

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Atriance 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

1 ml infusionsvæske indeholder 5 mg nelarabin.

Et hætteglas indeholder 250 mg nelarabin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

1 ml infusionsvæske indeholder 1,770 mg (77 mikromol) natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Infusionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Nelarabin er indiceret til behandling af patienter med T-celle akut lymfoblastær leukæmi (T-ALL) og T-celle lymfoblastær lymfom (T-LBL), hvor sygdommen ikke har responderet på eller er recidiveret efter behandling med mindst to kemoterapiregimer.

På grund af små patientpopulationer i dette sygdomsstadie er oplysningerne til støtte for indikationerne baseret på begrænsede data.

4.2 Dosering og administration

Nelarabin må kun gives under supervision af en læge, der har erfaring med anvendelse af cytotoksiske midler.

Dosering

Komplet blodtælling inkl. trombocytter skal monitoreres regelmæssigt (se pkt. 4.4 og 4.8).

Voksne og unge (16 år og ældre)

Den anbefalede dosis nelarabin til voksne og unge i alderen 16 år og ældre er 1.500 mg/m² indgivet intravenøst over 2 timer på dag 1, 3 og 5 og gentaget hver 21. dag.

Børn og unge (21 år og yngre)

Den anbefalede dosis nelarabin til børn og unge (21 år og yngre) er 650 mg/m² indgivet intravenøst over 1 time daglig i 5 på hinanden følgende dage og gentaget hver 21. dag.

I kliniske studier blev både 650 mg/m² og 1.500 mg/m² anvendt til patienter i aldersgruppen 16 til 21 år. Effekt og sikkerhed var den samme for begge doseringer. Lægen skal nøje overveje, hvilken dosering der passer bedst til behandling af patienter i denne aldersgruppe.

Kun begrænsede klinisk-farmakologiske data er tilgængelige for patienter under 4 år (se pkt. 5.2).

Dosisjustering

Nelarabin skal seponeres ved første tegn på neurologiske hændelser af typen *National Cancer Institute Common Toxicity Criteria* grad 2 eller derover. Udsættelse af efterfølgende doser er en mulighed ved anden toksicitet inkl. hæmatologisk toksicitet.

Særlige populationer

Ældre

Antallet af patienter på 65 år eller ældre, som har været i behandling med nelarabin, er ikke tilstrækkeligt til, at det kan fastslås, om de responderer anderledes end yngre patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Nedsat nyrefunktion

Nelarabin er ikke undersøgt hos personer med nedsat nyrefunktion. Nelarabin og -9-β-D arabinofuranosylguanin (ara-G) udskilles delvis via nyrerne (se pkt. 5.2). Der er ikke tilstrækkelige data til at fastslå en anbefalet dosisjustering til personer med kreatininclearance på under 50 ml/min. Patienter med nedsat nyrefunktion skal overvåges nøje for toksicitet, når de behandles med nelarabin.

Nedsat leverfunktion

Nelarabin er ikke undersøgt hos personer med nedsat leverfunktion. Disse patienter skal behandles med forsigtighed.

Administration

Nelarabin er kun til intravenøs anvendelse og må ikke fortyndes før administration. Den ønskede dosis nelarabin skal overføres til en infusionspose af polyvinylchlorid (PVC) eller ethylvinylacetat (EVA) eller til en glasbeholder og administreres intravenøst som infusion over 2 timer til voksne patienter og over 1 time til børn.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

NEUROLOGISKE BIVIRKNINGER

Der er rapporteret alvorlige neurologiske bivirkninger ved brug af nelarabin. Disse bivirkninger inkluderer: ændret mental tilstand herunder svær døsigthed, konfusion og koma, påvirkning af centralnervesystemet inkl. kramper, ataksi og status epilepticus og perifer neuropati inkl. hypoæstesi fra følelsesløshed og paræstesi til motorisk svækkelse og paralyse. Der er rapporteret om bivirkninger associeret med demyelinisering og om ascenderende perifer neuropati, der ligner Guillain-Barré syndrom (se pkt. 4.8).

Neurotoksicitet er den dosisbegrænsende toksicitet for nelarabin. Disse bivirkninger har ikke altid været fuldt reversible efter seponering af nelarabin. Det anbefales derfor på det kraftigste at overvåge patienten nøje for neurologiske bivirkninger. Nelarabin skal seponeres ved første tegn på neurologiske bivirkninger af *NCI Common Toxicity Criteria* grad 2 eller derover.

Patienter, der tidligere er blevet eller sideløbende bliver behandlet med intratekal kemoterapi eller tidligere har modtaget kraniospinal strålebehandling, har potentielt øget risiko for neurologiske bivirkninger (se pkt. 4.2 - dosisjustering). Derfor frarådes samtidig intratekal kemoterapi og/eller kraniospinal strålebehandling.

Immunisering med vacciner med levende organismer kan forårsage infektion hos immunokompromitterede værter. Derfor frarådes vaccination med levende organismer.

Leukopeni, trombocytopeni, anæmi og neutropeni (inkl. febril neutropeni) er blevet forbundet med nelarabin-behandling. Det totale blodtal inkl. trombocytter skal monitoreres regelmæssigt (se pkt. 4.2 og 4.8).

Det anbefales, at patienter i behandling med nelarabin får intravenøs hydrering i henhold til standard klinisk praksis for behandling af hyperurikæmi hos patienter med risiko for tumor-lysis-syndrom. For patienter med risiko for hyperurikæmi bør det overvejes at anvende allopurinol.

Ældre

Antallet af patienter, som er 65 år eller ældre i de kliniske studier med nelarabin er ikke tilstrækkeligt til at kunne fastslå, om de responderer anderledes end yngre patienter. I en eksplorativ analyse viste højere alder, især 65 år og ældre, at være forbundet med øgede forekomster af neurologiske bivirkninger.

Karcinogenicitet og mutagenicitet

Der er ikke foretaget karcinogenicitetstest på nelarabin. Nelarabin er dog kendt for at være genotoksisk for pattedyrsceller (se pkt. 5.3).

