

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atriance 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml vloeistof bevat 5 mg nelarabine.

Elke injectieflacon bevat 250 mg nelarabine.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml vloeistof bevat 1,770 mg (77 micromol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nelarabine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) en T-cel lymfoblastisch lymfoom (T-LBL) bij wie de behandeling niet is aangeslagen of die een terugval hebben na een voorafgaande behandeling met ten minste twee chemotherapiekuren.

Vanwege de kleine patiëntenpopulaties bij deze ziekte is de informatie om deze indicaties te ondersteunen gebaseerd op beperkte gegevens.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nelarabine mag alleen worden toegediend onder begeleiding van een arts die ervaring heeft met het gebruik van cytotoxische middelen.

Dosering

Het bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd door middel van complete tellingen van bloedcellen inclusief bloedplaatjes (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Volwassenen en adolescenten (van 16 jaar en ouder)

De aanbevolen dosering nelarabine voor volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder is 1.500 mg/m² gedurende twee uur intraveneus toegediend op dagen 1, 3 en 5. Dit dient elke 21 dagen herhaald te worden.

Kinderen en adolescenten (van 21 jaar en jonger)

De aanbevolen dosering nelarabine voor kinderen en adolescenten (van 21 jaar en jonger) is 650 mg/m² gedurende een uur dagelijks intraveneus toegediend op vijf opeenvolgende dagen. Dit dient elke 21 dagen herhaald te worden.

In klinische studies zijn de doseringen van 650 mg/m² en 1.500 mg/m² beide gebruikt bij patiënten in de leeftijdscategorie van 16 tot 21 jaar. Werkzaamheid en veiligheid waren identiek bij beide doseringsschema's. De voorschrijvend arts dient af te wegen welk doseringsschema het best geschikt is bij het behandelen van patiënten in deze leeftijdscategorie.

Er zijn beperkte klinisch-farmacologische gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 4 jaar oud (zie rubriek 5.2).

Dosisaanpassing

De toediening van nelarabine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een neurologische afwijking vermeld in de Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE) van het National Cancer Institute van een klasse 2 of hoger. Het is mogelijk een volgende dosering uit te stellen bij andere vormen van toxiciteit, inclusief hematologische toxiciteit.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn onvoldoende aantallen patiënten met een leeftijd vanaf 65 jaar behandeld met nelarabine om te kunnen bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Nelarabine is niet onderzocht bij personen met een verminderde nierfunctie. Nelarabine en 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ara-G) worden gedeeltelijk via de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2 — Verminderde nierfunctie). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een aanbeveling voor een dosisaanpassing te onderbouwen bij patiënten met een creatinineklaring Cl_{cr} in de nier van minder dan 50 ml/min. Patiënten met een nierinsufficiëntie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op toxiciteiten als ze met nelarabine worden behandeld.

Verminderde leverfunctie

Nelarabine is niet onderzocht bij patiënten met een afgenomen leverfunctie. De behandeling van deze patiënten dient met voorzichtigheid te gebeuren.

Wijze van toediening

Nelarabine is uitsluitend voor intraveneus gebruik en mag niet verdund worden voor toediening. De juiste dosis nelarabine moet worden overgebracht in polyvinylchloride (PVC) of ethylvinylacetaat (EVA) infuuszakken of glazen flacons en moet intraveneus worden toegediend via een twee uur durend infuus bij volwassen patiënten of via een één uur durend infuus bij pediatrische patiënten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NEUROLOGISCHE BIJWERKINGEN

Er zijn ernstige neurologische bijwerkingen gemeld bij het gebruik van nelarabine. Deze bijwerkingen omvatten een veranderde psychische toestand, waaronder ernstige somnolentie, verwardheid en coma, effecten op het centrale zenuwstelsel, waaronder convulsies, ataxie en status epilepticus, en perifere neuropathie, waaronder hypo-esthesie variërend van een doof gevoel en paresthesieën tot motorische zwakte en paralyse. Er zijn ook meldingen gedaan van bijwerkingen geassocieerd met demyelinisatie en oplopende perifere neuropathieën met kenmerken die lijken op het Guillain-Barré-syndroom (zie rubriek 4.8).

Neurotoxiciteit is voor nelarabine de dosisbeperkende toxiciteit. Na het staken van de behandeling met nelarabine is niet in alle gevallen een volledig herstel opgetreden. Vandaar dat nauwkeurige controle op neurologische effecten sterk wordt aanbevolen, en dat het gebruik van nelarabine gestaakt dient te worden bij de eerste tekenen van neurologische afwijkingen die vallen in de NCI CTCAE, klasse 2 of hoger.

Patiënten die eerder behandeld zijn of momenteel behandeld worden met intrathecale chemotherapie of die eerder craniospinale bestraling hebben ondergaan, kunnen een verhoogd risico hebben op neurologische bijwerkingen (zie rubriek 4.2 - Dosisaanpassing). Vandaar dat gelijktijdige intrathecale therapie en/of craniospinale bestraling niet wordt aangeraden.

Vaccinatie met gebruik van een vaccin met levende organismen heeft de potentie om een infectie te veroorzaken bij immunogecompromitteerde gastheren. Vandaar dat vaccinatie met vaccins met levende organismen niet wordt aanbevolen.

Leukopenie, trombocytopenie, anemie en neutropenie (waaronder febriele neutropenie) zijn in verband gebracht met de behandeling met nelarabine. Het bloedbeeld dient regelmatig te worden gecontroleerd door complete tellingen van bloedcellen inclusief bloedplaatjes (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Bij patiënten die nelarabine krijgen wordt aanbevolen intraveneuze hydratatie toe te dienen volgens de standaardbehandeling voor hyperurikemie bij patiënten, die een risico hebben op een tumorlyssyndroom. Bij patiënten met een risico op hyperurikemie dient het gebruik van allopurinol te worden overwogen.

Ouderen

Klinische studies met nelarabine bevatten niet voldoende aantallen patiënten van 65 jaar en ouder om te kunnen bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. In een verklarende analyse leek een hogere leeftijd, in het bijzonder een leeftijd van 65 jaar en ouder, samen te gaan met toegenomen incidentie van neurologische bijwerkingen.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Er is met nelarabine geen carcinogeniciteitstest uitgevoerd. Van nelarabine is echter bekend dat het genotoxisch is voor cellen van zoogdieren (zie rubriek 5.3).

