokah ali nogah ali obojem, mišična oslabelost, ki se kaže s težavami pri vstajanju s stola ali težavami pri hoji (*periferna nevropatija*), zmanjšana občutljivost za rahel dotik ali bolečina, nenavadni občutki, npr. žarenja, zbadanja ali gomazenja v koži.

- Občutek splošne oslabelosti in utrujenosti (*prehodna anemija*). V nekaterih primerih bo morda potrebna transfuzija krvi.
 - Neobičajne modrice ali krvavitve, ki so posledica zmanjšanja števila krvnih ploščic v krvi. Obilna krvavitev se lahko pojavi že pri relativno blagi poškodbi, npr. manjši vreznini. V redkih primerih lahko pride tudi do hujših krvavitev (*hemoragija*). Posvetujte se z zdravnikom, kako lahko zmanjšate tveganje za pojav krvavitev.
 - Občutek zaspanosti in utrujenosti, glavobol, omotica.
 - Sopenje, težko ali naporno dihanje, kašelj.
 - Siljenje na bruhanje (*navzea*), bruhanje, driska in zaprtost.
 - Bolečine v mišicah.
 - Otekanje posameznih delov telesa zaradi nabiranja nenormalnih količin tekočine (*edem*).
 - Zvišana telesna temperatura (*vročina*), utrujenost in občutek oslabelosti/izgube moči.
- Če katerikoli od navedenih neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Pogosti neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 10 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance:

- Silovito in nenadzorovano krčenje mišic, ki ga pogosto spremlja nezavest in je lahko posledica epileptičnega napada (*krči*).
- Okornost in pomanjkanje koordinacije, ki vpliva na ravnotežje, hojo, gibanje udov ali očesnih zrkel ali govor.
- Nehoteno ritmično tresenje enega ali več udov (*tremor*).
- Mišična oslabelost (ki je lahko povezana s *periferno nevropatijo* - glejte zgoraj), bolečine v sklepih, bolečine v hrbtu, bolečine v rokah in nogah, vključno z mravljinčenjem in odrevenelostjo.
- Znižanje krvnega tlaka.
- Izgubljanje telesne mase, izguba apetita (*neješčnost*), bolečine v želodcu, bolečine v ustni votlini in razjede ali vnetje ustne sluznice.
- Težave s spominom, občutek dezorientiranosti, zamegljen vid, sprememba ali izguba čuta za okušanje (*paragevzija*).
- Nabiranje tekočine okrog pljuč, kar povzroči bolečino v prsih in težave pri dihanju (*plevralni izliv*), piskanje.
- Zvišanje koncentracije bilirubina v krvi, kar lahko povzroči rumeno obarvanje kože in letargijo (globokemu spanju podobno stanje).
- Zvišanje koncentracije jetrnih encimov v krvi.
- Zvišanje koncentracije kreatinina v krvi (znak ledvičnih težav, katerih posledica je lahko manjša pogostost uriniranja).
- Sproščanje vsebine tumorskih celic (*sindrom tumorske lize*), ki lahko telo še dodatno obremeni. Začetni simptomi vključujejo siljenje na bruhanje in bruhanje, zasoplost, neenakomeren srčni utrip, motnost urina, letargijo in/ali težave s sklepi. Največja verjetnost za pojav teh simptomov je pri prejemu prvega odmerka. Zdravnik bo z ustreznimi ukrepi tveganje za pojav tega neželenega učinka zmanjšal na najmanjšo možno mero.
- Znižanje koncentracije nekaterih snovi v krvi:
 - nizke koncentracije kalcija, ki lahko povzročijo mišične krče, trebušne krče ali spazme.
 - nizke koncentracije magnezija. Posledice so lahko mišična oslabelost, zmedenost, sunkoviti gibi, visok krvni tlak, nepravilni srčni ritem in oslabitev refleksov pri zelo nizkih koncentracijah magnezija v krvi.
 - nizke koncentracije kalija, ki lahko povzročijo občutek oslabelosti.
 - nizke koncentracije krvnega sladkorja, ki lahko povzročijo siljenje na bruhanje, znojenje, oslabelost, vrtoglavico, zmedenost in halucinacije.

Če katerikoli od navedenih neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Redki neželeni učinki

Pojavijo se lahko pri **do 1 od 1.000 bolnikov**, ki se zdravijo z zdravilom Atriance:

- Resna bolezen, ki uniči skeletne mišice in se kaže s prisotnostjo mioglobina (razgradni produkt mišičnih celic) v urinu (*rabdomioliza*), povišana koncentracija kreatin fosfokinaze v krvi.

Če katerikoli od navedenih neželenih učinkov postane moteč, o tem **obvestite svojega zdravnika**.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Atrinace

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli in viali.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjске odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Atriance

- Učinkovina je nelarabin. 1 ml Atriance raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg nelarabina. 1 viala vsebuje 250 mg nelarabina.
- Pomožne snovi so natrijev klorid, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid (glejte poglavje 2 “Zdravilo Atriance vsebuje natrij”).

Izgled zdravila Atriance in vsebina pakiranja

Atriance raztopina za infundiranje je bistra, brezbarvna raztopina. Na voljo je v prozornih steklenih vialah, ki so zaprte z gumijastim zamaškom in zapečatenе z aluminijasto zaporko.

1 viala vsebuje 50 ml.

Zdravilo Atriance je na voljo v pakiranjih po 1 vialo ali 6 vial.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenija

Proizvajalec

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Španija

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Nemčija

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 211 964 000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v „izjemnih okoliščinah“. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>., kjer so na voljo tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

NAVODILA ZA SHRANJEVANJE IN ODSTRANJEVANJE ZDRAVILA ATRIANCE

Shranjevanje Atriance raztopine za infundiranje

Za shranjevanje ni posebnih navodil.

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

Navodila za ravnanje z zdravilom Atriance in njegovo odstranjevanje

Upoštevati morate običajne postopke za pravilno ravnanje s protitumorskimi zdravili in njihovo ustrezno odstranjevanje, in sicer:

- Osebje mora biti ustrezno usposobljeno za rokovanje z zdravilom in njegovo aplikacijo.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebje, ki rokuje z zdravilom, mora med pripravo in aplikacijo zdravila nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, zaščitnimi očali in rokavicami.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri aplikaciji zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za odstranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino pri pripravi nelarabin raztopine za infundiranje lahko sperete z velikimi količinami vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi, morate površino, ki je bila v stiku, takoj sprati z velikimi količinami vode.