Advarsel om natrium

Dette lægemiddel indeholder 88,51 mg (3,85 mmol) natrium pr. hætteglas (50 ml), svarende til 4,4 % af den af WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Nelarabin og ara-G hæmmede ikke i signifikant grad aktivitetene af de vigtigste levercytokrom P450 (CYP)-isoenzymer CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 eller CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administration af nelarabin og adenosindeaminasehæmmere, så som pentostatin frarådes. Samtidig administration kan reducere effekten af nelarabin og/eller ændre bivirkningsprofilen for begge de aktive stoffer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

Såvel seksuelt aktive mænd som kvinder skal anvende sikker prævention under behandling med nelarabin. Mænd med partnere, som er gravide eller har mulighed for at blive gravid, skal anvende kondom under behandling med nelarabin og i mindst tre måneder efter afslutning af behandlingen.

Graviditet

Der foreligger ingen eller begrænset data fra anvendelse af nelarabin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke, men eksponering under graviditet vil sandsynligvis føre til abnormiteter og misdannelser hos fosteret.

Nelarabin bør ikke anvendes under graviditet, medmindre det er klart nødvendigt. Patienter, der bliver gravide under behandling med nelarabin, skal informeres om den mulige risiko for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om nelarabin eller dets metabolitter udskilles i human mælk. Det kan ikke udelukkes, at der er risiko for påvirkning af nyfødte/spædbørn. Amning skal ophøre under behandling med Atriance.

Fertilitet

Nelarabins virkning på fertiliteten hos mennesker kendes ikke. Ud fra stoffets farmakologiske virkning er der risiko for uønskede virkninger på fertiliteten. Familieplanlægning bør diskuteres med patienterne efter behov.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Atriance påvirker i væsentlig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner.

Patienter, der behandles med nelarabin, har potentiel risiko for at lide af sovetrang under og i adskillige dage efter behandlingen. Patienterne skal advares om, at denne sovetrang kan påvirke evnen til at udføre krævende opgaver som f.eks. at køre bil.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag af sikkerhedsprofilen

Sikkerhedsprofilen fra pivotale kliniske studier med de anbefalede doser nelarabin til voksne (1.500 mg/m²) og børn (650 mg/m²) baserer sig på data fra hhv. 103 voksne og 84 pædiatriske patienter. De hyppigste bivirkninger var træthed, gastro-intestinale forstyrrelser, hæmatologiske forstyrrelser, respiratoriske forstyrrelser, forstyrrelser i nervesystemet (døsighed, perifere neurologiske forstyrrelser [sensoriske og motoriske], svimmelhed, hypoæstesi, paræstesi, hovedpine) og pyreksi. Neurotoksicitet er den dosisbegrænsende toksicitet i forbindelse med nelarabin-behandling (se pkt. 4.4).

Liste over bivirkninger i tabelform

Følgende termer er anvendt til klassifikation af frekvenser: Meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Bivirkninger	Voksne (1.500 mg/m²) N = 103	Børn (650 mg/m²) N = 84
Infektioner og parasitære sygdomme		
Infektion (inkl. men ikke begænset til; sepsis, bakteriæmi, pneumoni, svampeinfektion)	Meget almindelig: 40 (39 %)	Meget almindelig: 13 (15 %)
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)		
Tumor-lysis-syndrom (se også data fra programmet for udleveringstilladelse og fra de ikke pivotale-studier)	Almindelig: 1 (1 %)	Ikke tilgængelig
Blod og lymfesystem		
Febril neutropeni	Meget almindelig: 12 (12 %)	Almindelig: 1 (1 %)
Neutropeni	Meget almindelig: 83 (81 %)	Meget almindelig: 79 (94 %)
Leukopeni	Almindelig: 3 (3 %)	Meget almindelig: 32 (38 %)
Trombocytopeni	Meget almindelig: 89 (86 %)	Meget almindelig: 74 (88 %)
Anæmi	Meget almindelig: 102 (99 %)	Meget almindelig: 80 (95 %)

Metabolisme og ernæring		
Hypoglykæmi	Ikke tilgængelig	Almindelig: 5 (6 %)
Hypocalcæmi	Almindelig: 3 (3 %)	Almindelig: 7 (8 %)
Hypomagnesiæmi	Almindelig: 4 (4 %)	Almindelig: 5 (6 %)
Hypokaliæmi	Almindelig: 4 (4 %)	Meget almindelig: 9 (11 %)
Anoreksi	Almindelig: 9 (9 %)	Ikke tilgængelig
Psykiske forstyrrelser		
Konfusion	Almindelig: 8 (8 %)	Almindelig: 2 (2 %)
Nervesystemet		
Anfald (inkl. kramper, grand mal kramper, status epilepticus)	Almindelig: 1 (1 %)	Almindelig: 5 (6 %)
Amnesi	Almindelig: 3 (3 %)	Ikke tilgængelig
Døsighed	Meget almindelig: 24 (23 %)	Almindelig: 6 (7 %)
Perifere neurologiske forstyrrelser (sensoriske og motoriske)	Meget almindelig: 22 (21 %)	Meget almindelig: 10 (12 %)
Hypoæstesi	Meget almindelig: 18 (17 %)	Almindelig: 5 (6 %)
Paræstesi	Meget almindelig: 15 (15 %)	Almindelig: 3 (4 %)
Ataksi	Almindelig: 9 (9 %)	Almindelig: 2 (2 %)
Balanceforstyrrelser	Almindelig: 2 (2 %)	Ikke tilgængelig
Tremor	Almindelig: 5 (5 %)	Almindelig: 3 (4 %)
Svimmelhed	Meget almindelig: 22 (21 %)	Ikke tilgængelig
Hovedpine	Meget almindelig: 15 (15 %)	Meget almindelig: 14 (17 %)
Dysgeusi	Almindelig: 3 (3 %)	Ikke tilgængelig
Øjne		
Sløret syn	Almindelig: 4 (4 %)	Ikke tilgængelig
Vaskulære sygdomme		
Hypotension	Almindelig: 8 (8 %)	Ikke tilgængelig
Luftveje, thorax og mediastinum		
Pleural effusion	Almindelig: 10 (10 %)	Ikke tilgængelig
Pibende åndedræt	Almindelig: 5 (5 %)	Ikke tilgængelig
Dyspnø	Meget almindelig: 21 (20 %)	Ikke tilgængelig
Hoste	Meget almindelig: 26 (25 %)	Ikke tilgængelig
Mave-tarmkanalen		
Diarré	Meget almindelig: 23 (22 %)	Almindelig: 2 (2 %)
Stomatitis	Almindelig: 8 (8 %)	Almindelig: 1 (1 %)
Opkastning	Meget almindelig: 23 (22 %)	Almindelig: 8 (10 %)
Mavesmerter	Almindelig: 9 (9 %)	Ikke tilgængelig
Obstipation	Meget almindelig: 22 (21 %)	Almindelig: 1 (1 %)
Kvalme	Meget almindelig: 42 (41 %)	Almindelig: 2 (2 %)
Lever og galdeveje		
Hyperbilirubinæmi	Almindelig: 3 (3 %)	Almindelig: 8 (10 %)
Forhøjede aminotransferaser	Ikke tilgængelig	Meget almindelig: 10 (12 %)
Forhøjet aspartataminotransferase	Almindelig: 6 (6 %)	Ikke tilgængelig