Waarschuwing met betrekking tot natrium

Dit geneesmiddel bevat 88,51 mg (3,85 mmol) natrium per injectieflacon (50 ml), overeenkomend met 4,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nelarabine en ara-G remmen de activiteit van de belangrijkste hepatische cytochroom P450 (CYP) enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 *in vitro* niet significant.

Gelijktijdige toediening van nelarabine in combinatie met adenosine-deaminaseremmers zoals pentostatine wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening kan de werkzaamheid van nelarabine verminderen en/of het bijwerkingenprofiel van een van beide actieve stoffen veranderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zowel seksueel actieve mannen als seksueel actieve vrouwen dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling met nelarabine. Mannen met partners die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, moeten een condoom gebruiken tijdens de behandeling met nelarabine tot ten minste drie maanden na het staken van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nelarabine bij zwangere vrouwen.

Uit dierproeven is gebleken dat bij dieren reproductietoxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de mens is onbekend, maar blootstelling tijdens de zwangerschap zal waarschijnlijk geboortefwijkingen en misvormingen bij de foetus veroorzaken.

Nelarabine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien een patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling met nelarabine, dient zij geïnformeerd te worden over de mogelijke gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nelarabine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De uitscheiding van nelarabine in de moedermelk is niet aangetoond bij dieren. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Atriance moet worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Het effect van nelarabine op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend. Gezien het farmacologische werkingsmechanisme van de stof zijn bijwerkingen die de vruchtbaarheid beïnvloeden mogelijk. Indien van toepassing dient het plannen van een zwangerschap met de patiënten besproken te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Atriance heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te kunnen bedienen.

Patiënten die met nelarabine behandeld worden hebben een mogelijk risico om tijdens en tot enkele dagen na de behandeling aan somnolentie te lijden. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat somnolentie het uitvoeren van taken die een vaardigheid vergen, zoals autorijden, kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel uit pivotale klinische studies met de aanbevolen doseringen nelarabine bij volwassenen (1.500 mg/m²) en kinderen (650 mg/m²) is gebaseerd op gegevens van respectievelijk 103 volwassen en 84 pediatische patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, maagdarmsstelselaandoeningen, hematologische afwijkingen, aandoeningen van het ademhalingsstelsel, zenuwstelselaandoeningen (somnolentie, perifere neurologische aandoeningen [sensorisch en motorisch], duizeligheid, hypo-esthesie, paresthesie, hoofdpijn) en pyrexie. Neurotoxiciteit is bij de nelarabinebehandeling de dosisbeperkende toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de klassificatie van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen	Volwassenen (1.500 mg/m²) N=103	Kinderen (650 mg/m²) N=84
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Infectie (inclusief, maar niet gelimiteerd tot: sepsis, bacteriëmie, pneumonie, schimmelinfectie)	Zeer vaak: 40 (39%)	Zeer vaak: 13 (15%)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Tumorlyssyndroom (zie ook de gegevens uit het compassionate use programma en niet-pivotal studies)	Vaak: 1 (1%)	NVT
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Febriele neutropenie	Zeer vaak: 12 (12%)	Vaak: 1 (1%)
Neutropenie	Zeer vaak: 83 (81%)	Zeer vaak: 79 (94%)
Leukopenie	Vaak: 3 (3%)	Zeer vaak: 32 (38%)
Thrombocytopenie	Zeer vaak: 89 (86%)	Zeer vaak: 74 (88%)
Anemie	Zeer vaak: 102 (99%)	Zeer vaak: 80 (95%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Hypoglykemie	NVT	Vaak: 5 (6%)
Hypocalciëmie	Vaak: 3 (3%)	Vaak: 7 (8%)
Hypomagnesiëmie	Vaak: 4 (4%)	Vaak: 5 (6%)
Hypokaliëmie	Vaak: 4 (4%)	Zeer vaak: 9 (11%)
Anorexie	Vaak: 9 (9%)	NVT
Psychische stoornissen		
Verwarde toestand	Vaak: 8 (8%)	Vaak: 2 (2%)

Zenuwstelselaandoeningen		
Insulten (waaronder convulsies, grand mal convulsies, status epilepticus)	Vaak: 1 (1%)	Vaak: 5 (6%)
Amnesie	Vaak: 3 (3%)	NVT
Somnolentie	Zeer vaak: 24 (23%)	Vaak: 6 (7%)
Perifere neurologische afwijkingen (sensorische en motorische)	Zeer vaak: 22 (21%)	Zeer vaak: 10 (12%)
Hypo-esthesie	Zeer vaak: 18 (17%)	Vaak: 5 (6%)
Paresthesie	Zeer vaak: 15 (15%)	Vaak: 3 (4%)
Ataxie	Vaak: 9 (9%)	Vaak: 2 (2%)
Evenwichtsstoornis	Vaak: 2 (2%)	NVT
Tremor	Vaak: 5 (5%)	Vaak: 3 (4%)
Duizeligheid	Zeer vaak: 22 (21%)	NVT
Hoofdpijn	Zeer vaak: 15 (15%)	Zeer vaak: 14 (17%)
Dysgeusie	Vaak: 3 (3%)	NVT
Oogaandoeningen		
Wazig zien	Vaak: 4 (4%)	NVT
Bloedvataandoeningen		
Hypotensie	Vaak: 8 (8%)	NVT
Ademhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Pleurale effusie	Vaak: 10 (10%)	NVT
Piepen	Vaak: 5 (5%)	NVT
Dyspnoea	Zeer vaak: 21 (20%)	NVT
Hoesten	Zeer vaak: 26 (25%)	NVT
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak: 23 (22%)	Vaak: 2 (2%)
Stomatitis	Vaak: 8 (8%)	Vaak: 1 (1%)
Braken	Zeer vaak: 23 (22%)	Vaak: 8 (10%)
Abdominale pijn	Vaak: 9 (9%)	NVT
Constipatie	Zeer vaak: 22 (21%)	Vaak: 1 (1%)
Nausea	Zeer vaak: 42 (41%)	Vaak: 2 (2%)
Immuunsysteemaandoeningen		
Hyperbilirubinemie	Vaak: 3 (3%)	Vaak: 8 (10%)
Transaminasen verhoogd	NVT	Zeer vaak: 10 (12%)
Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak: 6 (6%)	NVT
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Spierzwakte	Vaak: 8 (8%)	NVT
Myalgie	Zeer vaak: 13 (13%)	NVT
Artralgie	Vaak: 9 (9%)	Vaak: 1 (1%)
Rugpijn	Vaak: 8 (8%)	NVT
Pijn in extremiteiten (ledematen)	Vaak: 7 (7%)	Vaak: 2 (2%)
Rabdomyolyse, toegenomen bloedcreatinefosfokinase (zie "postmarketinggegevens")	Zelden: nvt	Zelden: nvt

