

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Atriance 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml av lösningen innehåller 5 mg nelarabin.

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg nelarabin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml av lösningen innehåller 1,770 mg (77 mikromol) natrium.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Nelarabin är indicerat för behandling av patienter med akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) och T-cell lymfoblastlymfom (T-LBL), vars sjukdom inte svarat på eller recidiverat efter behandling med minst två kemoterapiregimer.

På grund av den lilla patientpopulationen med dessa sjukdomar är informationen som stöder dessa indikationer baserad på begränsade data.

4.2 Dosering och administreringsätt

Nelarabin får endast administreras i närvaro av läkare med erfarenhet av att använda cytotoxiska medel.

Dosering

Fullständig blodstatus inklusive trombocyter måste utföras regelbundet (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Vuxna och ungdomar (16 år och äldre)

Den rekommenderade dosen nelarabin för vuxna och ungdomar 16 år och äldre är 1500 mg/m² ges intravenöst under två timmar dag 1, 3 och 5, vilket upprepas var 21:a dag.

Barn och ungdomar (21 år och yngre)

Den rekommenderade dosen nelarabin för barn och ungdomar (21 år och yngre) är 650 mg/m² som ges intravenöst under en timme varje dag i 5 på varandra följande dagar, vilket upprepas var 21:a dag.

I kliniska studier har både 650 mg/m² och 1500 mg/m² använts hos patienter i åldersintervallet 16 till 21 år. Effekt och säkerhet var likvärdigt hos de båda behandlingarna. Förskrivande läkare ska överväga vilken behandling som är lämpligast när patienter i detta åldersintervall behandlas.

De kliniska farmakologiska data som finns att tillgå för patienter under 4 år är begränsade (se avsnitt 5.2).

Dosmodifiering

Nelarabin måste sättas ut vid första tecken på neurologiska händelser av grad 2 eller högre enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Event (NCI CTCAE). Att vänta med efterföljande doser är ett alternativ vid annan toxicitet, inklusive hematologisk toxicitet.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Otillräckligt antal patienter i åldern 65 år eller äldre har behandlats med nelarabin för att kunna avgöra om de svarat annorlunda än yngre patienter (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Nelarabin har inte undersökts hos individer med nedsatt njurfunktion. Nelarabin och 9-β-D-arabino-furanosylguanin (ara-G) utsöndras delvis via njurarna (se avsnitt 5.2). Det finns inte tillräckligt med data som stödjer en rekommendation om dosjustering hos patienter med kreatininclearance Cl_{cr} mindre än 50 ml/min. Patienter med nedsatt njurfunktion måste följas noggrant med avseende på toxicitet när de behandlas med nelarabin.

Nedsatt leverfunktion

Nelarabin har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med försiktighet.

Administreringssätt

Nelarabin är endast avsett för intravenös användning och får inte spädas före administrering. Lämplig dos av nelarabin måste överföras till en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC) eller etylvinylacetat (EVA) eller en glasbehållare och administreras intravenöst som en två-timmars infusion till vuxna patienter och som en en-timmars infusion till pediatrika patienter.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR

Svåra neurologiska biverkningar har rapporterats vid behandling med nelarabin. Dessa biverkningar inkluderade förändrat mentalt status inklusive svår somnolens, förvirring och koma, effekter på centrala nervsystemet inklusive kramper, ataxi och status epilepticus och perifer neuropati inklusive hypoestesi såsom domningar och parestesier men även motorisk svaghet och paralyt. Det finns även rapporter med biverkningar som förknippas med demyelinisering och ascenderande perifera neuropatier som liknar Guillain-Barrés syndrom (se avsnitt 4.8).

Neurotoxicitet är den dosbegränsande toxiciteten hos nelarabin. Fullständig återhämtning från dessa reaktioner har inte alltid skett när man slutat med nelarabin. Därför rekommenderas starkt en noggrann kontroll avseende neurologiska reaktioner och nelarabin måste sättas ut vid första tecken på neurologiska reaktioner av grad 2 eller högre enligt NCI CTCAE.

Patienter som tidigare eller samtidigt behandlats med intratekal kemoterapi eller tidigare behandlats med kraniospinal strålning löper potentiellt en ökad risk för neurologiska biverkningar (se avsnitt 4.2 - dosmodifiering) och därför rekommenderas inte samtidig intratekal kemoterapi och/eller kraniospinal strålning.

Immunisering med levande vaccin har en möjlighet att orsaka infektion hos immunsupprimerade patienter. Immunisering med levande vacciner är därför inte rekommenderat.

Leukopeni, trombocytopeni, anemi och neutropeni (inklusive febril neutropeni) har förknippats med nelarabinbehandling. Fullständig blodstatus inklusive trombocyter måste utföras regelbundet (se avsnitt 4.2 och 4.8).

Patienter som får nelarabin rekommenderas att få intravenös hydrering enligt gängse medicinsk praxis för behandling av hyperurikemi hos patienter med risk för tumörlyssyndrom. För patienter med risk för hyperurikemi, ska användning av allopurinol beaktas.

Äldre

Kliniska studier med nelarabin har inte omfattat tillräckligt stort antal patienter i åldern 65 år eller äldre för att kunna avgöra om de svarar annorlunda jämfört med yngre patienter. I en undersökande analys, visade det sig att ökande ålder, speciellt 65 år och äldre, var förknippad med ökad förekomst av neurologiska biverkningar.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Tester av den karcinogena potentialen hos nelarabin har inte genomförts. Nelarabin är emellertid känt för att vara genotoxiskt för däggdjursceller (se avsnitt 5.3).