Knogler, led, muskler og bindevæv		
Muskelsvaghed	Almindelig: 8 (8 %)	Ikke tilgængelig
Myalgi	Meget almindelig: 13 (13 %)	Ikke tilgængelig
Artralgi	Almindelig: 9 (9 %)	Almindelig: 1 (1 %)
Rygsmarter	Almindelig: 8 (8 %)	Ikke tilgængelig
Smerter i ekstremitet	Almindelig: 7 (7 %)	Almindelig: 2 (2 %)
Rabdomyolyse, forhøjet kreatinkinase i blodet (se Data efter markedsføring)	Sjælden: Ikke tilgængelig	Sjælden: Ikke tilgængelig
Nyrer og urinveje		
Forhøjet blodkreatinin	Almindelig: 2 (2 %)	Almindelig: 5 (6 %)
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Ødem	Meget almindelig: 11 (11 %)	Ikke tilgængelig
Abnormal gangart	Almindelig: 6 (6 %)	Ikke tilgængelig
Perifert ødem	Meget almindelig: 15 (15 %)	Ikke tilgængelig
Feber	Meget almindelig: 24 (23 %)	Almindelig: 2 (2 %)
Smerter	Meget almindelig: 11 (11 %)	Ikke tilgængelig
Træthed	Meget almindelig: 51 (50 %)	Almindelig: 1 (1 %)
Asteni	Meget almindelig: 18 (17 %)	Almindelig: 5 (6 %)

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Infektioner og parasitære sygdomme

Der var en enkelt supplerende rapport med biopsiverificeret progressiv multifokal leukoencefalopati i den voksne population.

Der er rapporter om undertiden letal opportunistisk infektion hos patienter i nelarabinbehandling.

Nervesystemet

Der er rapporter om bivirkninger associeret med demyelinisering og ascenderende perifere neuropatier, der ligner Guillain-Barré syndrom.

To pædiatriske patienter havde en letal neurologisk bivirkning.

Data fra studierne fra *National Cancer Institute*/programmet for udleveringstilladelse og fase I-studier

Ud over de bivirkninger, der er observeret i de pivotale kliniske studier, er der også data fra 875 patienter fra *NCI* studier/program for udleveringstilladelse (694 patienter) og fase I-studier (181 patienter) med nelarabin. Følgende yderligere bivirkninger er observeret:

Benigne og maligne tumorer (inkl. cyster og polypper)

Tumor-lysis-syndrom – 7 tilfælde (se pkt. 4.2 og 4.4).

Data efter markedsføring

Rabdomyolyse og forhøjet kreatinkinase i blodet er blevet identificeret ved anvendelse af nelarabin efter godkendelse. Dette omfatter spontane bivirkningsindberetninger såvel som alvorlige hændelser fra igangværende studier.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via **det nationale rapporteringssystem** anført i [Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret tilfælde af overdosering.

Nelarabin er i kliniske studier givet i doser på op til 75 mg/kg (ca. 2.250 mg/m²) daglig i 5 dage til en pædiatrisk patient, i doser på op til 60 mg/kg (ca. 2.400 mg/m²) daglig i 5 dage til 5 voksne patienter og op til 2.900 mg/m² til yderligere 2 voksne på dag 1, 3 og 5.

Symptomer og tegn

Det er sandsynligt, at en overdosis af nelarabin vil resultere i svær neurotoksicitet (muligvis inkl. paralyse, koma), myelosuppression og potentielt død. Ved en dosis på 2.200 mg/m² givet på dag 1, 3 og 5 hver 21. dag, udviklede 2 patienter en signifikant grad 3 ascenderende sensorisk neuropati. MRI-undersøgelser af de 2 patienter viste hændelser, som var overensstemmende med demyeliniserende lidelser i columna cervicalis.

Behandling

Der findes ingen kendt antidot i tilfælde af overdosering med nelarabin. Der bør gives støttende behandling iht. god klinisk praksis.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, purinanaloger, ATC-kode: L01B B 07

Nelarabin er et pro-drug af deoxyguanosin analog ara-G. Nelarabin demetyleres hurtigt af adenosindeaminase (ADA) til ara-G, som derefter phosphoryleres intracellulært af deoxyguanosinkinase og deoxycytidinkinase til dets 5'-monophosphatmetabolit. Monophosphatmetabolitten omdannes derefter til den aktive 5'-triphosphat fra ara-GTP. Akkumulering af ara-GTP i leukæmiske stamceller giver mulighed for selektiv indarbejdning af ara-GTP i deoxyribonukleinsyre (DNA), som fører til hæmning af DNA-syntesen. Dette resulterer i celledød. Andre mekanismer kan bidrage til nelarabins cytotoxiske virkning. *In-vitro* er T-celler mere sensitive end B-celler over for nelarabins cytotoxiske virkning.