Nier- en urinewegaandoeningen		
Bloedcreatinine verhoogd	Vaak: 2 (2%)	Vaak: 5 (6%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Oedeem	Zeer vaak: 11 (11%)	NVT
Loop abnormaal	Vaak: 6 (6%)	NVT
Perifeer oedeem	Zeer vaak: 15 (15%)	NVT
Pyrexie	Zeer vaak: 24 (23%)	Vaak: 2 (2%)
Pijn	Zeer vaak: 11 (11%)	NVT
Vermoeidheid	Zeer vaak: 51 (50%)	Vaak: 1 (1%)
Asthenie	Zeer vaak: 18 (17%)	Vaak: 5 (6%)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Er was één enkele additionele melding van een via biopsie bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie in de volwassen populatie.

Er zijn soms fatale opportunistische infecties bij patiënten die nelarabinetherapie kregen gerapporteerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Er zijn ook meldingen gedaan van bijwerkingen geassocieerd met demyelinisatie en oplopende perifere neuropathieën die in voorkomen vergelijkbaar zijn met het Guillain-Barré-syndroom.

Twee pediatrie patiënten ontwikkelden fatale neurologische bijwerkingen.

Gegevens uit NCI studies/compassionate use programma en fase I studies

Naast de bijwerkingen die in de pivotale klinische studies zijn waargenomen, zijn er ook gegevens over 875 patiënten uit studies/compassionate use programma (694 patiënten) en fase I studies (181 patiënten) met nelarabine van het National Cancer Institute. De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen:

Benigne en maligne neoplasma (inclusief cystes en poliepen)

Tumorsyndroom – 7 gevallen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Postmarketinggegevens

Rabdomyolyse en verhoogd bloedcreatinefosfokinase zijn gemeld tijdens het gebruik van nelarabine na registratie. Dit omvat zowel spontane meldingen als ernstige bijwerkingen uit lopende studies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Nelarabine is in klinische studies toegediend in een dosering van maximaal 75 mg/kg (ongeveer 2.250 mg/m²) dagelijks gedurende vijf dagen aan een pediatrie patiënt, en van maximaal 60 mg/kg (ongeveer 2.400 mg/m²) dagelijks gedurende vijf dagen aan vijf volwassen patiënten en maximaal 2.900 mg/m² bij nog twee volwassenen op dagen 1, 3 en 5).

Symptomen en tekenen

Het is waarschijnlijk dat een nelarabine overdosering zal resulteren in ernstige neurotoxiciteit (mogelijk met paralyse, coma), myelosuppressie en mogelijk overlijden. Bij een dosering van 2.200 mg/m² toegediend op dagen 1, 3 en 5 (in een kuur van 21 dagen), ontwikkelden twee patiënten een significant toenemende, sensorische neuropathie (klasse 3). Evaluaties van MRI-scans van deze twee patiënten wezen op een demyelinatieproces van de cervicale wervelkolom.

Behandeling

Er is geen tegengif bekend tegen een nelarabine overdosering. Volgens Good Clinical Practice dient er ondersteunende zorg geboden te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, antimetaboliëten, purine-analogen, ATC-code: L01B B 07

Nelarabine is een prodrug van de deoxyguanosine-analoog ara-G. Nelarabine wordt snel gedemethyleerd door adenosine-deaminase (ADA) tot ara-G en vervolgens intracellulair gefosforyleerd door deoxyguanosinekinase en deoxycytidinekinase tot zijn 5'-monofosfaat metaboliet. De monofosfaatmetaboliet wordt vervolgens geconverteerd tot de actieve 5'-trifosfaatvorm, ara-GTP. Door accumulatie van ara-GTP in leukemische blasten wordt ara-GTP in het deoxyribonucleïdezuur (DNA) ingebouwd, waardoor de DNA-synthese wordt geremd. Dit heeft celdood als resultaat. Andere mechanismes kunnen bijdragen aan de cytotoxische effecten van nelarabine. *In vitro* zijn T-cellen gevoeliger dan B-cellen voor de cytotoxische effecten van nelarabine.

Klinische werkzaamheid en gegevens

Klinische studie bij volwassenen met recidiverend of refractair T-ALL en T-LBL

In een open-label studie, uitgevoerd door de Cancer and Leukaemia Group en de Southwest Oncology Group, werden de veiligheid en de werkzaamheid van nelarabine geëvalueerd bij 39 volwassenen met T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) of lymfoblastisch lymfoom (T-LBL). Bij 28 van de 39 volwassen personen uit deze groep, in leeftijd variërend van 16 tot 65 jaar (gemiddeld 34 jaar oud), was de ziekte teruggekeerd of had de ziekte niet op ten minste twee eerdere inductiebehandelingen gereageerd. Nelarabine werd in een dosering van 1.500 mg/m²/dag gedurende twee uur intraveneus toegediend op dagen 1, 3 en 5 in een kuur van 21 dagen. Vijf van de 28 patiënten (18%) [95% BI: 6-37%] behandeld met nelarabine bereikte een complete respons (beenmergblastentellingen ≤ 5%, geen ander bewijs van een ziekte, en volledig herstel van tellingen van perifere bloedcellen). In totaal bereikten zes patiënten (21%) [95% BI: 8-41%] een complete response met of zonder hematologisch herstel. De tijd tot complete respons (in beide complete classificaties) varieerde van 2,9 tot 11,7 weken. De duur van de complete respons (in beide complete classificaties (n=5) varieerde van 15 en 195+ weken. De mediane algehele overleving bedroeg 20,6 weken [95% BI: 10,4–36,4%]. De overleving na één jaar bedroeg 29% [95% BI 12-45%].