Natriumvarning

Detta läkemedel innehåller 88,51 mg (3,85 mmol) natrium per injektionsflaska (50 ml), motsvarande 4,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Nelarabin och ara-G hämmade inte på ett signifikant sätt aktiviteterna hos de huvudsakliga levercytokrom P450 (CYP) isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, eller CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administrering av nelarabin i kombination med adenosindeaminashämmare till exempel pentostatatin, rekommenderas inte. Samtidig administrering kan minska effekten av nelarabin och/eller förändra biverkningsprofilen hos de båda aktiva substanserna.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Både sexuellt aktiva män och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandlingen med nelarabin. Män med en partner som är gravid eller som kan bli gravid ska använda kondom under behandling med nelarabin och i minst tre månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med nelarabin.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Risken för människa är okänd, emellertid kommer exponering under graviditet troligtvis leda till anomalier och missbildningar av fostret.

Nelarabin ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om en patient blir gravid under behandling med nelarabin ska hon informeras om den möjliga risken för fostret.

Amning

Det är inte känt huruvida nelarabin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Atriance.

Fertilitet

Effekten av nelarabin på fertiliteten hos människa är okänd. På grundval av substansens farmakologiska verkan är oönskade effekter på fertiliteten möjliga. Familjeplanering ska vid behov diskuteras med patienterna.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Atriance har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med nelarabin löper en potentiell risk att drabbas av somnolens under, och i flera dagar efter behandlingen. Patienter måste varnas för att somnolens kan påverka förmågan att utföra kvalificerade uppgifter, till exempel att köra bil.

4.8 Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen från pivotala kliniska prövningar vid de rekommenderade doserna av nelarabin hos vuxna (1500 mg/m²) och barn (650 mg/m²) är baserad på data från 103 vuxna respektive 84 pediatrika patienter. De vanligast förekommande biverkningarna var trötthet, störningar i magtarmkanalen, hematologiska störningar, störningar i andningsvägarna, störningar i nervsystemet (sömnighet, perifera neurologiska störningar [sensoriska och motoriska], yrsel, hypoestesi, parestesi, huvudvärk) och pyrexia. Den dosbegränsande toxiciteten i samband med nelarabinbehandling är neurotoxicitet (se avsnitt 4.4).

Tabell över biverkningar

Följande indelning har använts för klassificering av frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Biverkningar	Vuxna (1500 mg/m²) N=103	Barn (650 mg/m²) N=84
Infektioner och infestationer		
Infektion (inklusive men inte begränsad till sepsis, bakteriemi, pneumoni, svampinfektion)	Mycket vanliga: 40 (39%)	Mycket vanliga: 13 (15%)
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)		
Tumörlyssyndrom (se även data från "compassionate use"-program och icke-pivotala studier)	Vanliga: 1 (1%)	Ej tillämplig

Blodet och lymfsystemet		
Febril neutropeni	Mycket vanliga: 12 (12%)	Vanliga: 1 (1%)
Neutropeni	Mycket vanliga: 83 (81%)	Mycket vanliga: 79 (94%)
Leukopeni	Vanliga: 3 (3%)	Mycket vanliga: 32 (38%)
Trombocytopeni	Mycket vanliga: 89 (86%)	Mycket vanliga: 74 (88%)
Anemi	Mycket vanliga: 102 (99%)	Mycket vanliga: 80 (95%)
Metabolism och nutrition		
Hypoglykemi	Ej tillämplig	Vanliga: 5 (6%)
Hypokalcemi	Vanliga: 3 (3%)	Vanliga: 7 (8%)
Hypomagnesemi	Vanliga: 4 (4%)	Vanliga: 5 (6%)
Hypokalemi	Vanliga: 4 (4%)	Mycket vanliga: 9 (11%)
Anorexi	Vanliga: 9 (9%)	Ej tillämplig
Psykiska störningar		
Förvirringstillstånd	Vanliga: 8 (8%)	Vanliga: 2 (2%)
Centrala och perifera nervsystemet		
Krampanfall (bland annat konvulsioner, grand mal-anfall, status epilepticus)	Vanliga: 1 (1%)	Vanliga: 5 (6%)
Amnesi	Vanliga: 3 (3%)	Ej tillämplig
Somnolens	Mycket vanliga: 24 (23%)	Vanliga: 6 (7%)
Perifera neurologiska störningar (sensoriska och motoriska)	Mycket vanliga: 22 (21%)	Mycket vanliga: 10 (12%)
Hypoestesi	Mycket vanliga: 18 (17%)	Vanliga: 5 (6%)
Parestesi	Mycket vanliga: 15 (15%)	Vanliga: 3 (4%)
Ataxi	Vanliga: 9 (9%)	Vanliga: 2 (2%)
Balansrubbningar	Vanliga: 2 (2%)	Ej tillämplig
Tremor	Vanliga: 5 (5%)	Vanliga: 3 (4%)
Yrsel	Mycket vanliga: 22 (21%)	Ej tillämplig
Huvudvärk	Mycket vanliga: 15 (15%)	Mycket vanliga: 14 (17%)
Dysgeusi	Vanliga: 3 (3%)	Ej tillämplig
Ögon		
Dimsyn	Vanliga: 4 (4%)	Ej tillämplig
Blodkärl		
Hypotoni	Vanliga: 8 (8%)	Ej tillämplig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum		
Pleurautgjutning	Vanliga: 10 (10%)	Ej tillämplig
Väsande eller pipande andning	Vanliga: 5 (5%)	Ej tillämplig
Dyspné	Mycket vanliga: 21 (20%)	Ej tillämplig
Hosta	Mycket vanliga: 26 (25%)	Ej tillämplig