Klinisk effekt og data

Voksen klinisk studie med recidiverende eller refraktær T-ALL og T-LBL

I et åbent studie udført af Cancer and Leukaemia Group B og Southwest Oncology Group blev nelarabins sikkerhed og effekt undersøgt hos 39 voksne med T-celle akut lymfoblastær leukæmi (T-ALL) eller lymfoblastær lymfom (T-LBL). 28 ud af de 39 voksne, i alderen 16 til 65 år (i gennemsnit 34 år), var recidiverede eller refraktære i mindst to tidligere induktionsregimer. Nelarabin i doser på 1.500 mg/m²/døgn blev givet intravenøst over 2 timer på dag 1, 3 og 5 i en cyklus på 21 dage. 5 af de 28 patienter (18 %) [95 % CI: 6 % — 37 %], som blev behandlet med nelarabin, opnåede komplet respons (knoglemarvscelletal \leq 5 %, ingen andre tegn på sygdom og fuld restitution af perifer blodtal). I alt 6 patienter (21 %) [95 % CI: 8 % – 41 %] opnåede komplet respons med eller uden hæmatologisk restitution. Tid til komplet respons i begge responsgrupper varierede mellem 2,9 og 11,7 uger. Varigheden af respons (i begge responsklassifikationer (n = 5) varierede mellem 15 og 195+ uger. Median af samlet overlevelse var 20,6 uger [95 % CI: 10,4 – 36,4]. Overlevelse efter 1 år var 29 % [95 % CI: 12 % – 45 %].

Pædiatrisk klinisk studie med recidiverende eller refraktær T-ALL og T-LBL

I et åbent multicenterstudie udført af Childrens Oncology Group, blev nelarabin givet intravenøst over 1 time i 5 dage til 151 patienter ≤ 21 år, hvoraf 149 havde fået recidiv eller havde refraktær T-celle akut lymfoblastær leukæmi (T-ALL) eller T-celle lymfoblastær lymfom (T-LBL). 84 patienter, hvoraf 39 havde fået 2 eller flere tidligere induktionsbehandlinger, og hvoraf 31 havde fået 1 tidligere induktionsbehandling, blev behandlet med 650 mg/m²/døgn nelarabin givet intravenøst over 1 time daglig i 5 på hinanden følgende dage gentaget hver 21. dag.

Af de 39 patienter, der havde fået 2 eller flere tidligere induktionsbehandlinger, oplevede 5 (13 %) [95 % CI: 4 % – 27 %] et komplet respons (knoglemarvscelletal ≤ 5 %, ingen andre tegn på sygdom, og fuldstændig restitution af perifere blodtal) og 9 (23 %) [95 % CI: 11 % – 39 %] opnåede komplet respons med eller uden fuldstændig hæmatologisk restitution. Varighed af respons i begge responsgrupper varierede mellem 4,7 og 36,4 uger, samlet median overlevelse var 13,1 uger [95 % CI: 8,7 – 17,4], og overlevelse efter 1 år var 14 % [95 % CI: 3 % – 26 %].

13 (42 %) af de 31 patienter, der tidligere havde modtaget 1 induktionsbehandling, opnåede et komplet respons. 9 af disse 31 patienter havde ikke haft respons på tidligere induktion (refraktære patienter). 4 (44 %) af disse 9 refraktære patienter opnåede et komplet respons på nelarabin.

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Nelarabin er et pro-drug af deoxyguanosin analog ara-G. Nelarabin demetyleres hurtigt af adenosindeaminase (ADA) til ara-G, som derefter phosphoryleres intracellulært af deoxyguanosinkinase og deoxycytidinkinase til dets 5'-monophosphatmetabolit. Monophosphatmetabolitten omdannes derefter til den aktive 5'-triphosphat fra ara-GTP. Akkumulering af ara-GTP i leukæmiske stamceller giver mulighed for selektiv indarbejdning af ara-GTP i deoxyribonukleinsyre (DNA), som fører til hæmning af DNA-syntesen. Dette resulterer i celledød. Andre mekanismer kan bidrage til nelarabins cytotoxiske virkning. *In-vitro* er T-celler mere sensitive end B-celler over for nelarabins cytotoxiske virkning.

I en krydsanalyse af data fra 4 fase I-studier blev farmakokinetikken af nelarabin og ara-G undersøgt hos patienter under 18 år og voksne patienter med refraktær leukæmi eller lymfom.

Absorption

Voksne patienter

Plasma ara-G C_{max}-værdier sås generelt ved afslutningen af nelarabin-infusionen og var generelt højere end nelarabin C_{max}-værdier, hvilket tyder på hurtig og ekstensiv omdannelse af nelarabin til ara-G. Efter infusion af 1.500 mg/m² nelarabin over 2 timer til voksne patienter, var middelplasma for nelarabin C_{max} og AUC_{inf} hhv 13,9 µmol/l (81 %) og 13,5 µmol/l time (56 %). Middelplasma for ara-G C_{max} og AUC_{inf} var hhv. 115 µmol/l (16 %) og 571 µmol/l time (30 %).

Intracellulær C_{max} for ara-GTP blev set i løbet af 3 – 25 timer på dag 1. Middel intracellulær ara-GTP C_{max} og AUC-var 95,6 µmol/l (139 %) og 2.214 µmol/l time (263 %) efter denne dosis.

Pædiatriske patienter

Efter infusion af 400 eller 650 mg/m² nelarabin over 1 time til 6 pædiatriske patienter var middelplasma for nelarabin C_{max} og AUC_{inf}, justeret til en 650 mg/m² dosis, hhv. 45,0 µmol/l (40 %) og 38,0 µmol/l time (39 %). Middelplasma ara-G C_{max} og AUC_{inf} var hhv. 60,1 µmol/l (17 %) og 212 µmol/l time (18 %).

Fordeling

Nelarabin og ara-G fordeles i vid udstrækning i hele kroppen, baseret på kombinerede fase I farmakokinetiske data for nelarabindoser på 104 – 2.900 mg/m². Specifikt for nelarabin var middel V_{ss} hhv. 115 l/m² (159 %) og 89,4 l/m² (278 %) for voksne og pædiatriske patienter. For ara-G var middel V_{ss} hhv. 44,8 l/m² (32 %) og 32,1 l/m² (25 %) for voksne og pædiatriske patienter.

Nelarabin og ara-G er ikke overvejende bundet til humane plasmaproteiner (mindre end 25 %) *in vitro*, og bindingen er uafhængig af nelarabin eller ara-G i koncentrationer op til 600 µmol/l.

Der blev ikke set nogen akkumulering af nelarabin eller ara-G i plasma efter administration af nelarabin daglig eller efter administration på dag 1, 3, 5.

Intracellulær ara-GTP koncentrationer i leukæmiske stamceller kunne kvantificeres i en længere periode efter administration af nelarabin. Intracellulær ara-GTP ophobes efter gentagen administration af nelarabin. Ved administration på dag 1, 3, og 5 var C_{max} og AUC_(0-t)-værdier på dag 3 hhv. ca. 50 % og 30 % større end C_{max} og AUC_(0-t)-værdier på dag 1.

Biotransformation

Den primære metabolisering af nelarabin er O-demetylering vha. adenosindeaminase til dannelselse af ara-G, som undergår hydrolyse og danner guanin. Desuden hydrolyseres noget nelarabin og danner methylguanin, som O-demetyleres og danner guanin. Guanin N-deamineres og danner xantin, som yderligere oxideres for at give urinsyre.

Elimination

Nelarabin og ara-G elimineres hurtigt fra plasma med en halveringstid på hhv. ca. 30 minutter og 3 timer. Disse resultater blev vist hos patienter med refraktær leukæmi eller lymfom efter en dosis på 1.500 mg/m² nelarabin (voksen) eller 650 mg/m² (børn).

Kombineret fase I farmakokinetiske data ved nelarabindoser på 104 – 2.900 mg/m² tyder på, at middel clearance-værdier for nelarabin er hhv. 138 l/time/m² (104 %) og 125 l/time/m² (214 %) hos voksne og pædiatriske patienter på dag 1 (n = 65 voksne, n = 21 pædiatriske patienter). Den umiddelbare clearance for ara-G er sammenlignelig i de to grupper [9,5 l/time/m² (35 %) hos voksne patienter og 10,8 l/time/m² (36 %) i pædiatriske patienter] på dag 1.

Nelarabin og ara-G udskilles delvis via nyrerne. 24 timer efter nelarabin infusion på dag 1 var den gennemsnitlige urinudskillelse af nelarabin og ara-G hos 28 voksne patienter hhv. 5,3 % og 23,2 % af den administrerede dosis. Den renale clearance var i gennemsnit hos 21 voksne patienter 9,0 l/time/m² (151 %) for nelarabin og 2,6 l/time/m² (83 %) for ara-G.

Da tidsforløbet for intracellulær ara-GTP var forlænget, kunne dets halveringstid ikke fastsættes nøjagtigt.

Pædiatrisk population

Kun begrænsede klinisk-farmakologiske data er tilgængelige for patienter under 4 år.

Kombinerede fase I farmakokinetiske data ved nelarabindoser på 104 - 2.900 mg/m² tyder på, at clearance og V_{ss}-værdier for nelarabin og ara-G er sammenlignelige mellem de to grupper. Yderligere data, hvad angår nelarabin og ara-G farmakokinetik i den pædiatriske population findes i andre afsnit.

Køn

Køn har ingen indflydelse på farmakokinetikken af nelarabin og ara-G i plasma. Intracellulær ara-GTP C_{\max} og $AUC_{(0-t)}$ -værdier på samme dosisniveau var 2 – 3 gange større i gennemsnit hos voksne kvindelige patienter end hos voksne mandlige patienter.

Race

Indflydelsen af race på farmakokinetikken af nelarabin og ara-G er ikke undersøgt specifikt. I en farmakokinetisk/farmakodynamisk krydsanalyse havde race ikke nogen tydelig virkning på farmakokinetikken af nelarabin, ara-G eller intracellulær ara-GTP.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetikken af nelarabin og ara-G er ikke undersøgt specifikt hos patienter med nedsat nyrefunktion eller hos patienter i hæmodialyse. Nelarabin udskilles kun i ringe grad via nyrerne (5 - 10 % af den indgivne dosis). Ara-G udskilles i højere grad via nyrerne (20 - 30 % af den indgivne nelarabindosis). Voksne og børn i kliniske studier blev delt op i 3 grupper efter nedsat nyrefunktion: normal nyrefunktion med clearance større end 80 ml/min ($n = 56$), let nedsat nyrefunktion med clearance på 50 - 80 ml/min ($n = 12$), og moderat nedsat nyrefunktion med clearance under 50 ml/min ($n = 2$). Den umiddelbare middelclearance af ara-G var ca. 7 % lavere hos patienter med let nedsat nyrefunktion end hos patienter med normal nyrefunktion (se pkt. 4.2). Der findes ingen data til støtte for dosisvejledning til patienter med clearance mindre end 50 ml/min.

Ældre

Alder har ingen indvirkning på farmakokinetikken for nelarabin eller ara-G. Nedsat nyrefunktion, som er mere almindeligt hos ældre, kan nedsætte ara-G clearance (se pkt. 4.2).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Bivirkninger, som ikke er set i de kliniske studier, men set hos dyr efter eksponering, der svarer til klinisk eksponering og med mulig relevans over for klinisk anvendelse, er følgende: Nelarabin forårsagede histopatologiske ændringer i centralnervesystemet (den hvide substans, vakuolisering og degenerative ændringer i cerebrum, cerebellum og rygmarg) hos aber efter daglig behandling med nelarabin i 23 dage ved eksponering under den humane, terapeutiske eksponering. Nelarabin har *in vitro* vist cytotoxicitet over for monocytter og makrofager.

Karcinogenicitet

Der er ikke foretaget karcinogenicitetstest på nelarabin.

Mutagenicitet

Nelarabin var mutagen for L5178Y/TK muselymfomceller med og uden metabolisk aktivering.

Reproduktionstoksicitet

Sammenlignet med kontrolgruppen, forårsagede nelarabin øgede forekomster af føtale misdannelser, anomali og afvigelser hos kaniner ved administration af doser på ca. 24 % af voksendosis baseret på mg/m^2 i løbet af perioden for organdannelse. Der blev set ganespalte hos kaniner efter doser på ca. 2 gange human voksendosis, manglende pollex hos kaniner efter en dosis på ca. 79 % af humane voksendosis, mens manglende galdeblære, accessoriske lungelapper, sammensmeltede eller ekstra sternebrae og forsinket knogledannelse blev set for alle doser. Moderens vægtøgning og fostrenes kropsvægt var nedsat hos kaniner efter en dosis på ca. 2 gange den humane voksne dosis.

Fertilitet

Der er ikke udført forsøg med dyr til vurdering af effekten af nelarabin på fertilitet. Men der er ikke set uønskede virkninger i testes eller ovarier hos aber, der fik nelarabin intravenøst i doser op til ca. 32 % af den humane voksne dosis baseret på mg/m² i 30 på hinanden følgende dage.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker
Saltsyre (til pH justering)
Natriumhydroxid (til pH justering)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Atriance er stabil i op til 8 timer ved temperaturer op til 30 °C efter anbrud af hætteglas.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevaringsforhold efter anbrud af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af klart glas (Type I) med en bromobutyl-gummiprop og en aluminiumforsegling med en rød *snap-off*-hætte.

Hvert hætteglas indeholder 50 ml opløsning. Atriance findes i pakninger med 1 hætteglas eller 6 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

De almindelige procedurer for korrekt håndtering og destruktion af cytotoxiske tumorhæmmende lægemidler skal følges dvs.:

- Personalet skal være uddannet i at håndtere og overføre lægemidlet.
- Gravide medarbejdere bør ikke arbejde med dette lægemiddel.
- Personale, der håndterer dette lægemiddel, bør bære beskyttelsesdragt inklusive maske, briller og handsker.
- Alt udstyr brugt til administration eller rengøring inklusive handsker, bør anbringes i en højrisiko-affaldssæk til forbrænding ved høj temperatur. Alt flydende affaldsmateriale fra klargøring af nelarabin infusionsvæske, opløsning kan skylles ud med rigelige mængder vand.
- Ved uforvarende kontakt med hud eller øjne skal området omgående skylles med rigelige mængder vand.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/403/001-002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 22. august 2007
Dato for seneste fornyelse: 16. juni 2017

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

BILAG II

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR
BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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
Østrig

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8 i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
Indehaveren af markedsføringstilladelsen er forpligtet til årligt at levere ny information vedrørende produktets effekt og sikkerhed hos patienter med T-celle akut lymfoblastær leukæmi (T-ALL) og T-celle lymfoblastær lymfom (T-LBL), hvor sygdommen ikke har responderet på eller er recidiveret efter behandling med mindst to kemoterapiregimer.	Årligt

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atriance 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning.
nelarabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 5 mg nelarabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid. Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

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

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

ADVARSEL: Cytotoksisk middel, særlige instruktioner vedrørende håndtering (se indlægssedlen).

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Stabil i op til 8 timer ved temperaturer op til 30 °C efter anbrud af hætteglas.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

6 x 50 ml hætteglas
1 x 50 ml hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**HÆTTEGLAS ETIKET****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Atriance 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning.
nelarabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

1 ml indeholder 5 mg nelarabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre/natriumhydroxid.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Infusionsvæske, opløsning

250 mg/50 ml

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.
Intravenøs anvendelse

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytotoksisk

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml hætteglas

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml hætteglas

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSEKATION FOR UDLEVERING

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLE-SKRIFT

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Atriance 5 mg/ml infusionsvæske, opløsning.

nelarabin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du får Atriance
3. Sådan gives Atriance
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Atriance indeholder nelarabin, der tilhører en gruppe af lægemidler, som kaldes *antineoplastiske midler*, og som bruges i kemoterapi til at dræbe nogle typer kræftceller.

Atriance anvendes til behandling af patienter med:

- en type leukæmi kaldet T-celle akut lymfoblastær leukæmi. Leukæmi medfører en unormal forøgelse af antallet af hvide blodceller. Det unormalt høje antal hvide blodceller kan forekomme i blodet og andre dele af kroppen. Typen af leukæmi er forbundet med typen af hvide blodceller, som overvejende bliver dannet. I dette tilfælde hedder cellerne lymfoblaster.
- en type lymfom kaldet T-celle lymfoblastær lymfom. Dette lymfom er forårsaget af en stor mængde lymfoblaster, som er en type hvide blodceller.

Hvis du har spørgsmål om din sygdom, skal du tale med lægen om det.

2. Det skal du vide, før du får Atriance

Du (eller dit barn, hvis det er dit barn, der bliver behandlet) må ikke få Atriance

- hvis du (eller dit barn, hvis det er dit barn, der bliver behandlet) er allergisk over for nelarabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Atriance (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Der er set alvorlige bivirkninger i nervesystemet ved brug af Atriance. Symptomer kan være mentale (fx træthed) eller fysiske (fx kramper, en sovende eller prikkende fornemmelse, svaghed og lammelse). **Lægen vil regelmæssigt undersøge dig for disse symptomer under behandlingen (se også punkt 4 "Bivirkninger").**

Før du begynder at få denne medicin, skal du fortælle det til lægen:

- **hvis du/dit barn (hvis det er dit barn, der bliver behandlet) har nyre- eller leverproblemer.** Dosis af Atriance skal muligvis justeres.
- **hvis du/dit barn (hvis det er dit barn, der bliver behandlet) for nylig er blevet eller har planer om at blive vaccineret** med en levende vaccine (f.eks. polio, skoldkopper, tyfus).
- **hvis du/dit barn (hvis det er dit barn, der bliver behandlet) har nogen blodsygdomme** (fx anæmi).

Blodprøver under behandling

Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver under behandlingen for at undersøge, om der er nogen blodsygdomme, som kan skyldes brugen af Atriance.

Ældre

Hvis du er ældre, kan du være mere følsom over for bivirkninger i nervesystemet (se afsnittet herover ”Advarsler og forsigtighedsregler”). Din læge vil regelmæssigt undersøge dig for disse symptomer under behandlingen.

Tal med lægen, hvis noget af ovennævnte gælder for dig.

Brug af anden medicin sammen med Atriance

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Husk at fortælle det til lægen, hvis du begynder på at tage anden medicin, mens du er i behandling med Atriance.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Atriance bør ikke anvendes til gravide kvinder. Det kan skade et foster, hvis det er undfanget før, undervejs eller lige efter behandling. Tal med lægen om hensigtsmæssig svangerskabsforebyggelse og prævention. Forsøg ikke at blive gravid eller gøre en kvinde gravid, før lægen giver dig besked om, at det er sikkert.

Mandlige patienter, som ønsker at blive fædre, skal spørge lægen til råds om familieplanlægning eller behandling. Hvis graviditet opstår under behandling med Atriance, skal du straks fortælle det til lægen.

Det vides ikke, om Atriance udskilles i mælk. Amning skal ophøre, mens du er i behandling med Atriance. Spørg lægen til råds, inden du tager nogen anden form for medicin.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Atriance kan få dig til at føle dig sløv eller søvnig både undervejs og i flere dage efter behandling. Hvis du føler dig træt eller svag, må du ikke køre bil, motorcykel eller cykel, eller arbejde med værktøj eller maskiner.

Atriance indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 88,51 mg (3,85 mmol) natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas (50 ml). Dette svarer til 4,4 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan gives Atriance

Dosis af Atriance er baseret på følgende:

- **din/dit barns (hvis det er dit barn, der bliver behandlet) kropsoverflade** (som vil blive beregnet af lægen ud fra din højde og vægt)
- **resultater af blodprøver**, der er taget før behandling

Voksne og unge (16 år og ældre)

Den sædvanlige dosis er 1.500 mg/m² af kroppens overfladeareal pr. dag.

En læge eller en sygeplejerske vil give dig en dosis af Atriance som en infusion (intravenøst drop). Det dryppes normalt ind i armen i løbet af en periode på ca. 2 timer.

Du vil få en infusion (intravenøst drop) 1 gang om dagen på dag 1, 3 og 5 i en behandling. Denne behandling gentages normalt hver 3. uge. Behandlingen kan variere afhængigt af resultaterne af de regelmæssige blodprøver. Lægen vil beslutte, hvor mange behandlingsforløb der kræves.

Børn og unge (21 år og yngre)

Den anbefalede dosis er 650 mg/m² af kroppens overfladeareal pr. dag.

En læge eller en sygeplejerske vil give dig/dit barn (hvis det er dit barn, der bliver behandlet) en dosis Atriance som en infusion (intravenøst drop). Det dryppes normalt ind i armen i løbet af en periode på ca. 1 time.

Du/dit barn (hvis det er dit, der bliver behandlet) vil få en infusion (intravenøst drop) 1 gang daglig i 5 dage. Denne behandling gentages normalt hver 3. uge. Behandlingen kan variere afhængigt af resultaterne af de regelmæssige blodprøver. Lægen vil beslutte, hvor mange behandlingsforløb der kræves.

Hvis du holder op med at bruge Atriance

Lægen afgør, hvornår behandlingen skal stoppes.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Hovedparten af de bivirkninger, der er indrapporteret for Atriance, er set hos voksne, børn og unge. Nogle bivirkninger er set oftere hos voksne patienter. Forklaringen på dette er ikke kendt.

Tal med lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

Alvorlige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 patienter**, som bliver behandlet med Atriance.

- **Tegn på en infektion.** Atriance kan nedsætte antallet af hvide blodceller og nedsætte din modstandskraft over for en infektion (herunder lungebetændelse). Dette kan endda være livstruende. Tegn på en infektion omfatter:
 - feber
 - alvorlig forringelse af din almindelige helbredstilstand
 - lokale symptomer som f.eks. ondt i halsen, ondt i munden eller vandladningsproblemer (f.eks. en brændende fornemmelse ved vandladning, som kan være en urinvejsinfektion).

Tal straks med lægen, hvis du oplever noget af dette. Der tages en blodprøve, der viser, om antallet af hvide blodceller er faldet.

Andre meget almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **flere end 1 ud af 10 patienter**, som bliver behandlet med Atriance.

- Ændringer i følesansen i hænder og fødder, muskelsvaghed udtrykt som vanskelighed ved at komme op af en stol eller svært ved at gå (*perifer neuropati*); nedsat følsomhed ved let berøring, eller smerter; en unormal fornemmelse på huden som f.eks. brændende, prikkende følelse, en fornemmelse af at noget kravler på huden.

- Generel følelse af svaghed og træthed (*forbigående anæmi*). I nogle tilfælde kan du få brug for en blodtransfusion.
- Usædvanlige blå mærker eller blødninger, forårsaget af et fald i antallet af celler i blodet der får det til at størkne. Dette kan føre til alvorlig blødning fra forholdsvis små skader, som f.eks små rifter. I sjældne tilfælde kan det føre til mere alvorlig blødning (*blodtab*). Tal med lægen om, hvordan risikoen for blødning kan mindskes.
- En følelse af slaphed og træthed; hovedpine; svimmelhed.
- Åndenød, vanskelig eller besværet vejrtrækning (åndedrætsbesvær); hoste.
- Følelse af utilpashed i maven (*kvalme*); sygdomsfornemmelse (*opkastning*); diarré, forstoppelse.
- Muskelsmerter.
- Opsvulmen af nogle områder af kroppen pga. ophobning af unormale mængder væske (*ødem*).
- Forhøjet temperatur (*feber*); træthed; en fornemmelse af svaghed/styrketab.

Tal med lægen, hvis noget af dette bliver generende.

Almindelige bivirkninger

Disse kan forekomme hos **mellem 1 og 10 ud af 100 patienter**, som bliver behandlet med Atriance:

- Voldsomme, ukontrollerbare muskelsammentrækninger, der hyppigt er ledsaget af bevidstløshed, som kan skyldes et epileptisk anfald (*krampeanfald*).
- Klodsethed og manglende koordination, der påvirker balance, gang, eller bevægelse af lemmer eller øjne, samt tale.
- En utilsigtet rytmisk rysten af et eller flere lemmer (*skælven*).
- Muskelsvaghed (muligvis i forbindelse med *perifer neuropati* – se ovenfor); ledsmerter, rygsmerte, smerter i hænder og fødder, bl.a. en stikkende og prikkende følelse, samt en fornemmelse af følelsesløshed.
- Nedsat blodtryk.
- Vægttab og manglende appetit (*anoreksi*); mavesmerter, ondt i munden pga. sår og betændelse.
- Hukommelsesbesvær, manglende orientering; sløret syn; ændret eller tab af smagssans (*smagsforstyrrelse*).
- Væskeophobning ved lungerne, der fører til brystmerter og vejrtrækningsbesvær (*pleural effusion*); pibende åndedræt.
- Øget indhold af stoffet bilirubin i dit blod, som kan give en gulfarvning af huden og gøre dig sløv.
- Forhøjet leverenzymtal.
- Øget kreatininniveau (et tegn på nyreproblemer, der kan medføre færre vandladninger).
- Frigivelse af indhold fra kræftceller (*tumor-lysis-syndrom*), der kan give ekstra stress i kroppen. De første symptomer omfatter kvalme og opkastning, åndenød, uregelmæssigt hjerteslag, uklar urin, sløvhed og/eller ledproblemer. Hvis dette sker, vil det med størst sandsynlighed ske ved den første dosis. Lægen vil tage de relevante forholdsregler for at undgå, at dette sker.
- Lavt indhold af nogle stoffer i blodet:
 - lavt kalciumindhold, som kan forårsage muskelkramper, mavekramper eller spasmer.
 - lavt magnesiumindhold, som kan forårsage muskelsvaghed, forvirringstilstand, rykvisse bevægelser, højt blodtryk, uregelmæssig hjerterytme samt nedsatte reflekser ved alvorligt lavt magnesiumindhold i blodet.
 - lavt kaliumindhold, der kan give en slaphedsfølelse.
 - lavt sukkerindhold, som kan forårsage kvalme, svedtendens, svaghed, besvimelse, forvirringstilstand eller hallucinationer.

Tal med lægen, hvis noget af dette bliver generende.

Sjældne bivirkninger

Disse kan forekomme hos **op til 1 ud af 1.000 patienter**, som bliver behandlet med Atriance:

- Alvorlig sygdom, der ødelægger skeletmuskulaturen, og som er kendetegnet ved myoglobin (et nedbrydningsprodukt fra muskelceller) i urinen (rabdomyolyse), forhøjet kreatinkinase i blodet.

Tal med lægen, hvis noget af dette bliver generende.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteketspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen og hætteglasset efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Efter anbrud af hætteglasset er Atriance stabil i op til 8 timer ved temperaturer op til 30 °C.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Atriance indeholder:

- Aktivt stof: Nelarabin. 1 ml Atriance opløsning til infusion indeholder 5 mg nelarabin. Et hætteglas indeholder 250 mg nelarabin.
- Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid (se afsnit 2 "Atriance indeholder natrium").

Udseende og pakningsstørrelser

Atriance infusionsvæske, opløsning er en klar, farveløs opløsning. Hætteglasset er af klart glas med en gummiprop og forseglet med en aluminiumhætte.

Hvert hætteglas indeholder 50 ml.

Atriance findes i pakninger med 1 hætteglas eller 6 hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

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

Fremstiller

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
Østrig

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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
Тел.: +359 2 970 47 47

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sandoz Farmacêutica Lda.
Tel: +351 211 964 000

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://laegemiddelstyrelsen.dk>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger til læger og sundhedspersonale:

OPLYSNINGER OM OPBEVARING OG DESTRUKTION AF ATRIANCE

Opbevaring af Atriance infusionsvæske, opløsning

Dette lægemiddel kræver ingen særlige opbevaringsbetingelser.

Efter anbrud af hætteglas er Atriance stabil i op til 8 timer ved op til 30 °C.

Oplysninger om håndtering og destruktion af Atriance

De almindelige procedurer for korrekt håndtering og destruktion af tumorhæmmende lægemidler skal følges dvs.:

- Personalet skal være uddannet i at håndtere og overføre lægemidlet.
- Gravide medarbejdere må ikke arbejde med dette lægemiddel.
- Personale, der håndterer dette lægemiddel, skal bære beskyttelsesdragt inklusiv maske, briller og handsker.
- Alt udstyr brugt til administration eller rengøring inklusiv handsker, bør anbringes i en højrisiko-affaldssæk til forbrænding ved høj temperatur. Alt flydende affaldsmateriale fra klargøring af nelarabin infusionsvæske, opløsning kan skylles ud med rigelige mængder vand.
- Ved uforvarende kontakt med hud eller øjne skal området omgående behandles med rigelige mængder vand.