Pediatrische klinische studie in recidiverend of refractair T-ALL en T-LBL

In een open-label, multicenter studie uitgevoerd door de Childrens Oncology Group (COG) werd nelarabine gedurende één uur intraveneus toegediend op vijf opeenvolgende dagen aan 151 patiënten van 21 jaar en jonger van wie er 149 leden aan een recidief of een ongevoelige T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) of T-cel lymfoblastisch lymfoom (T-LBL). Vierentachtig (84) patiënten, van wie er 39 twee of meer eerdere inductiebehandelingen hadden ondergaan en van wie er 31 één eerdere inductiebehandeling hadden ondergaan, werden behandeld met 650 mg/m²/dag nelarabine dagelijks intraveneus toegediend gedurende 1 uur op vijf opeenvolgende dagen. Deze behandeling werd elke 21 dagen herhaald.

Van de 39 patiënten die twee of meer eerdere inductiebehandelingen hadden ondergaan bereikten er vijf (13%) [95% BI: 4-27%] een complete respons (beenmergblastentellingen $\leq 5\%$, geen ander bewijs van ziekte, en volledig herstel van tellingen van perifere bloedcellen) en 9 (23%) [95% BI: 11-39%] bereikten er een complete respons met of zonder volledig hematologisch herstel. De duur van de respons in beide classificaties varieerde van 4,7 tot 36,4 weken en de mediane algehele overleving was 13,1 weken [95% BI: 8,7-17,4%] en overleving na één jaar bedroeg 14% [95% BI: 3-26%].

Dertien (42%) van de 31 patiënten behandeld met één eerdere inductiebehandeling bereikten een algehele complete respons. Negen van deze 31 patiënten vertoonden geen reactie op eerdere inductie (patiënten die ongevoelig waren). Vier (44%) van de negen patiënten die ongevoelig waren, vertoonden een complete respons op nelarabine.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nelarabine is een prodrug van de deoxyguanosine-analoog ara-G. Nelarabine wordt snel gdemethyleerd door adenosine-deaminase (ADA) tot ara-G en vervolgens intracellulair gefosforyleerd door deoxyguanosinekinase en deoxycytidinekinase tot zijn 5'-monofosfaat metaboliet. De monofosfaatmetaboliet wordt vervolgens geconverteerd tot de actieve 5'-trifosfaatvorm, ara-GTP. Door accumulatie van ara-GTP in leukemische blasten wordt ara-GTP in het deoxyribonucleïdezuur (DNA) ingebouwd, waardoor de DNA-synthese wordt geremd. Dit heeft celdood als resultaat. Andere mechanismes kunnen bijdragen aan de cytotoxische effecten van nelarabine. *In vitro* zijn T-cellen gevoeliger dan B-cellen voor de cytotoxische effecten van nelarabine.

In een kruisstudieanalyse, die gegevens analyseerde uit vier fase I studies werd de farmacokinetiek van nelarabine en van ara-G gekenmerkt bij patiënten jonger dan 18 jaar en volwassen patiënten die leden aan refractaire leukemie of lymfoom.

Absorptie

Volwassenen

De plasma ara-G C_{max} waarden traden in het algemeen op aan het einde van het nelarabine infuus en waren over het algemeen hoger dan de nelarabine C_{max} waarden, wat lijkt te wijzen op een snelle en extensieve omzetting van nelarabine tot ara-G. Na een infusie met 1.500 mg/m² nelarabine gedurende twee uren bij volwassen patiënten, bedroegen de gemiddelde (%CV) plasma-nelarabine C_{max}- en AUC_{inf}-waarden respectievelijk 13,9 µM (81%) en 13,5 µM.uur (56%). De gemiddelde plasma ara-G C_{max}- en AUC_{inf}-waarden bedroegen respectievelijk 115 µM (16%) en 571 µM.uur (30%).

Intracellulaire C_{\max} voor ara-GTP trad binnen 3 tot 25 uur op, op dag 1. De gemiddelde (%CV) intracellulaire ara-GTP C_{\max} - en AUC-waarden bedroegen 95,6 μM (139%) en 2.214 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ (263%) bij deze dosering.

Pediatrische patiënten

Na een infuus van 400 of 650 mg/m^2 nelarabine gedurende één uur bij 6 pediatrische patiënten, bedroegen de gemiddelde (%CV) plasma-nelarabine C_{\max} en AUC_{inf} waarden, aangepast naar een dosering van 650 mg/m^2 , respectievelijk 45,0 μM (40%) en 38,0 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (39%). De gemiddelde plasma ara-G C_{\max} - en AUC_{inf} -waarden bedroegen respectievelijk 60,1 μM (17%) en 212 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ (18%).

Distributie

Nelarabine en ara-G worden uitgebreid over het lichaam verdeeld, gebaseerd op gecombineerde fase I farmacokinetiekgegevens over nelarabinedoseringen van 104 tot 2.900 mg/m^2 . Voor nelarabine in het bijzonder, bedroegen de gemiddelde V_{ss} waarden (%CV) respectievelijk 115 l/m^2 (159%) en 89,4 l/m^2 (278%) bij volwassen en pediatrische patiënten. Voor ara-G bedroegen de gemiddelde V_{ss}/F waarden respectievelijk 44,8 l/m^2 (32%) en 32,1 l/m^2 (25%) bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Nelarabine en ara-G worden *in vitro* niet substantieel gebonden aan menselijke plasmaproteïnen (minder dan 25%) en de binding wordt niet bepaald door nelarabine of ara-G concentraties tot maximaal 600 μM .

Er werd geen stapeling van nelarabine of ara-G waargenomen in het plasma na nelarabinetoediening in een dagelijks behandelschema of in een behandelschema van dagen 1, 3 en 5.

Intracellulaire ara-GTP concentraties in leukemische blasten waren meetbaar gedurende een verlengde periode na nelarabinetoediening. Intracellulair ara-GTP accumuleerde na herhaalde toediening van nelarabine. In het behandelschema op dagen 1, 3 en 5, waren de C_{\max} - en de $\text{AUC}_{(0-t)}$ -waarden op dag 3 respectievelijk ongeveer 50% en 30%, hoger dan de C_{\max} - en de $\text{AUC}_{(0-t)}$ waarden op dag 1.