Magtarmkanalen		
Diarré	Mycket vanliga: 23 (22%)	Vanliga: 2 (2%)
Stomatit	Vanliga: 8 (8%)	Vanliga: 1 (1%)
Kräkningar	Mycket vanliga: 23 (22%)	Vanliga: 8 (10%)
Buksmärta	Vanliga: 9 (9%)	Ej tillämplig
Förstoppning	Mycket vanliga: 22 (21%)	Vanliga: 1 (1%)
Illamående	Mycket vanliga: 42 (41%)	Vanliga: 2 (2%)
Lever och gallvägar		
Hyperbilirubinemi	Vanliga: 3 (3%)	Vanliga: 8 (10%)
Förhöjda transaminaser	Ej tillämplig	Mycket vanliga: 10 (12%)
Förhöjt aspartataminotransferas	Vanliga: 6 (6%)	Ej tillämplig
Muskuloskeletala systemet och bindväv		
Muskelsvaghet	Vanliga: 8 (8%)	Ej tillämplig
Myalgi	Mycket vanliga: 13 (13%)	Ej tillämplig
Artralgi	Vanliga: 9 (9%)	Vanliga: 1 (1%)
Ryggont	Vanliga: 8 (8%)	Ej tillämplig
Smärta i extremitet	Vanliga: 7 (7%)	Vanliga: 2 (2%)
Rabdomyolys, ökning av kreatin fosfokinas i blodet (se Data efter marknads godkännandet)	Sällsynt: Ej tillämplig	Sällsynt: Ej tillämplig
Njurar och urinvägar		
Förhöjt kreatinin i blodet	Vanliga: 2 (2%)	Vanliga: 5 (6%)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället		
Ödem	Mycket vanliga: 11 (11%)	Ej tillämplig
Gånggrubbning	Vanliga: 6 (6%)	Ej tillämplig
Perifert ödem	Mycket vanliga: 15 (15%)	Ej tillämplig
Pyrexia	Mycket vanliga: 24 (23%)	Vanliga: 2 (2%)
Smärta	Mycket vanliga: 11 (11%)	Ej tillämplig
Trötthet	Mycket vanliga: 51 (50%)	Vanliga: 1 (1%)
Asteni	Mycket vanliga: 18 (17%)	Vanliga: 5 (6%)

Beskrivning av vissa biverkningar

Infektioner och infestationer

Det fanns en ytterligare biopsirapport som bekräftade progressiv multifokal leukoencefalopati i den vuxna populationen.

Det har förekommit rapporter om ibland fatala opportunistiska infektioner hos patienter som fått behandling med nelarabin.

Centrala och perifera nervsystemet

Det har även förekommit rapporter om händelser som är förknippade med demyelinisering och ascenderande perifera neuropatier som liknar framträdandet vid Guillain-Barrés syndrom.

Två patienter i barngruppen drabbades av fatala neurologiska händelser.

Data från NCI-studier/"compassionate use"-program och fas I-studier.

Förutom de biverkningar som sågs i de pivotala kliniska prövningarna, föreligger även data från 875 patienter från NCI-studier/"compassionate use"-program (694 patienter) och fas I-studier

(181 patienter) med nelarabin. Följande ytterligare biverkningar förekom där:

Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad

Tumörlyssyndrom – 7 fall (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Data efter marknadsgodkännandet

Rabdomyolys och ökning av kreatinfosfokinas i blodet har identifierats vid användning av nelarabin efter marknadsgodkännandet. Detta inkluderar såväl spontana fallrapporter som allvarliga biverkningar från pågående studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Nelarabin har administrerats i kliniska prövningar upp till en dos om 75 mg/kg (cirka 2250 mg/m²) dagligen i 5 dagar till en barnpatient, upp till en dos om 60 mg/kg (cirka 2400 mg/m²) dagligen i 5 dagar till 5 vuxna patienter och upp till 2900 mg/m² till ytterligare två vuxna, dag 1, 3 och 5.

Symtom och tecken

En överdos av nelarabin skulle sannolikt leda till svår neurotoxicitet (eventuellt omfattande paralys och koma), myelosuppression och skulle potentiellt kunna leda till att patienten avlider. Med en dos på 2200 mg/m² som ges dag 1, 3 och 5 var 21:a dag utvecklade 2 patienter en signifikant tilltagande sensorisk neuropati av grad 3. MRT-undersökningar av de 2 patienterna visade en bild överensstämmande med en demyeliniseringsprocess i halsryggraden.

Behandling

Det finns ingen känd antidot vid en överdosering av nelarabin. Stödjande vård enligt god klinisk praxis ska ges.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska medel, antimetaboliter, purinanaloger, ATC-kod L01B B 07

Nelarabin är en prekursor till deoxiguanosinanalogen ara-G. Nelarabin demetyleras snabbt av adenosindeaminas (ADA) till ara-G och fosforyleras sedan intracellulärt av deoxiguanosinkinase och deoxycytidinkinase till dess 5'-monofosfatmetabolit. Monofosfatmetaboliten omvandlas därefter till den aktiva 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Ackumulering av ara-GTP i leukemiska blaster möjliggör preferentiell inkorporering av ara-GTP i deoxiribonukleinsyra (DNA), vilket leder till hämmad DNA-syntes. Detta leder i sin tur till celledöd. Andra mekanismer kan bidra till de cytotoxiska effekterna av nelarabin. *In vitro* är T-celler känsligare än B-celler för de cytotoxiska effekterna av nelarabin.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk studie på vuxna med recidiverande eller behandlingsresistent T-ALL och T-LBL

I en öppen studie som genomförts av Cancer and Leukaemia Group B och Southwest Oncology Group utvärderades säkerheten och effekten av nelarabin hos 39 vuxna med akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) eller lymfoblastlymfom (T-LBL). Tjugoåtta (28) av de 39 vuxna patienterna hade fått recidiv eller var behandlingsresistent mot minst två tidigare induktionsbehandlingar och var mellan 16 och 65 år (medelåldern var 34 år). Nelarabin administrerades intravenöst med en dos på 1500 mg/m²/dag under två timmar dag 1, 3 och 5, av en 21-dagars cykel. Fem av de 28 patienterna (18 %) [95 % CI: 6 %-37 %] som behandlades med nelarabin uppvisade komplett respons (andel blaster i benmärg ≤ 5 %, inga andra tecken på sjukdom och fullständig återhämtning av perifer blodstatus). Sammanlagt 6 patienter (21 %) [95 % CI: 8 %-41 %] uppvisade total respons med eller utan hematologisk återhämtning. Tiden till total respons hos båda responsklassificeringarna omfattade 2,9 till 11,7 veckor. Responsdurationen (hos båda responsklassificeringarna (n=5)) omfattade 15 till 195+ veckor. Mediantiden för totalöverlevnad var 20,6 veckor [95 % CI: 10,4-36,4]. Ettårsöverlevnaden var 29 % [95 % CI: 12 %-45 %].

Klinisk studie på pediatrika patienter med recidiverande eller behandlingsresistent T-ALL och T-LBL

I en öppen multicenterstudie som genomförts av Childrens Oncology Group administrerades nelarabin intravenöst under 1 timme i 5 dagar till 151 patienter ≤ 21 år, av vilka 149 hade fått recidiv eller behandlingsresistent akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) eller T-lymfoblastlymfom (T-LBL). Åttiofyra (84) patienter, av vilka 39 hade fått två eller fler tidigare induktionsbehandlingar och 31 hade fått en tidigare induktionsbehandling, behandlades med nelarabin 650 mg/m²/dag intravenöst under 1 timme dagligen i 5 på varandra följande dagar, vilket upprepades var 21:a dag.

Av de 39 patienter som hade fått två eller fler tidigare induktionsbehandlingar uppvisade 5 (13 %) [95 % CI: 4 %-27 %] komplett respons (andel blaster i benmärg ≤ 5 %, inga andra tecken på sjukdom och fullständig återhämtning av perifer blodstatus) och 9 (23 %) [95 % CI: 11 %-39 %] uppvisade komplett respons med eller utan hematologisk återhämtning. Responsdurationen hos båda responsklassificeringarna omfattade 4,7 till 36,4 veckor och medianöverlevnad var 13,1 veckor [95 % CI: 8,7-17,4] och ettårsöverlevnaden var 14 % [95 % CI: 3 %-26 %].

Tretton (42 %) av de 31 patienter som tidigare hade fått en induktionsbehandling uppvisade komplett respons totalt sett. Nio av dessa 31 patienter hade inte svarat på en tidigare induktion (behandlingsresistent patienter). Fyra (44 %) av de nio behandlingsresistent patienterna uppvisade komplett respons på nelarabin.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Nelarabin är en prekursor till deoxiguanosinanalogen ara-G. Nelarabin demetyleras snabbt av adenosindeaminas (ADA) till ara-G och fosforyleras sedan intracellulärt av deoxiguanosinkinase och deoxycytidinkinase till dess 5'-monofosfatmetabolit. Monofosfatmetaboliten omvandlas därefter till den aktiva 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Ackumulering av ara-GTP i leukemiska blaster möjliggör preferentiell inkorporering av ara-GTP i deoxiribonukleinsyra (DNA), vilket leder till hämmad DNA-syntes. Detta leder i sin tur till celledöd. Andra mekanismer kan bidra till de cytotoxiska effekterna av nelarabin. *In vitro* är T-celler känsligare än B-celler för de cytotoxiska effekterna av nelarabin.

Farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G hos patienter under 18 år och vuxna patienter med behandlingsresistent leukemi eller lymfom karakteriserades i en korsstudieanalys med hjälp av data från fyra fas I-studier.

Absorption

Vuxna

C_{\max} för ara-G i plasma uppträdde generellt i slutet av nelarabininfusionen och var i allmänhet högre än C_{\max} för nelarabin, vilket talar för en snabb och omfattande omvandling av nelarabin till ara-G. Efter infusion av nelarabin 1500 mg/m² under två timmar hos vuxna patienter var genomsnittligt (%CV) C_{\max} och AUC_{inf} för nelarabin i plasma 13,9 µM (81 %) respektive 13,5 µM.h (56 %). Genomsnittligt C_{\max} och AUC_{inf} för ara-G i plasma var 115 µM (16 %) respektive 571 µM.h (30 %).

Intracellulärt C_{\max} för ara-GTP sågs inom 3 till 25 timmar dag 1. Genomsnittligt (%CV) intracellulärt C_{\max} och AUC för ara-GTP var 95,6 µM (139 %) och 2214 µM.h (263 %) vid denna dos.

Pediatrik population

Efter infusion av nelarabin 400 eller 650 mg/m² under en timme hos 6 pediatrika patienter var genomsnittligt (%CV) C_{\max} och AUC_{inf} för nelarabin i plasma, justerat för en dos på 650 mg/m², 45,0 µM (40 %) respektive 38,0 µM.h (39 %). Genomsnittligt C_{\max} och AUC_{inf} för ara-G i plasma var 60,1 µM (17 %) respektive 212 µM.h (18 %).

Distribution

Nelarabin och ara-G distribueras i stor utsträckning i kroppen baserat på kombinerade farmakokinetiska fas I-data vid nelarabindoser på 104 till 2,900 mg/m². När det gäller nelarabin var genomsnittligt (%CV) V_{SS} 115 l/m² (159 %) och 89,4 l/m² (278 %) hos vuxna patienter respektive pediatrika patienter. Genomsnittligt V_{SS}/F -värde för ara-G var 44,8 l/m² (32 %) och 32,1 l/m² (25 %) hos vuxna patienter respektive pediatrika patienter.

Nelarabin och ara-G binder inte starkt till humana plasmaproteiner (mindre än 25 %) *in vitro* och bindningen är oberoende av nelarabin- eller ara-G-koncentrationer upp till 600 µM.

Ingen ackumulering av nelarabin eller ara-G observerades i plasma efter nelarabinadministrering antingen dagligen eller dag 1, 3 och 5.

Intracellulära koncentrationer av ara-GTP i leukemiska blaster var kvantifierbara under en längre tid efter administrering av nelarabin. Intracellulär ara-GTP ackumulerades med upprepad administrering av nelarabin. Vid dosering dag 1, 3 och 5 var C_{\max} och $AUC_{(0-t)}$ dag 3 cirka 50 % respektive 30 % högre än C_{\max} och $AUC_{(0-t)}$ dag 1.

Metabolism

Den viktigaste metabolismvägen för nelarabin är O-demetylering av adenosindeaminas för att bilda ara-G, som genomgår hydrolys för att bilda guanin. Dessutom hydrolyseras en viss mängd nelarabin för att bilda meytlguanin, som O-demetyleras för att bilda guanin. Guanin N-deamineras för att bilda xantin, som sedan oxideras för att producera urinsyra.

Eliminering

Nelarabin och ara-G elimineras snabbt från plasma med en halveringstid på cirka 30 minuter respektive 3 timmar. Dessa resultat visades hos patienter med behandlingsresistent leukemi eller lymfom som fick en dos nelarabin på 1500 mg/m² (vuxna) eller en dos på 650 mg/m² (barn).

Kombinerade farmakokinetiska fas I-data vid nelarabindoser på 104 till 2900 mg/m² visar att genomsnittligt (%CV) clearance (CI) för nelarabin är 138 l/h/m² (104 %) och 125 l/h/m² (214 %) hos vuxna patienter respektive pediatrika patienter, dag 1 (n = 65 vuxna, n = 21 pediatrika patienter). Skenbart clearance av ara-G (CI/F) är jämförbar mellan de två grupperna [9,5 l/h/m² (35 %) hos vuxna patienter och 10,8 l/h/m² (36 %) hos pediatrika patienter] dag 1.

Nelarabin och ara-G elimineras delvis via njurarna. Hos 28 vuxna patienter, 24 timmar efter nelarabininfusionen dag 1, var den genomsnittliga urinutsöndringen av nelarabin och ara-G 5,3 % respektive 23,2 % av den administrerade dosen. Renalt clearance var i genomsnitt 9,0 l/h/m² (151 %) för nelarabin och 2,6 l/h/m² (83 %) för ara-G hos 21 vuxna patienter.

På grund av att tidsförloppet för intracellulär ara-GTP var förlängt, kunde inte dess halveringstid avseende eliminering beräknas exakt.

Pediatrisk population

De kliniska farmakologiska data som finns att tillgå för patienter under 4 år är begränsade.

Kombinerad farmakokinetiska data från fas I vid nelarabindoser på 104 till 2900 mg/m² visar att clearance (Cl) och V_{ss} för nelarabin och ara-G är jämförbara mellan de två grupperna. Ytterligare data beträffande farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G i barnpopulationen återfinns i andra avsnitt.

Kön

Kön har inte någon effekt på farmakokinetiken hos nelarabin eller ara-G. Intracellulärt C_{max} och AUC_(0-t) för ara-GTP vid samma dosnivå var i genomsnitt 2 till 3 gånger större hos vuxna kvinnliga patienter än hos vuxna manliga patienter.

Etnisk härkomst

Effekten av etnisk härkomst på farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G har inte undersökts specifikt. I en farmakokinetisk/farmakodynamisk korsstudieanalys hade inte etnisk härkomst någon uppenbar effekt på farmakokinetiken hos nelarabin, ara-G eller intracellulär ara-GTP.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G har inte undersökts specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som fått hemodialys. Nelarabin utsöndras i liten omfattning av njuren (5 till 10 % av den administrerade dosen). Ara-G utsöndras i större omfattning av njuren (20 till 30 % av den administrerade nelarabindosen). Vuxna och barn i kliniska studier delades in i tre grupper efter graden av nedsatt njurfunktion: normal med Cl_{cr} större än 80 ml/min (n = 56), lätt med Cl_{cr} motsvarande 50 till 80 ml/min (n = 12) och måttlig med Cl_{cr} mindre än 50 ml/min (n = 2). Genomsnittlig skenbar clearance (Cl/F) av ara-G var cirka 7 % lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (se avsnitt 4.2). Det finns inga data att tillgå för att råd om dos ska kunna ges till patienter med lägre Cl_{cr} än 50 ml/min.

Äldre

Åldern har ingen effekt på farmakokinetiken hos nelarabin eller ara-G. Nedsatt njurfunktion, vilken är vanligare hos äldre, kan minska clearance av ara-G (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Följande effekter sågs i toxikologiska studier vid exponeringar nära klinisk exponering: Nelarabin gav upphov till histopatologiska förändringar i det centrala nervsystemet (vita substansen vakuolisering och degenerativa förändringar i cerebrum, cerebellum och ryggmärgen) hos apor efter daglig behandling med nelarabin i 23 dagar, vid exponeringar som låg under terapeutisk exponering hos människa. Nelarabin visade cytotoxicitet *in vitro* mot monocytter och makrofager.

Karcinogenicitet

Tester av den karcinogena potentialen hos nelarabin har inte genomförts.

Mutagenicitet

Nelarabin var mutagent för L5178Y/TK muslymfomceller med och utan metabol aktivering.

Reproduktionstoxicitet

Jämfört med kontrollerna orsakade nelarabin en ökad incidens av fostermissbildningar, anomalier och förändringar hos kaniner när det gavs i doser om cirka 24 % av dos för människa (vuxna), baserat på mg/m², under den organbildande perioden. Gomspalt sågs hos kaniner som fick en dos som var cirka 2 gånger större än dos för människa, avsaknad av tummar hos kaniner som fick en dos som var cirka 79 % av dos för människa medan avsaknad av gallblåsa, accessorisk lunglob, sammanväxta eller extra sternebrae och fördröjd ossifikation sågs vid samtliga doser. Viktökning hos modern och fostrets kroppsvikt minskade hos kaniner som fick en dos cirka 2 gånger den vuxna humana dosen.

Fertilitet

Inga studier har genomförts på djur för att utvärdera effekterna av nelarabin på fertiliteten. Inga biverkningar sågs emellertid i testiklar eller äggstockar hos apor som fick nelarabin intravenöst vid doser upp till cirka 32 % av dos för människa (vuxna), baserat på mg/m², i 30 på varandra följande dagar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för att justera pH)
Natriumhydroxid (för att justera pH)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Atriance är hållbart i upp till 8 timmar vid upp till 30°C efter att injektionsflaskan öppnats.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter öppnande finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska av klart glas (typ I) med en bromobutylgummipropp och en aluminiumförsegling med ett rött snäpplock.

Varje injektionsflaska innehåller 50 ml lösning. Atriance finns i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 6 injektionsflaskor.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Normala rutiner för korrekt hantering och destruktion av cytotoxiska läkemedel mot cancer ska

användas:

- Personalen ska få utbildning i hur man hanterar och transporterar läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som handhar detta läkemedel under hantering/transport ska använda skyddskläder, inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i påsar för högriskavfall för att brännas vid hög temperatur. Flytande avfall från beredningen av nelarabin infusionsvätska kan spolas ned med stora mängder vatten.
- Oavsiktlig kontakt med huden eller ögonen ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 22 augusti 2007
Datum för den senaste förnyelsen: 16 juni 2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatsen anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodisk säkerhetsrapport

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
Innehavaren av godkännande för försäljning ska årligen tillhandahålla uppdateringar av all ny information om produktens effekt och säkerhet hos patienter med akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) och T-cell lymfoblastlymfom (T-LBL) vars sjukdom inte svarat på eller recidiverat efter behandling med minst två kemoterapiregimer.	Årligen

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

KARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Atriance 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
nelarabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 5 mg nelarabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

6 x 50 ml injektionsflaskor

250 mg/50 ml

1 x 50 ml injektionsflaska

250 mg/50 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.

Intravenös användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

VARNING: Cytostatikum, speciella hanteringsföreskrifter (se bipacksedeln).

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Hållbar i upp till 8 timmar vid upp till 30°C efter att injektionsflaskan öppnats.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

6 x 50 ml injektionsflaskor
1 x 50 ml injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT TILL INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Atriance 5 mg/ml infusionsvätska, lösning
nelarabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 5 mg nelarabin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: Natriumklorid, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Infusionsvätska, lösning

250 mg/50 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxisk

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml injektionsflaskor

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml injektionsflaskor

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Atriance 5 mg/ml infusionsvätska, lösning

nelarabin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Atriance är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Atriance
3. Hur Atriance ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Atriance ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Atriance är och vad det används för

Atriance innehåller nelarabin som tillhör en grupp läkemedel som kallas för *antineoplastiska medel*, vilka används vid kemoterapi för att döda vissa former av cancerceller.

Atriance används för att behandla patienter med:

- en typ av leukemi, så kallad akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp. Leukemi orsakar en onormal ökning av antalet vita blodkroppar. Det onormalt höga antalet vita blodkroppar kan uppstå i blodet och andra delar av kroppen. Typ av leukemi har samband med vilken typ av vita blodkroppar som främst är berörda. I det här fallet kallas cellerna lymfoblaster.
- en form av lymfom, så kallad T-cell lymfoblastlymfom. Detta lymfom orsakas av lymfoblaster, ett slags vita blodkroppar.

Om du har några frågor om din sjukdom, tala med din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du får Atriance

Du (eller ditt barn, om han/hon behandlas) ska inte behandlas med Atriance

- om du (eller ditt barn, om han/hon behandlas) är allergisk mot nelarabin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6.1).

Varningar och försiktighet

Svåra biverkningar på nervsystemet har rapporterats vid behandling med Atriance. Symtom kan vara psykiska (t ex trötthet) eller fysiska (t ex kramper, domningar eller pinnningar, svaghet och förlamning). **Din läkare kommer att regelbundet undersöka dig under behandling för dessa symtom (se även avsnitt 4, "Eventuella biverkningar").**

Innan du får detta läkemedel måste din läkare få veta:

- **om du (eller ditt barn, om han/hon behandlas) har njur- eller leverproblem.** Din dos av Atriance kan behöva justeras.
- **om du (eller ditt barn, om han/hon behandlas) nyligen vaccinerats eller planerar att vaccineras** med levande vaccin (till exempel polio, vattkoppor eller tyfus).
- **om du (eller ditt barn, om han/hon behandlas) har några problem med blodet** (t ex anemi).

Blodprov under behandling

Din läkare kommer att ta regelbundna blodprov under behandlingen för att upptäcka eventuella problem med blodet som har satts i samband med användning av Atriance.

Äldre

Om du är en äldre person, kan du vara mer känslig för biverkningar på nervsystemet (se ”Varningar och försiktighet”). Din läkare kommer regelbundet undersöka dig under behandlingen för dessa symtom.

Tala om för din läkare om något av detta gäller dig.

Andra läkemedel och Atriance

Tala om för din läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även alla naturmedel eller läkemedel som du köpt utan recept.

Kom ihåg att tala om för din läkare om du börjar ta några andra läkemedel medan du får Atriance.

Graviditet, amning och fertilitet

Atriance rekommenderas inte till gravida kvinnor. Det kan skada en baby som avlats före, under eller strax efter behandlingen. Du bör diskutera med din läkare vilken preventivmetod som är lämplig för dig. Försök inte att bli gravid, eller om du är man, avla ett barn förrän din läkare säger att det är säkert att göra det.

Manliga patienter som önskar skaffa ett barn ska fråga sin läkare om råd för familjeplanering eller behandling. Om graviditet inträffar under behandling med Atriance måste du omedelbart berätta det för din läkare.

Det är inte känt om Atriance passerar över i modersmjölk. Amning måste avbrytas medan du behandlas med Atriance. Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Körförmåga och användning av maskiner

Atriance kan få människor att känna sig dåsiga eller sömniga både under och några dagar efter behandlingen. Om du känner dig trött eller svag, kör inte bil och använd inte verktyg eller maskiner.

Atriance innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 88,51 mg (3,85 mmol) natrium (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per injektionsflaska (50 ml). Detta motsvarar 4,4% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

3. Hur Atriance ges

Den Atriance-dos du får baseras på:

- **din/ditt barns (om han/hon behandlas) kroppsytta** (vilken beräknas av läkaren utifrån din längd och vikt).
- **resultaten från blodprov** som tagits före behandling

Vuxna och ungdomar (16 år och äldre)

Den vanliga dosen är 1500 mg/m² kroppsytta per dag.

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig dosen Atriance som en infusion (dropp). Vanligtvis får du droppet i armen under cirka 2 timmar.

Du kommer att få en infusion (dropp) en gång dagligen, dag 1, 3 och 5 av behandlingen. Detta behandlingsschema upprepas normalt var tredje vecka. Behandlingen kan ändras beroende på resultaten från de blodprov som tas regelbundet. Läkaren bestämmer hur många behandlingsperioder som behövs.

Barn och ungdomar (21 år och yngre)

Den rekommenderade dosen är 650 mg/m² kroppsytta per dag.

En läkare eller sjuksköterska kommer att ge dig/ditt barn (om han/hon behandlas) rätt dos Atriance som en *infusion* (dropp). Vanligtvis får du droppet i armen under cirka 1 timme.

Du/ditt barn (om han/hon behandlas) kommer att få en infusion (dropp) en gång dagligen i 5 dagar. Detta behandlingsschema upprepas normalt var tredje vecka. Behandlingen kan ändras beroende på resultaten från de blodprov som tas regelbundet. Läkaren bestämmer hur många behandlingsperioder som behövs.

Avbryta behandlingen med Atriance

Läkaren bestämmer när behandlingen ska avbrytas.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

De flesta biverkningar som rapporterats vid behandling med Atriance sågs hos vuxna, barn och ungdomar. En del biverkningar rapporterades oftare hos vuxna patienter. Det finns ingen känd orsak till detta.

Om du har några funderingar, tala med din läkare.

Allvarligaste biverkningar

Dessa biverkningar kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer** som behandlas med Atriance.

- **Tecken på infektion.** Atriance kan minska antalet vita blodkroppar och minska motståndskraften mot infektioner (inklusive lunginflammation). Detta kan till och med bli livshotande. Tecken på en infektion omfattar:
 - feber
 - allvarlig försämring av ditt allmäntillstånd
 - lokala symtom, såsom halsont, sår i munnen eller urinvägsproblem (en brännande känsla till exempel när du kissar kan vara en urinvägsinfektion).

Tala omedelbart om för läkare om du får någon av dessa biverkningar. Ett blodprov tas för att kontrollera en eventuell minskning av de vita blodkropparna.

Andra mycket vanliga biverkningar

Dessa biverkningar kan förekomma hos **fler än 1 av 10 personer** som behandlas med Atriance.

- Förändrad känsla i händer eller fötter, muskelsvaghet i form av svårighet att resa sig upp från en stol eller svårigheter att gå (*perifer neuropati*), minskad känslighet för lätt beröring eller smärta, onormala förnimmelser i huden, till exempel en svidande eller stickande känsla eller känsla av

att något kryper på huden.

- En allmän svaghets- och trötthetskänsla (*temporär anemi*). I vissa fall kan du behöva en blodtransfusion.
- Ovanliga blåmärken eller blödningar som orsakas av en minskning av antalet koagulerande celler i blodet. Det kan leda till svåra blödningar från relativt små skador, till exempel ett litet skärsår. I sällsynta fall kan det leda till en ännu allvarligare blödning (*hemorragi*). Tala med din läkare för att få råd om hur du minimerar risken för blödningar.
- En känsla av dåsighet och sömnhet, huvudvärk, yrsel.
- Anfäddhet, ansträngd eller tung andning, hosta.
- Orolig mage (*illamående*) kräkningar, diarré, förstoppning.
- Muskelsmärta.
- Svullnad i olika delar av kroppen, orsakad av en onormal ansamling av vätska (*ödem*).
- Hög kroppstemperatur (*feber*), trötthet, svaghetskänsla, orkeslöshet.

Tala om för läkare om någon av dessa biverkningar blir besvärlig.

Vanliga biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 10 personer** som behandlas med Atriance:

- Kraftiga, okontrollerbara muskelsammandragningar, ofta åtföljda av medvetlöshet som kan bero på ett epileptiskt anfall (*kramp*).
- Klumpighet och brist på koordination vilket påverkar balansen, gången, arm- och benrörelser, ögonrörelser eller talet.
- Oavsiktlig rytmisk skakning i en eller flera extremiteter (*tremor*).
- Muskelsvaghet (eventuellt kopplad till *perifer neuropati* – se ovan), leddsmärta, ryggont, smärta i händer och fötter, inklusive myrkrypningar och domningar.
- Sänkt blodtryck.
- Viktnedgång och minskad aptit (*anorexi*), magont, sår i munnen, munsår eller inflammation.
- Problem med minnet, desorientering, dimsyn, smakförändringar eller förlust av smaksinnet (*dysgeusi*).
- Ansamling av vätska runt lungorna vilket ger smärta i bröstkorget och andningssvårigheter (*pleurautgjutning*), väsande eller pipande andning.
- Ökade mängder bilirubin i blodet, vilket kan orsaka guldfärgning av huden och få dig att känna dig extremt trött.
- Ökad mängd leverenzym i blodet.
- Förhöjda kreatininnivåer i blodet (ett tecken på njurproblem, vilket kan leda till att du behöver kissa mer sällan).
- Frisättning av tumörcellsinnehållet (*tumörlyssyndrom*), vilket kan öka påfrestningarna på kroppen. Symtom som i början omfattar illamående och kräkningar, anfäddhet, oregelbunden hjärtrytm, grumlig urin, extrem trötthet och/eller ledbesvär. Om detta inträffar, sker det sannolikt vid den första dosen. Din läkare kommer att vidta lämpliga åtgärder för att minimera denna risk.
- Låga nivåer i blodet av vissa substanser:
 - låga kalciumnivåer, vilka kan orsaka muskelkramp, magkramp eller magspasmer
 - låga magnesiumnivåer, vilka kan orsaka muskelsvaghet, förvirring, ryckiga rörelser, högt blodtryck, oregelbunden hjärtrytm, och minskade reflexer med allvarligt låga magnesiumnivåer i blodet.
 - låga kaliumnivåer kan göra att du känner dig svag.
 - låga glukosnivåer, vilka kan orsaka illamående, svettningar, svaghet, matthet, förvirring eller hallucinationer.

Tala om för läkare om någon av dessa biverkningar blir besvärlig.

Sällsynta biverkningar

Dessa kan förekomma hos **upp till 1 av 1000 personer** som behandlas med Atriance:

- Allvarlig sjukdom som förstör skelettmuskulaturen, kännetecknas av förekomst av myoglobin (en nedbrytningsprodukt av muskelceller) i urinen (*rabdomyolys*), ökning av kreatin fosfokinase i blodet.

Tala om för läkare om något av detta blir besvärligt.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Atriance ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och injektionsflaskan.

Detta läkemedel kräver inga särskilda förvaringsanvisningar.

Atriance är hållbart i upp till 8 timmar vid upp till 30°C efter att injektionsflaskan öppnats.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är nelarabin. Varje ml Atriance infusionsvätska, lösning innehåller 5 mg nelarabin. Varje injektionsflaska innehåller 250 mg nelarabin.
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, vatten för injektionsvätskor och saltsyra/natriumhydroxid (se avsnitt 2 ”Atriance innehåller natrium”).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Atriance infusionsvätska, lösning är en klar, färglös lösning. Den tillhandahålls i injektionsflaskor av klart glas med en gummiprop med aluminiumförsegling.

Varje injektionsflaska innehåller 50 ml.

Atriance finns i förpackningar om 1 injektionsflaska eller 6 injektionsflaskor.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Tyskland

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
DK-2300 Kööpenhamn 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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel godkändes senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

ANVISNINGAR OM HUR ATRIANCE SKA FÖRVARAS OCH KASSERAS

Förvaring av Atriance infusionsvätska, lösning

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Atriance är hållbart i upp till 8 timmar vid upp till 30°C efter att injektionsflaskan öppnats.

Anvisningar för hantering och destruktion av Atriance

Normala rutiner för korrekt hantering och destruktion av läkemedel mot cancer ska användas:

- Personalen ska få utbildning i hur man hanterar och transporterar läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som handhar detta läkemedel under hantering/transport ska använda skyddskläder, inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i påsar för högriskavfall för att brännas vid hög temperatur. Flytande avfall från beredningen av nelarabin infusionsvätska kan spolas ned med stora mängder vatten.
- Oavsiktlig kontakt med huden eller ögonen ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.