Biotransformatie

De belangrijkste stofwisselingsroute van nelarabine is de vorming via O-demethylering door adenosine-deaminase tot ara-G, waaruit via hydrolyse guanine gevormd wordt. Bovendien wordt een deel van de nelarabine gehydrolyseerd tot methylguanine, dat via O-demethylatie guanine vormt. Guanine wordt ge-N-deamineerd om xanthine te vormen, wat verder wordt geoxideerd tot urinezuur.

Eliminatie

Nelarabine en ara-G worden snel geklaard uit het plasma en hebben een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 30 minuten en 3 uur. Dit is aangetoond met gegevens van patiënten die lijden aan ongevoelige leukemie of lymfoom die een nelarabinedosering kregen van 1.500 mg/m^2 (volwassenen) of van 650 mg/m^2 (pediatrische patiënten).

Gecombineerde fase I farmacokinetiekgegevens over nelarabinedoseringen van 104 tot 2.900 mg/m^2 wijzen op gemiddelde (%CV) klarringswaarden (CI) voor nelarabine van respectievelijk 138 $\text{l}/\text{m}^2/\text{uur}$ (104%) en 125 $\text{l}/\text{m}^2/\text{uur}$ (214%) bij volwassen en pediatrische patiënten op dag 1 (n=65 volwassen, n=21 pediatrische patiënten). De zichtbare klaring van ara-G (CL/F) is vergelijkbaar tussen de twee groepen [9,5 $\text{l}/\text{m}^2/\text{uur}$ (35%) bij volwassen patiënten en 10,8 $\text{l}/\text{m}^2/\text{uur}$ (36%) bij pediatrische patiënten] op dag 1.

Nelarabine en ara-G worden gedeeltelijk uitgescheiden door de nieren. De gemiddelde uitscheiding van nelarabine en ara-G in de urine bedroeg respectievelijk 5,3% en 23,2% van de toegediende dosering bij 28 volwassen patiënten in de 24 uur na nelarabine-infusie op dag 1. De renale klaring bedroeg gemiddeld 9,0 $\text{l}/\text{m}^2/\text{uur}$ (151%) voor nelarabine en 2,6 $\text{l}/\text{m}^2/\text{uur}$ (83%) voor ara-G bij 21 volwassen patiënten.

Aangezien het tijdsverloop van intracellulair ara-GTP verlengd was, kon de eliminatie-halfwaardetijd niet accuraat berekend worden.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte klinisch-farmacologische gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 4 jaar oud.

Gecombineerde fase 1 farmacokinetiekgegevens van nelarabinedoseringen van 104 tot 2.900 mg/m² geven aan dat de klaringen- (Cl) en V_{ss}-waarden voor nelarabine en ara-G vergelijkbaar zijn in de twee groepen. Aanvullende gegevens over de nelarabine en ara-G farmacokinetiek in de pediatrische populatie treft u in andere rubrieken aan.

Geslacht

Het geslacht heeft geen invloed op de plasmafarmacokinetiek van nelarabine of ara-G. Intracellulair ara-GTP C_{max}- en AUC_(0-t)-waarden bij hetzelfde doseringsniveau waren gemiddeld twee- tot driemaal hoger bij volwassen vrouwelijke patiënten dan bij volwassen mannelijke patiënten.

Ras

Het effect van het ras op de farmacokinetiek van nelarabine en ara-G is niet specifiek onderzocht. In een farmacokinetiek/farmacodynamiek kruisstudieanalyse had het ras geen duidelijk effect op de farmacokinetiek van nelarabine, ara-G of intracellulair ara-GTP.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van nelarabine en ara-G is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hemo-gedialyseerd worden. Een klein gedeelte van de nelarabine wordt door de nieren uitgescheiden (5 tot 10% van de toegediende dosering). Een groter gedeelte van de ara-G wordt door de nieren uitgescheiden (20 tot 30% van de toegediende dosering). Volwassenen en kinderen werden in klinische studies gecategoriseerd in drie groepen gebaseerd op verminderde nierfunctie: normaal met Cl_{cr} hoger dan 80 ml/min (n=56), licht met Cl_{cr} tussen 50 en 80 ml/min (n=12), en matig met Cl_{cr} van minder dan 50 ml/min (n=2). De gemiddelde schijnbare klaring (Cl/F) van ara-G was ongeveer 7% lager bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar om een doseringsadvies te kunnen geven voor patiënten met een Cl_{cr} van minder dan 50 ml/min.

Ouderen

Leeftijd heeft geen effect op de farmacokinetiek van nelarabine of ara-G. Een verminderde nierfunctie, die vaker voorkomt bij ouderen, kan de ara-G klaring verminderen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet in klinische studies zijn waargenomen, maar die wel zijn waargenomen bij dieren in blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de klinische blootstellingsniveaus en die mogelijk relevant zijn voor het klinische gebruik, waren als volgt: nelarabine veroorzaakte histopathologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel (witte massa, vacuolisatie en degeneratieve veranderingen van het cerebrum, cerebellum en ruggemerg) van apen na dagelijkse behandeling met nelarabine gedurende 23 dagen, bij een blootstelling lager dan de menselijke therapeutische blootstelling. Nelarabine vertoonde *in vitro* cytotoxiciteit voor monocyt en macrofagen.

Carcinogeniciteit

Er is met nelarabine geen carcinogeniciteitstest uitgevoerd.

Mutageniciteit

Nelarabine was mutageen voor L5178Y/TK lymfoomcellen van de muis met en zonder metabole activering.

Reproductietoxiciteit

Vergeleken met de controlegroep veroorzaakte nelarabine een toegenomen incidentie van foetale misvormingen, anomalieën en variaties bij konijnen wanneer het werd toegediend in een dosering van ongeveer 24% van de volwassen humane dosering op een mg/m² basis, tijdens de periode van organogenese. Bij konijnen die een dosering kregen toegediend die ongeveer het dubbele bedroeg van de volwassen menselijke dosering, werd een gespleten verhemelte waargenomen en bij konijnen die een dosering kregen die ongeveer 79% bedroeg van de volwassen menselijke dosering werd de afwezigheid van pollexen waargenomen, terwijl bij alle doseringen de afwezigheid van een galblaas, extra longkwabben, versmolten of extra sternum en vertraagde ossificatie werden waargenomen. Toename van het lichaamsgewicht van de moeder en foetus waren verminderd bij konijnen die een dosering toegediend kregen die ongeveer het dubbele bedroeg van de volwassen menselijke dosering.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen dierexperimentele studies uitgevoerd om de effecten van nelarabine op de vruchtbaarheid te onderzoeken. Er werden echter geen bijwerkingen waargenomen in de testes of in de eierstokken bij apen die intraveneus nelarabine kregen toegediend in doseringen tot maximaal ongeveer 32% van de volwassen menselijke dosering op een mg/m² basis gedurende 30 opeenvolgende dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur (om de pH te stellen)
Natriumhydroxide (om de pH te stellen)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening van de injectieflacon is Atriance maximaal 8 uur stabiel beneden 30°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtig glazen injectieflacon (type I) met een bromobutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een rode afklikbare dop.

Elke injectieflacon bevat 50 ml oplossing. Atriance wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 6 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De gebruikelijke procedures voor het correct hanteren en verwijderen van cytotoxische anti-tumor geneesmiddelen dienen in acht genomen te worden, namelijk:

- Het personeel moet zijn opgeleid om met het geneesmiddel om te gaan.
- Zwanger personeel dient te worden uitgesloten van het werken met dit geneesmiddel.
- Personeel dat met dit geneesmiddel werkt, dient beschermende kleding te dragen, inclusief masker, bril en handschoenen.
- Alle materialen die nodig zijn voor de toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog-risico afvalzak worden gebracht voor verbranding bij hoge temperaturen. Vloeibaar afval van de bereiding van nelarabine oplossing voor infusie kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.
- Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2007
Datum van laatste verlenging: 16 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstraße 25
D-90429 Nürnberg
Duitsland

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

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) no. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder zal jaarlijks updates verstrekken over alle nieuwe informatie over de werkzaamheid en veiligheid van het product bij patiënten met T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) en T-cel lymfoblastisch lymfoom (T-LBL) bij wie de behandeling niet is aangeslagen of die een terugval hebben na een voorafgaande behandeling met ten minste twee chemotherapiekuren.	Jaarlijks

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Atriance 5 mg/ml oplossing voor infusie
nelarabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 5 mg nelarabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide. Zie bijsluiter voor
verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

6 x 50 ml injectieflacons
250 mg/50 ml
1 x 50 ml injectieflacon
250 mg/50 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

WAARSCHUWING: cytotoxische stof, bijzondere voorzorgsmaatregelen voor het hanteren (zie de
bijsluiter).

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Na opening van de injectieflacon maximaal 8 uur stabiel beneden 30°C.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/403/001	6 x 50 ml injectieflacons
EU/1/07/403/002	1 x 50 ml injectieflacon

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atriance 5 mg/ml oplossing voor infusie
nelarabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke ml bevat 5 mg nelarabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor infusie

250 mg/50 ml

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml injectieflacons

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml injectieflacon

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Atriance 5 mg/ml oplossing voor infusie

nelarabine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Atriance en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Atriance en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Atriance bevat nelarabine wat behoort tot een groep geneesmiddelen die bekend zijn als *antineoplastische middelen* die worden gebruikt in chemotherapie om sommige typen kankercellen te doden.

Atriance wordt gebruikt voor de behandeling van patiënten met:

- een bepaalde vorm van leukemie, genaamd T-cel acute lymfoblastische leukemie. Leukemie veroorzaakt een abnormale toename van het aantal witte bloedcellen. Het abnormaal hoge aantal witte bloedcellen kan vóórkomen in het bloed en in andere delen van het lichaam. Het type leukemie houdt verband met het type witte bloedcellen, dat hier hoofdzakelijk bij betrokken is. In dit geval worden de cellen lymfoblasten genoemd.
- een bepaalde vorm van lymfoom, genaamd T-cel lymfoblastisch lymfoom. Dit lymfoom wordt veroorzaakt door de aanwezigheid van veel lymfoblasten, een bepaald type witte bloedcel.

Als u vragen heeft over uw ziekte, neem dan contact op met uw arts.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u (of uw kind, als uw kind behandeld wordt) dit middel niet gebruiken?

- U bent (of uw kind, als uw kind behandeld wordt, is) allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Er zijn ernstige bijwerkingen op het zenuwstelsel gemeld bij het gebruik van Atriance. Klachten kunnen mentaal (bijv. vermoeidheid) of lichamelijk zijn (bijv. stuiptrekkingen (convulsies), doof gevoel of tinteling, zwakheid en verlamming). **Uw arts zal u tijdens de behandeling regelmatig op deze klachten controleren (zie ook rubriek 4, “Mogelijke bijwerkingen”).**

Uw arts moet het volgende weten voordat u dit geneesmiddel krijgt toegediend:

- **of u (of uw kind, als uw kind behandeld wordt) ernstige nier- of leverproblemen heeft.** Het kan zijn dat uw dosering Atriance moet worden aangepast.
- **of u (of uw kind, als uw kind wordt behandeld) onlangs bent gevaccineerd, of van plan bent gevaccineerd te worden met een levend vaccin (bijv. polio, waterpokken, tyfus).**
- **of u (of uw kind, als uw kind wordt behandeld) problemen heeft met het bloed (bijv. bloedarmoede).**

Bloedonderzoek tijdens de behandeling

Uw arts moet regelmatig bloedonderzoek doen tijdens de behandeling om te controleren op problemen met het bloed, die in verband gebracht zijn met gebruik van Atriance.

Ouderen

Als u een oudere persoon bent, dan kunt u gevoeliger zijn voor bijwerkingen op het zenuwstelsel (zie de lijst in “Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?”). Uw arts zal tijdens de behandeling regelmatig op deze klachten controleren.

Neem contact op met uw arts als een van de bovenstaande punten geldt voor u.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Atriance nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dat geldt ook voor geneesmiddelen waarvoor u geen voorschrift nodig heeft.

Denk eraan uw arts te informeren als u andere geneesmiddelen gaat gebruiken terwijl u Atriance gebruikt.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Atriance wordt niet aanbevolen voor zwangere vrouwen. Atriance kan schadelijk zijn voor een baby die voor, tijdens of vlak na de behandeling is verwekt. Er wordt aanbevolen om met uw arts een effectieve anticonceptiemethode te bespreken. Probeer niet zwanger te worden of een kind te verwekken zonder het advies van uw arts over de veiligheid.

Mannelijke patiënten die van plan zijn een kind te verwekken, dienen met hun arts te overleggen over dit voornemen of de behandeling. Als er zich tijdens de behandeling met Atriance een zwangerschap voordoet, dient u dit onmiddellijk met uw arts te bespreken.

Het is niet bekend of Atriance wordt uitgescheiden in de moedermelk. Het geven van borstvoeding dient te worden gestaakt terwijl u met Atriance behandeld wordt. Vraag uw arts of ziekenhuisapotheker om advies voordat u een geneesmiddel inneemt.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Atriance kan ervoor zorgen dat mensen zich suf of slaperig voelen, zowel tijdens als tot een paar dagen na de behandeling. Bestuur geen auto of ander voertuig en gebruik geen machines of gereedschap als u zich moe of zwak voelt.

Atriance bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 88,51 mg (3,85 mmol) natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/tafelzout) per injectieflacon (50 ml). Dit komt overeen met 4,4% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De dosis Atriance die u krijgt toegediend, zal worden gebaseerd op:

- **de lichaamsoppervlakte van u of uw kind (als uw kind wordt behandeld)** (die door uw arts zal worden berekend, gebaseerd op uw lengte en gewicht).
- **de resultaten van bloedonderzoeken** die voor de behandeling zijn uitgevoerd.

Gebruik bij volwassenen en adolescenten (van 16 jaar en ouder)

De gebruikelijke dosering is 1.500 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag.

Een arts of verpleegkundige zal u de dosis Atriance geven als een infuus. Normaal gesproken loopt het infuus in een periode van ongeveer twee uur in uw arm.

U krijgt eenmaal per dag een infuus op de dagen 1, 3 en 5 van de behandeling. Dit behandelingschema zal normaal gesproken elke drie weken herhaald worden. Deze behandeling kan variëren, afhankelijk van de resultaten van regelmatig uitgevoerde bloedcontroles. Uw arts zal bepalen hoeveel behandelingen nodig zijn.

Gebruik bij kinderen en adolescenten (van 21 jaar en jonger)

De aanbevolen dosering is 650 mg/m² lichaamsoppervlakte per dag.

Een arts of verpleegkundige zal u of uw kind (als uw kind behandeld wordt) de juiste dosis Atriance geven als een infuus. Normaal gesproken loopt het infuus in een periode van ongeveer een uur in uw arm.

U of uw kind (als uw kind wordt behandeld) krijgt eenmaal per dag gedurende vijf dagen een infuus. Dit behandelingschema zal normaal gesproken elke drie weken herhaald worden. Deze behandeling kan variëren, afhankelijk van de resultaten van regelmatig uitgevoerde bloedcontroles. Uw arts zal bepalen hoeveel behandelingen nodig zijn.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

Uw arts zal bepalen wanneer de behandeling gestopt wordt.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De meeste bijwerkingen die met Atriance gemeld zijn, zijn zowel bij volwassenen als bij kinderen en adolescenten waargenomen. Enkele bijwerkingen werden vaker gemeld bij volwassen patiënten. Hiervoor is geen reden bekend.

Als u zich zorgen maakt, bespreek dit dan met uw arts.

Meest ernstige bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen** die met Atriance worden behandeld:

- **Tekenen van infectie.** Atriance kan het aantal witte bloedcellen verminderen en kan uw weerstand tegen infecties (waaronder longontsteking) verlagen. Dit kan zelfs levensbedreigend zijn. Tekenen van een infectie zijn onder meer:
 - koorts
 - ernstige verslechtering van uw algehele conditie

- lokale symptomen zoals een zere keel, zere mond of problemen met urineren (bijvoorbeeld een branderig gevoel bij het plassen, wat op een urineweginfectie kan duiden)

Vertel het uw arts direct als u een van deze tekenen krijgt. Er zal een bloedmonster worden afgenomen om een mogelijke vermindering van het aantal witte bloedcellen te controleren.

Andere zeer vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10 personen** die met Atriance worden behandeld

- Veranderingen in het gevoel in handen of voeten, spierzwakte die zich uit in het moeilijk uit een stoel omhoog kunnen komen of moeilijkheden hebben met wandelen (*perifere neuropathie*); verminderde gevoeligheid voor lichte aanraking of pijn; een abnormaal gevoel zoals een branderig of een prikkelend gevoel of een gevoel dat er iets over de huid kruipt.
- Algeheel gevoel van zwakte en vermoeidheid (*tijdelijke anemie*). In sommige gevallen kan het nodig zijn dat u een bloedtransfusie krijgt.
- Ongebruikelijke blauwe plekken of bloedingen, veroorzaakt door een afgenomen aantal stollingscellen in het bloed. Dit kan leiden tot ernstige bloedingen uit relatief kleine verwondingen zoals een klein sneetje. In zeldzame gevallen kan dit zelfs leiden tot een ernstiger bloeding (*hemorragie*). Bespreek met uw arts of hij advies heeft over hoe u het risico op bloedingen kunt minimaliseren.
- Gevoel van sufheid en slaperigheid; hoofdpijn; duizeligheid.
- Kortademigheid, moeilijke of toegenomen ademhalingsarbeid; hoesten.
- Gevoel dat de maag van streek is (*misselijkheid*); misselijk zijn/overgeven (*braken*); diarree; constipatie.
- Spierpijn.
- Zwelling van lichaamsdelen door de ophoping van abnormale hoeveelheden vocht (*oedeem*).
- Hoge lichaamstemperatuur (*koorts*); vermoeidheid; gevoel van zwakte/krachtsverlies.

Vertel het uw arts als een van de hierboven vermelde situaties storend wordt.

Vaak voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10 personen** die met Atriance worden behandeld

- Krachtige, oncontroleerbare spiersamentrekkingen die vaak vergezeld gaan van bewustzijnsverlies die het gevolg kunnen zijn van een epileptische aanval (*insulten*).
- Onhandigheid en gebrek aan coördinatie die het evenwicht, wandelen, bewegingen van ledematen of ogen, of de spraak beïnvloeden.
- Ongewild ritmisch schudden van een of meerdere ledematen (*tremoren*).
- Spierzwakte (mogelijk in verband gebracht met *perifere neuropathie* - zie hierboven), pijn in de gewrichten, pijn in de rug; pijn in handen en voeten, waaronder spelden- en naaldenprikgevoel en doof gevoel.
- Verlaagde bloeddruk.
- Gewichtsafname en verlies van eetlust (*anorexie*); maagpijn; zere mond, aften of ontsteking in de mond.
- Geheugenproblemen, gevoel van desoriëntatie; wazig zien; veranderde of verdwenen smaak (*dysgeusie*).
- Ophoping van vocht rond de longen wat kan leiden tot pijn op de borst en moeizame ademhaling (*pleurale effusie*); piepend ademen.
- Toegenomen gehalte bilirubine in uw bloed, dat kan leiden tot een gele verkleuring van de huid en wat ertoe kan leiden dat u zich lusteloos voelt.
- Toegenomen gehalte leverenzymen in het bloed.
- Toegenomen creatininegehalte in het bloed (een teken van nierproblemen, die kunnen leiden tot minder vaak plassen).
- Het vrijkomen van de inhoud van tumorcellen (*tumorlyssyndroom*), wat extra stress voor uw lichaam met zich meebrengt. Initiële symptomen zijn onder meer misselijkheid en overgeven, kortademigheid en onregelmatige hartslag, vertroebeling van de urine, lusteloosheid en/of ongemakken in de gewrichten. Indien dit optreedt, zal het hoogstwaarschijnlijk optreden na de eerste dosis. Uw arts zal de nodige voorzorgsmaatregelen nemen om het risico hierop te minimaliseren.

- Lage gehalten in het bloed van sommige stoffen:
 - lage calciumgehalten, die kunnen leiden tot spierkrampen, buikkrampen of spasmen
 - lage magnesiumgehalten, die spierzwakte, verwarring, schokkerige bewegingen, hoge bloeddruk, onregelmatige hartritmes en verminderde reflexen met ernstig lage bloedmagnesiumgehalten kunnen veroorzaken
 - lage kaliumgehalten, die een gevoel van zwakte kunnen veroorzaken
 - lage glucosegehalten, die misselijkheid, transpireren, zwakte, flauwte, verwarring of hallucinaties kunnen veroorzaken

Vertel het uw arts als een van de hierboven vermelde situaties storend wordt.

Zelden voorkomende bijwerkingen

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000 personen** die met Atriance worden behandeld

- Ernstige ziekte die skeletspieren afbreekt gekenmerkt door de aanwezigheid van myoglobine (een afbraakproduct van spiercellen) in de urine (*Rabdomyolyse*); verhoging van creatinefosfokinase in het bloed

Vertel het uw arts als een van de hierboven vermelde situaties storend wordt.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de doos en de injectieflacon. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na opening van de injectieflacon is Atriance maximaal 8 uur stabiel beneden 30°C.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en aanvullende informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is nelarabine. Elke ml Atriance oplossing voor infusie bevat 5 mg nelarabine. Elke injectieflacon bevat 250 mg nelarabine.
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide (zie rubriek 2 “Atriance bevat natrium”).

Hoe ziet Atriance eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Atriance oplossing voor infusie is een heldere, kleurloze oplossing. Het wordt geleverd in injectieflacons van helder glas met een rubberen stop verzegeld met een aluminium dop.

Elke injectieflacon bevat 50 ml.

Atriance wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 6 injectieflacons.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

Verovškova ulica 57

1000 Ljubljana

Slovenië

Fabrikant

Novartis Farmacéutica S.A.

Gran Via de les Corts Catalanes, 764

08013 Barcelona

Spanje

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

D-90429 Nürnberg

Duitsland

EBEWE Pharma Ges.m.b.H. Nfg.KG

Mondseestraße 11

4866 Unterach am Attersee

Oostenrijk

FAREVA Unterach GmbH

Mondseestraße 11

Unterach am Attersee, 4866,

Oostenrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Lietuva

Sandoz Pharmaceuticals d.d

Branch Office Lithuania

Seimyniskiu 3A

LT – 09312 Vilnius

Tel: +370 5 2636 037

България

КЧТ Сандоз България

Бул.“Никола Вапцаров“ No. 55

сгр. 4, ет. 4

1407 София

Тел.: +359 2 970 47 47

regaffairs.bg@sandoz.com

Luxembourg/Luxemburg

Sandoz N.V.

Telecom Gardens

Medialaan 40

B-1800 Vilvoorde

Tél/Tel: +32 (0)2 722 97 97

Česká republika

Sandoz s.r.o.

Na Pankráci 1724/129

CZ-140 00, Praha 4

Tel: +420 225 775 111

office.cz@sandoz.com

Magyarország

Sandoz Hungária Kft.

Bartók Béla út 43-47

H-1114 Budapest

Tel: +36 1 430 2890

Info.hungary@sandoz.com

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 39205 42 1305
dra.co_de@hexal.com

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Rowex Ltd
Newtown
Bantry
Co. Cork
Tel: +353 27 50077
regulatory@rowa-pharma.ie

Malta

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

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaalreef 29,
NL-1315 RC 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

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

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

SPECIALE VOORZORGSMAAATREGELEN BIJ BEWAREN EN VERWIJDEREN VAN ATRIANCE

Bewaren van Atriance oplossing voor infusie

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Na opening van de injectieflacon is Atriance maximaal 8 uur stabiel beneden 30°C.

Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen van Atriance en andere instructies

De gebruikelijke procedures voor het correct hanteren en verwijderen van anti-tumor geneesmiddelen dienen in acht genomen te worden, namelijk:

- Het personeel moet zijn opgeleid om met het geneesmiddel om te gaan.
- Zwanger personeel dient te worden uitgesloten van het werken met dit geneesmiddel.
- Personeel dat met dit geneesmiddel werkt, dient beschermende kleding te dragen, inclusief masker, bril en handschoenen.
- Alle materialen die nodig zijn voor de toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog-risico afvalzak worden gebracht voor verbranding bij hoge temperaturen. Vloeibaar afval van de bereiding van nelarabine oplossing voor infusie kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.
- Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld.