

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Atriance 5 mg/ml infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml roztoku obsahuje nelarabinum 5 mg.

Jedna injekční lahvička obsahuje nelarabinum 250 mg.

Pomocná látka se známým účinkem

Jeden ml roztoku obsahuje 1,770 mg (77 mikromolů) sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Infuzní roztok.

Čirý, bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Nelarabin je indikován k léčbě pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií z T-buněk (T-ALL) a lymfoblastickým lymfomem z T-buněk (T-LBL), jejichž onemocnění neodpovídalo na léčbu nebo u kterých došlo k relapsu po léčbě nejméně dvěma chemoterapeutickými režimy.

Vzhledem k malému počtu pacientů s tímto onemocněním jsou informace podporující tyto indikace založeny na omezeném množství údajů.

4.2 Dávkování a způsob podání

Nelarabin musí být podáván jen pod dohledem lékaře, který má zkušenosti s používáním cytostatik.

Dávkování

Kompletní krevní obraz včetně trombocytů musí být pravidelně monitorován (viz body 4.4 a 4.8).

Dospělí a dospívající (ve věku 16 let a starší)

Doporučená dávka nelarabinu u dospělých pacientů a dospívajících ve věku 16 let a starších je 1500 mg/m² podávaných intravenózně po dobu dvou hodin 1., 3. a 5. den, s opakováním tohoto schématu v 21denních intervalech.

Děti a dospívající (ve věku 21 let a mladší)

Doporučená dávka nelarabinu u dětí a dospívajících (ve věku 21 let a mladších) je 650 mg/m² podávaných intravenózně po dobu jedné hodiny 5 po sobě následujících dnů, s opakováním tohoto schématu vždy po 21 dnech.

V klinických studiích byl u pacientů ve věku 16 až 21 let nelarabin podáván jak v dávce 650 mg/m², tak v dávce 1500 mg/m². Účinnost a bezpečnost byly u obou dávkových schémat podobné. Při léčbě pacienta z této věkové skupiny by měl ošetřující lékař zvážit, které léčebné schéma je pro daného pacienta vhodnější.

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se klinické farmakologie u pacientů mladších než 4 roky (viz bod 5.2).

Úprava dávkování

Podávání nelarabinu musí být přerušeno při prvních příznacích neurologických nežádoucích účinků 2. nebo vyššího stupně podle všeobecných terminologických kritérií "National Cancer Institute" definujících nežádoucí účinky (NCI CTCAE). V případě jiné toxicity, včetně toxicity hematologické, se doporučuje odložit podání následující dávky.

Zvláštní populace

Starší pacienti

Počet pacientů ve věku 65 let a starších, kterým byl nelarabin podáván, nebyl dostačující k tomu, aby bylo možno posoudit, zda se odpověď na léčbu u této věkové skupiny liší od odpovědi u mladších pacientů (viz bod 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Nelarabin nebyl studován u pacientů s poruchou renálních funkcí. Nelarabin a 9-β-D-arabino-furanosylguanin (ara-G) jsou částečně vylučovány ledvinami (viz bod 5.2). Pro doporučení úpravy dávkování u pacientů s renální clearance kreatininu (Cl_{Cr}) menší než 50 ml/min nejsou k dispozici dostatečné údaje. Pacienti s poruchou renálních funkcí, kteří jsou léčeni nelarabinem, musí být pečlivě sledováni s ohledem na možný rozvoj toxicity.

Porucha funkce jater

Nelarabin nebyl studován u pacientů s poruchou funkce jater. Tito pacienti musí být léčeni se zvýšenou opatrností.

Způsob podání

Nelarabin je určen pouze k intravenóznímu podání a před podáním se nesmí ředit. Příslušná dávka nelarabinu se musí přenést do infuzních vaků z polyvinylchloridu (PVC) nebo ethylvinylacetátu (EVA) nebo do skleněné nádoby a podat intravenózně infuzí trvající dvě hodiny u dospělých pacientů a infuzí trvající jednu hodinu u dětských pacientů.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

NEUROLOGICKÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY

Při podávání nelarabinu byly hlášeny závažné neurologické nežádoucí účinky. Tyto nežádoucí účinky zahrnovaly změny psychického stavu včetně těžké somnolence, zmatenosti a kómatu, poruch centrálního nervového systému zahrnujících konvulze, ataxii, status epilepticus a periferní neuropatii včetně hypestezie s rozsahem příznaků od snížené citlivosti a parestézie až po svalovou slabost a paralýzu. Byly též hlášeny nežádoucí účinky spojené s demyelinizací a vzestupnou periferní neuropatií s příznaky podobnými syndromu Guillain-Barré (viz bod 4.8).

Neurotoxita je faktorem limitujícím dávku. Po ukončení léčby nelarabinem nedošlo vždy k úplnému vymizení těchto nežádoucích účinků. Z tohoto důvodu je nezbytné pacienta pečlivě sledovat s ohledem na možnost rozvoje neurologických nežádoucích účinků a při prvních známkách neurologických nežádoucích účinků 2. nebo vyššího stupně dle NCI CTCAE musí být léčba nelarabinem přerušena.

Riziko neurologických nežádoucích účinků je potenciálně vyšší u pacientů, kterým byla podávána nebo jsou současně podávána cytostatika intratekálně nebo kteří podstoupili kraniospinální ozařování (viz bod 4.2 - úprava dávky), a proto se současné podávání cytostatik intratekálně a/nebo kraniospinální ozařování nedoporučuje.

Očkování živými vakcínami může u pacientů se sníženou imunitou vyvolat infekci. Očkování živými vakcínami se proto nedoporučuje.

Léčba nelarabinem byla spojena s výskytem leukopenie, trombocytopenie, anémie a neutropenie (včetně febrilní neutropenie). Kompletní krevní obraz včetně trombocytů musí být pravidelně monitorován (viz bod 4.2 a 4.8).

Doporučuje se, aby byli pacienti užívající nelarabin dostatečně intravenózně hydratováni v souladu se standardními lékařskými postupy ke zvládnutí hyperurikemie u pacientů s rizikem syndromu nádorového rozpadu. U pacientů s rizikem hyperurikemie by mělo být zváženo podávání alopurinolu.

Starší pacienti

Vzhledem k malému počtu pacientů ve věku 65 let a starších, kteří se zúčastnili klinických studií s nelarabinem, není možno určit, zda se jejich odpověď na léčbu bude lišit od odpovědi mladších pacientů. Výsledky explorativní analýzy naznačují, že by vyšší věk, zejména nad 65 let, mohl být spojen se zvýšenou četností neurologických nežádoucích účinků.

Kancerogenita a mutagenita

Testy kancerogenity nelarabinu nebyly prováděny. Nicméně je známo, že nelarabin má genotoxický účinek na buňky savců (viz bod 5.3).

Upozornění na obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje 88,51 mg (3,85 mmol) sodíku na injekční lahvičku (50 ml), což odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nelarabin a ara-G neinhibují významně *in vitro* aktivitu izoenzymů CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 nebo CYP3A4 nejvýznamnějšího jaterního cytochromu P450(CYP).

Současné podávání nelarabinu v kombinaci s inhibitory deaminázy adenosinu, jako je např. pentostatin, se nedoporučuje. Současné podávání může snížit účinnost nelarabinu a/nebo může vést ke změně profilu nežádoucích účinků některé z těchto léčivých látek.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Sexuálně aktivní partneři (jak muži, tak ženy) mají během léčby nelarabinem používat účinnou antikoncepci. Muži, jejichž partnerky jsou těhotné nebo mohou otěhotnět, mají během léčby nelarabinem a ještě nejméně po dobu tří měsíců po ukončení léčby používat kondom.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné nebo jen omezené údaje o podávání nelarabinu těhotným ženám.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko pro člověka není známo, podávání přípravku v těhotenství by však pravděpodobně mohlo vést ke vzniku anomálií a malformací plodu.

Nelarabin se během těhotenství nemá podávat, pokud to není nezbytně nutné. Pokud pacientka otěhotní v průběhu léčby nelarabinem, musí být informována o možném riziku pro plod.

Kojení

Není známo, zda jsou nelarabin nebo jeho metabolity vylučovány do lidského mateřského mléka. Riziko pro novorozence/kojence nelze vyloučit. Kojení má být během léčby přípravkem Atriance přerušeno.

Fertilita

Vliv nelarabinu na fertilitu u člověka není znám. Vzhledem k farmakologickému účinku látky je nežádoucí ovlivnění fertility možné. Problematika plánovaného rodičovství má být s pacienty vhodným způsobem prodiskutována.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Atriance má výrazný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Pacienti užívající nelarabin mohou v průběhu léčby a několik dní po léčbě být somnolentní. Pacienti musí být upozorněni, že somnolence může ovlivnit činnosti vyžadující zvýšenou koordinaci pohybů, jako je například řízení.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil nelarabinu v doporučených dávkách u dospělých (1500 mg/m²) a u dětí (650 mg/m²) vychází z údajů z pivotních klinických studií, kterých se účastnilo 103 dospělých pacientů a 84 pediatrických pacientů. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly únava, gastrointestinální poruchy, hematologické poruchy, respirační poruchy, poruchy nervového systému (somnolence, periferní neurologické poruchy [senzorické a motorické], závrať, hypestezie, parestezie, bolest hlavy) a pyrexie. Neurotoxicita je dávkou limitující toxicita spojená s léčbou nelarabinem (viz bod 4.4).

Tabelární seznam nežádoucích účinků

Klasifikace frekvence nežádoucích účinků je určena následujícím způsobem: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$, až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), velmi vzácné ($< 1/10\,000$) a neznámá četnost (nemůže být určena na základě dostupných údajů)

Nežádoucí účinky	Dospělí (1500 mg/m ²) n = 103	Děti (650 mg/m ²) n = 84
Infekce a infestace		
Infekce (zahrnující, ale neomezuující se pouze na tyto infekce: sepse, bakteriémie, pneumonie, mykotická infekce)	Velmi časté: 40 (39 %)	Velmi časté: 13 (15 %)
Novotvary benigní, maligní a blíže neurčené (zahrnující cysty a polypy)		
Syndrom nádorového rozpadu (viz též údaje z programu "compassionate use" a nepivotních studií)	Časté: 1 (1 %)	neaplikovatelné
Poruchy krve a lymfatického systému		
Febrilní neutropenie	Velmi časté: 12 (12 %)	Časté: 1 (1 %)
Neutropenie	Velmi časté: 83 (81 %)	Velmi časté: 79 (94 %)
Leukopenie	Časté: 3 (3 %)	Velmi časté: 32 (38 %)
Trombocytopenie	Velmi časté: 89 (86 %)	Velmi časté: 74 (88 %)
Anemie	Velmi časté: 102 (99 %)	Velmi časté: 80 (95 %)
Poruchy metabolismu a výživy		
Hypoglykemie	neaplikovatelné	Časté: 5 (6 %)
Hypokalcemie	Časté: 3 (3 %)	Časté: 7 (8 %)
Hypomagnezemie	Časté: 4 (4 %)	Časté: 5 (6 %)
Hypokalemie	Časté: 4 (4 %)	Velmi časté: 9 (11 %)
Anorexie	Časté: 9 (9 %)	neaplikovatelné
Psychiatrické poruchy		
Stav zmatenosti	Časté: 8 (8 %)	Časté: 2 (2 %)

Poruchy nervového systému		
Epileptické záchvaty (včetně křečí, záchvatů grand mal, status epilepticus)	Časté: 1 (1 %)	Časté: 5 (6 %)
Amnézie	Časté: 3 (3 %)	neaplikovatelné
Somnolence	Velmi časté: 24 (23 %)	Časté: 6 (7 %)
Poruchy periferního nervového systému (senzorického a motorického)	Velmi časté: 22 (21 %)	Velmi časté: 10 (12 %)
Hypestezie	Velmi časté: 18 (17 %)	Časté: 5 (6 %)
Parestezie	Velmi časté: 15 (15 %)	Časté: 3 (4 %)
Ataxie	Časté: 9 (9 %)	Časté: 2 (2 %)
Poruchy rovnováhy	Časté: 2 (2 %)	neaplikovatelné
Třes	Časté: 5 (5 %)	Časté: 3 (4 %)
Závratě	Velmi časté: 22 (21 %)	neaplikovatelné
Bolest hlavy	Velmi časté: 15 (15 %)	Velmi časté: 14 (17 %)
Porucha chuti	Časté: 3 (3 %)	neaplikovatelné
Poruchy oka		
Rozmazané vidění	Časté: 4 (4 %)	neaplikovatelné
Cévní poruchy		
Hypotenze	Časté: 8 (8 %)	neaplikovatelné
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy		
Pleurální výpotek	Časté: 10 (10 %)	neaplikovatelné
Sípot	Časté: 5 (5 %)	neaplikovatelné
Dušnost	Velmi časté: 21 (20 %)	neaplikovatelné
Kašel	Velmi časté: 26 (25 %)	neaplikovatelné
Gastrointestinální poruchy		
Průjem	Velmi časté: 23 (22 %)	Časté: 2 (2 %)
Stomatitida	Časté: 8 (8 %)	Časté: 1 (1 %)
Zvracení	Velmi časté: 23 (22 %)	Časté: 8 (10 %)
Bolest břicha	Časté: 9 (9 %)	neaplikovatelné
Zácpa	Velmi časté: 22 (21 %)	Časté: 1 (1 %)
Nauzea	Velmi časté: 42 (41 %)	Časté: 2 (2 %)
Poruchy jater a žlučových cest		
Hyperbilirubinemie	Časté: 3 (3 %)	Časté: 8 (10 %)
Zvýšení transamináz	neaplikovatelné	Velmi časté: 10 (12 %)
Zvýšení aspartátaminotransferázy	Časté: 6 (6 %)	neaplikovatelné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně		
Svalová slabost	Časté: 8 (8 %)	neaplikovatelné
Myalgie	Velmi časté: 13 (13 %)	neaplikovatelné
Artralgie	Časté: 9 (9 %)	Časté: 1 (1 %)
Bolest zad	Časté: 8 (8 %)	neaplikovatelné
Bolesti končetin	Časté: 7 (7 %)	Časté: 2 (2 %)
Rhabdomyolýza, zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi (viz “Postmarketingové údaje“)	Vzácné: neaplikovatelné	Vzácné: neaplikovatelné

Poruchy ledvin a močových cest		
Zvýšený kreatinin v krvi	Časté: 2 (2 %)	Časté: 5 (6 %)
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace		
Otok	Velmi časté: 11 (11 %)	neaplikovatelné
Porucha chůze	Časté: 6 (6 %)	neaplikovatelné
Periferní otok	Velmi časté: 15 (15 %)	neaplikovatelné
Pyrexie	Velmi časté: 24 (23 %)	Časté: 2 (2 %)
Bolest	Velmi časté: 11 (11 %)	neaplikovatelné
Únava	Velmi časté: 51 (50 %)	Časté: 1 (1 %)
Slabost	Velmi časté: 18 (17 %)	Časté: 5 (6 %)

Popis vybraných nežádoucích účinků

Infekce a infestace

U dospělé populace bylo zaznamenáno jedno dodatečné hlášení progresivní multifokální leukoencefalopatie potvrzené biopsií.

Byla zaznamenána hlášení někdy fatálních oportunních infekcí u pacientů podstupujících léčbu nelarabinem.

Poruchy nervového systému

Byly hlášeny případy spojené s demyelinizací a vzestupnou periferní neuropatií s příznaky podobnými syndromu Guillain-Barré.

U dvou pacientů z pediatrické skupiny došlo k fatálním neurologickým příhodám.

Údaje ze studií NCI/ programu "compassionate use" a studií fáze I

Kromě nežádoucích účinků zaznamenaných v pivotních klinických studiích jsou dále k dispozici údaje od 875 pacientů ze studií NCI/ programu "compassionate use" (podávání přípravku z humanitních důvodů) (694 pacientů) a z fáze I studií s nelarabinem (181 pacientů). Byly pozorovány následující nežádoucí účinky:

Benigní a maligní nádory (včetně cyst a polypů)

Syndrom nádorového rozpadu – 7 případů (viz bod 4.2 a 4.4)

Postmarketingové údaje

Rhabdomyolýza a zvýšená hladina kreatinfosfokinázy v krvi byly zaznamenány po uvedení nelarabinu na trh. Zahrnují jak spontánně hlášené nežádoucí účinky, tak i závažné nežádoucí účinky hlášené z pokračujících klinických studií.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Nebyly hlášeny žádné případy předávkování.

Nelarabin byl v klinických studiích podáván v dávce do 75 mg/kg (přibližně 2250 mg/m²) denně po dobu 5 dnů jednomu pediatrickému pacientovi, v dávce do 60 mg/kg (přibližně 2400 mg/m²) denně po dobu 5 dnů pěti dospělým pacientům a v dávce do 2900 mg/m² 1., 3. a 5. den dalším dvěma dospělým pacientům.

Známky a příznaky

Je pravděpodobné, že by předávkování nelarabinem mohlo vést k závažným projevům neurotoxicity (která by mohla zahrnovat paralýzu a kóma), k myelosupresi a mohlo by dojít i k úmrtí pacienta. Po dávce 2200 mg/m² podávané 1., 3. a 5. den každých 21 dní došlo u dvou pacientů k rozvoji výrazné vzestupné senzorické neuropatie 3. stupně. Vyšetření magnetickou rezonancí prokázalo u těchto dvou pacientů nález charakteristický pro demyelinizační proces v oblasti krční páteře.

Léčba

Není známo žádné antidotum pro případ předávkování nelarabinem. V případě předávkování má být poskytnuta podpůrná léčba v souladu se správnou klinickou praxí.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antimetabolity, analoga purinů, ATC kód: L01BB07

Nelarabin je proléčivo analogu deoxyguanosinu ara-G. Nelarabin je rychle demetylován adenosindeaminázou (ADA) na ara-G a poté dochází k intracelulární fosforylaci deoxyguanosinkinázou a deoxycitidinkinázou na metabolit 5'-monofosfát. Monofosfát je následně přeměněn na aktivní 5'-trifosfát, ara-GTP. Nahromadění ara-GTP v leukemických blastech umožňuje přednostní inkorporaci ara-GTP do deoxyribonukleové kyseliny (DNA) s následnou inhibicí DNA syntézy. Výsledkem je buněčná smrt. K cytotoxickému účinku nelarabinu mohou přispívat i jiné mechanismy. *In vitro* jsou T-buňky k cytotoxickému účinku nelarabinu citlivější než B-buňky.

Klinická účinnost a údaje

Klinická studie s dospělými pacienty s relabujícím anebo refrakterním T-ALL a T-LBL

V otevřené studii prováděné "Cancer and Leukaemia Group B" a "Southwest Oncology Group" byly bezpečnost a účinnost hodnoceny u 39 dospělých pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií z T-buněk (T-ALL) nebo s lymfoblastickým lymfomem z T-buněk (T-LBL). U 28 z těchto 39 pacientů došlo k relapsu po předchozí léčbě nebo byli tito pacienti refrakterní na předchozí léčbu nejméně dvěma indukčními režimy. Pacienti byli ve věku 16 až 65 let (průměrný věk 34 let). Nelarabin v dávce 1500 mg/m²/den byl podáván intravenózně po dobu dvou hodin 1., 3. a 5. den 21denního cyklu. U pěti z 28 pacientů léčených nelarabinem (18 %) [95% IS: 6 %—37 %] bylo dosaženo úplné odpovědi (≤ 5 % blastů v kostní dřeni, žádný další průkaz onemocnění a úplná normalizace periferního krevního obrazu). U 6 pacientů (21 %) [95% IS: 8 %—41 %] bylo dosaženo úplné odpovědi s hematologickou remísí nebo bez ní. Doba k dosažení úplné odpovědi u obou typů definované odpovědi se pohybovala od 2,9 do 11,7 týdnů. Délka trvání odpovědi (u obou typů definované odpovědi (n=5) se pohybovala mezi 15 a 195+ týdny. Střední doba celkového přežití byla 20,6 týdne [95% SI: 10,4—36,4]. Roční přežití činilo 29 % [95% IS: 12 %—45 %].

Klinická studie s pediatrickými pacienty s relabujícím anebo refrakterním T-ALL a T-LBL

V otevřené multicentrické studii prováděné "Children Oncology Group" byl nelarabin podáván intravenózně 1 hodinu po dobu 5 dnů 151 pacientům ve věku ≤ 21 let, z nichž 149 mělo relabující nebo refrakterní akutní lymfoblastickou leukémii z T-buněk (T-ALL) nebo lymfoblastický lymfom z T-buněk (T-LBL). 84 pacientům, z nichž 39 bylo léčeno nejméně dvěma předchozími indukčními režimy a 31 bylo léčeno jedním předchozím indukčním režimem, byl podán nelarabin v dávce $650 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ intravenózně 1 hodinu po dobu 5 po sobě následujících dnů opakovaně každých 21 dnů.

Z 39 pacientů, kteří byli léčeni nejméně dvěma předchozími indukčními režimy, došlo u 5 (13 %) [95% IS: 4 %–27 %] k dosažení úplné odpovědi (≤ 5 % blastů v kostní dřeni, žádný další průkaz onemocnění a úplná normalizace periferního krevního obrazu) a u 9 (23 %) [95% IS: 11 %–39 %] došlo k dosažení úplné odpovědi s úplnou hematologickou remísí nebo bez ní. Délka trvání odpovědi u obou typů definované odpovědi se pohybovala mezi 4,7 a 36,4 týdny a střední délka celkového přežití byla 13,1 týdne [95% IS: 8,7–17,4] a roční přežití činilo 14 % [95% IS: 3 %–26 %].

U třinácti (42 %) z 31 pacientů léčených jedním předchozím indukčním režimem bylo dosaženo úplné odpovědi. U devíti z 31 pacientů došlo k selhání předchozí indukční léčby (refrakterní pacienti). U čtyř (44 %) z těchto devíti refrakterních pacientů bylo dosaženo úplné odpovědi na nelarabin.

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Nelarabin je proléčivo analogu deoxyguanosinu ara-G. Nelarabin je rychle demetylován adenosindeaminázou (ADA) na ara-G a poté dochází k intracelulární fosforylaci deoxyguanosinkinázou a deoxycitidinkinázou na metabolit 5'-monofosfát. Monofosfát je následně přeměněn na aktivní 5'-trifosfát, ara-GTP. Nahromadění ara-GTP v leukemických blastech umožňuje přednostní inkorporaci ara-GTP do deoxyribonukleové kyseliny (DNA) s následnou inhibicí DNA syntézy. Výsledkem je buněčná smrt. K cytotoxickému účinku nelarabinu mohou přispívat i jiné mechanismy. *In vitro* jsou T-buňky k cytotoxickému účinku nelarabinu citlivější než B-buňky.

V analýze zkřížených studií za použití údajů z fáze I čtyř studií byla hodnocena farmakokinetika nelarabinu a ara-G u pacientů mladších 18 let a u dospělých pacientů s refrakterní leukémií nebo lymfomem.

Absorpce

Dospělí

Maximální plazmatické hodnoty $C_{\max}$ ara-G se obvykle objevily na konci infuze nelarabinu a obvykle byly vyšší než hodnoty $C_{\max}$ nelarabinu, což naznačuje rychlou a extenzivní přeměnu nelarabinu na ara-G. Po infuzi nelarabinu v dávce 1500 mg/m^2 podané dospělým pacientům v průběhu 2 hodin byly průměrné (%CV) plazmatické hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{inf} nelarabinu $13,9 \text{ } \mu\text{M}$ (81 %), respektive $13,5 \text{ } \mu\text{M.h}$ (56 %). Průměrné plazmatické hodnoty $C_{\max}$ a AUC_{inf} pro ara-G byly $115 \text{ } \mu\text{M}$ (16 %), respektive $571 \text{ } \mu\text{M.h}$ (30 %).

Intracelulární $C_{\max}$ ara-GTP se objevily v průběhu 3 až 25 hodin v den 1. Průměrné (%CV) intracelulární hodnoty $C_{\max}$ a AUC ara-GTP činily po podání této dávky $95,6 \text{ } \mu\text{M}$ (139 %) a $2214 \text{ } \mu\text{M.h}$ (263 %).

Pediatrickí pacienti

Po infuzi nelarabinu v dávce 400 nebo 650 mg/m² během jedné hodiny 6 pediatrickým pacientům činily průměrné (%CV) plazmatické hodnoty nelarabinu C_{max} a AUC_{inf}, upravené vzhledem k dávce 650 mg/m², 45,0 μM (40 %) a 38,0 μM.h (39 %). Průměrné plazmatické hodnoty C_{max} a AUC_{inf} pro ara-G byly 60,1 μM (17 %), respektive 212 μM.h (18 %).

Distribuce

Nelarabin a ara-G jsou extenzivně distribuovány v těle, což bylo prokázáno na podkladě kombinovaných farmakokinetických údajů z fáze I při podávání nelarabinu v dávkách 104 až 2900 mg/m². Průměrné (%CV) hodnoty V_{ss} pro nelarabin činily u dospělých pacientů 115 l/m² (159 %) a u pediatrických pacientů 89,4 l/m² (278 %). Průměrné hodnoty V_{ss}/F pro ara-G činily u dospělých pacientů 44,8 l/m² (32 %) a u pediatrických pacientů 32,1 l/m² (25 %).

Nelarabin ani ara-G nejsou *in vitro* výrazně vázány na bílkoviny lidské plazmy (méně než 25 %) a tato vazba je nezávislá na koncentraci nelarabinu nebo ara-G až do koncentrace 600 μM.

Po podávání nelarabinu každý den nebo v den 1, 3 a 5 nebylo zaznamenáno žádné nahromadění nelarabinu nebo ara-G v plazmě.

Intracelulární koncentrace ara-GTP v leukemických blastech byly hodnotitelné dlouhou dobu po podání nelarabinu. Po opakovaném podávání nelarabinu docházelo k hromadění ara-GTP. Při dávkovém režimu podávání v den 1, 3 a 5 byly hodnoty C_{max} a AUC_(0-t) v den 3 přibližně 50 %, respektive 30 %. Tyto hodnoty byly vyšší než hodnoty C_{max} a AUC_(0-t) v den 1.

Biotransformace

Hlavní metabolickou cestou nelarabinu je O-demetylace adenosindeaminázou na ara-G, který je hydrolyzován na guanin. Kromě toho je určitá část nelarabinu hydrolyzována na methylguanin, který je cestou O-demetylace přeměňován na guanin. Guanin je N-deaminací metabolizován na xantin, který je oxidací přeměňován na kyselinu močovou.

Eliminace

Nelarabin a ara-G jsou rychle vylučovány z plazmy s eliminačním poločasem přibližně 30 minut, respektive 3 hodiny. Tyto farmakokinetické údaje byly prokázány u pacientů s refrakterní leukémií nebo lymfomem po podání nelarabinu v dávce 1500 mg/m² dospělým pacientům nebo po podání nelarabinu v dávce 650 mg/m² pediatrickým pacientům.

Kombinované farmakokinetické údaje vycházející z fáze I, kdy byl nelarabin podáván v dávkách od 104 do 2900 mg/m² naznačují, že průměrná (%CV) clearance (Cl) nelarabinu v den 1 činí 138 l/h/m² (104 %) u dospělých a 125 l/h/m² (214 %) u dětí (n = 65 dospělých, n = 21 pediatrických pacientů). Zdánlivá clearance ara-G (Cl/F) je v den 1 u obou skupin srovnatelná [9,5 l/h/m² (35 %) u dospělých pacientů a 10,8 l/h/m² (36 %) u pediatrických pacientů].

Nelarabin a ara-G jsou částečně vylučovány ledvinami. 24 hodin po podání nelarabinu v den 1 u 28 dospělých pacientů činilo průměrné vylučování nelarabinu a ara-G močí 5,3 %, respektive 23,2 % podané dávky. U 21 dospělých pacientů byla naměřena průměrná renální clearance nelarabinu 9,0 l/h/m² (151 %) a průměrná renální clearance ara-G činila 2,6 l/h/m² (83 %).

Vzhledem k dlouhodobé přítomnosti ara-GTP intracelulárně, nemohl být jeho eliminační poločas přesně určen.

Pediatrická populace

K dispozici jsou pouze omezené údaje týkající se klinické farmakologie u pacientů mladších než 4 roky.

Kombinované farmakokinetické údaje vycházející z fáze I, kdy byl nelarabin podáván v dávkách od 104 do 2900 mg/m² naznačují, že hodnoty clearance (Cl) a V_{ss} nelarabinu a ara-G jsou u obou skupin srovnatelné. Ostatní údaje týkající se farmakokinetiky nelarabinu a ara-G v pediatrické populaci jsou uváděny v dalších oddílech.

Pohlaví

Pohlaví nemá žádný vliv na farmakokinetiku nelarabinu nebo ara-G. Hodnoty C_{max} a AUC_(0-t) intracelulárního ara-GTP byly při stejných dávkových hladinách v průměru 2 až 3krát vyšší u dospělých pacientek než u dospělých pacientů.

Rasa

Vliv rasy na farmakokinetiku nelarabinu nebo ara-G nebyl specificky studován. V analýze farmakokinetických/farmakodynamických údajů napříč studiemi neměla rasa zjevný vliv na farmakokinetiku nelarabinu, ara-G nebo intracelulárního ara-GTP.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika nelarabinu a ara-G nebyla specificky studována u pacientů s poruchou renálních funkcí nebo u hemodialyzovaných pacientů. Nelarabin je vylučován ledvinami v malém množství (5 až 10 % podané dávky). Ara-G je vylučován ledvinami ve větší míře (20 až 30 % podané dávky nelarabinu). Podle stupně renálního poškození byli dospělí a děti v klinických studiích rozděleni do tří skupin: s normální funkcí ledvin s Cl_{Cr} více než 80 l/min (n = 56), s lehkou poruchou funkce ledvin s Cl_{Cr} v rozmezí od 50 do 80 ml/min (n = 12) a se středně těžkou poruchou funkce ledvin s Cl_{Cr} méně než 50 ml/min (n = 2). Střední zdánlivá clearance (Cl/F) ara-G byla u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin o 7 % nižší než u pacientů s normální renální funkcí (viz bod 4.2). K dispozici nejsou žádné údaje dostatečné k doporučení vhodné dávky u pacientů s Cl_{Cr} menší než 50 ml/min.

Starší pacienti

Věk nemá žádný vliv na farmakokinetiku nelarabinu nebo ara-G. Snížená renální funkce, která je u starších pacientů častější, může vést ke snížení clearance ara-G (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Nežádoucí účinky, které nebyly zaznamenány v klinických studiích, ale objevily se v pokusech na zvířatech po expozici podobné klinické expozici, a které mohou mít význam z hlediska klinického použití, byly následující: nelarabin způsoboval u opic histopatologické změny centrálního nervového systému (tvorba vakuol v bílé hmotě a degenerativní změny mozku, mozečku a míchy) při denním podávání po dobu 23 dnů a při expozici menší než je terapeutická expozice u člověka. Nelarabin vykazoval *in vitro* cytotoxické účinky na monocitech a makrofázích.

Kancerogenita

Testy kancerogenity nelarabinu nebyly provedeny.

Mutagenita

Nelarabin vykazoval mutagenitu na buňkách myšího lymfomu L5178Y/TK s metabolickou aktivací nebo bez ní.

Reprodukční toxicita

Ve srovnání s kontrolní skupinou způsoboval nelarabin u králíků zvýšenou incidenci malformací, anomálií a změn plodu při podávání v období organogeneze v dávkách činících přibližně 24 % humánní dávky u dospělých pacientů určené v mg/m². U králíků byl zaznamenán rozštěp patra při podávání dávek přibližně 2krát vyšších, než jsou humánní dávky u dospělých, absence palců byla zaznamenána při podávání dávek činících přibližně 79 % humánní dávky u dospělých, zatímco absence žlučníku, přídatný plicní lalok, spojení nebo výskyt ještě jedné části hrudní kosti před srůstem nebo opožděná osifikace byly pozorovány při podání jakékoli dávky. U králíků došlo při podávání dávek přibližně 2krát vyšších, než jsou humánní dávky u člověka, ke snížení nárůstu tělesné hmotnosti březích samic i plodu.

Fertilita

Studie na zvířatech posuzující účinek nelarabinu na fertilitu nebyly provedeny. Nicméně při intravenózním podávání nelarabinu opicím po dobu 30 po sobě následujících dnů v dávkách dosahujících až přibližně 32 % humánní dávky pro dospělé určené v mg/m² nebyly pozorovány žádné změny na varlatech a ovariích.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda na injekci
Kyselina chlorovodíková (k úpravě pH)
Hydroxid sodný (k úpravě pH)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky.

Po otevření lahvičky je přípravek Atriance stabilní při teplotě do 30 °C až po dobu 8 hodin.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho prvním otevření jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z čirého skla třídy I s bromobutylovou pryžovou zátkou a hliníkovým uzávěrem s červeným odtrhovacím krytem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 ml roztoku. Přípravek Atriance je dodáván v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku nebo 6 injekčních lahviček.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Musí být dodržovány běžné postupy týkající se zacházení a likvidace cytotoxických protinádorových přípravků, jako jsou zejména:

- Zdravotnický personál musí být poučen o tom, jak nakládat s tímto léčivým přípravkem.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při manipulaci s tímto léčivým přípravkem musí personál používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě. Jakýkoli tekutý odpad vzniklý při přípravě infuzního roztoku nelarabinu je možno vylít po naředění velkým množstvím vody.
- Při náhodném kontaktu s kůží nebo okem je nutné okamžitě a důkladně postižené místo opláchnout/vypláchnout velkým množstvím vody.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 22. srpna 2007
Datum posledního prodloužení registrace: 16. června 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT
POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI
PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2. registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle čl. 14 odst. 8 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci poskytne každoročně aktualizace všech nových informací týkajících se účinnosti a bezpečnosti přípravku u pacientů s T-buněčnou akutní lymfoblastickou leukémií (T-ALL) a T-buněčným lymfoblastickým lymfomem (T-LBL), jejichž onemocnění neodpovědělo nebo došlo k relapsu po léčbě nejméně dvěma chemoterapeutickými režimy.	Každoročně

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Atriance 5 mg/ml infuzní roztok
nelarabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje nelarabinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.
Pro další údaje si přečtěte příbalovou informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

6 x 50 ml injekční lahvičky
250 mg/50 ml
1 x 50 ml injekční lahvička
250 mg/50 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

UPOZORNĚNÍ: Cytotoxická látka, dodržujte pokyny pro zacházení (viz příbalová informace).

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Po otevření lahvičky je přípravek stabilní při teplotě do 30 °C až po dobu 8 hodin.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

6 x 50 ml injekční lahvičky
1 x 50 ml injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNITŘNÍM OBALU**OZNAČENÍ NA LAHVICCE****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Atriance 5 mg/ml infuzní roztok
nelarabinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jeden ml obsahuje nelarabinum 5 mg.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Infuzní roztok

250 mg/50 ml

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxická látka

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z TAKOVÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sandoz Pharmaceuticals d.d.

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/07/403/001

6 x 50 ml injekční lahvičky

EU/1/07/403/002

1 x 50 ml injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se - odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Atriance 5 mg/ml infuzní roztok

nelarabinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci:

1. Co je přípravek Atriance a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Atriance používat
3. Jak se přípravek Atriance používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Atriance uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Atriance a k čemu se používá

Přípravek Atriance obsahuje nelarabin, který patří do skupiny léčiv označovaných jako *cytostatika*, používaných při chemoterapii ke zničení některých typů nádorových buněk.

Přípravek Atriance se používá k léčbě pacientů s:

- typem leukémie nazývané T-buněčná akutní lymfoblastická leukémie. Leukémie způsobuje nadměrné zvýšení počtu bílých krvinek. Nadměrný počet bílých krvinek se může vyskytovat v krvi nebo v jiných částech těla. Typ leukémie se určuje podle typu bílých krvinek, které jsou postiženy nejvíce. V tomto případě se tyto buňky nazývají lymfoblasty.
- typem lymfomu nazývaným T-buněčný lymfoblastický lymfom. Tento lymfom je způsoben hromaděním lymfoblastů, což je určitý typ bílých krvinek.

Máte-li jakékoli otázky týkající se Vaší nemoci, zeptejte se svého lékaře.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Atriance používat

Vy (nebo Vaše dítě, pokud je léčeno) nesmí používat přípravek Atriance

- jestliže jste alergický(á) (nebo je Vaše léčené dítě alergické) na nelarabin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Upozornění a opatření

Při používání přípravku Atriance byly hlášeny závažné nežádoucí účinky ovlivňující nervový systém. Příznaky mohou být psychické (např. únava) nebo fyzické (např. křeče, pocity necitlivosti nebo brnění, slabost a ochrnutí). **Lékař bude během léčby pravidelně sledovat, zda u Vás nedochází k rozvoji těchto příznaků (viz též bod 4 “Možné nežádoucí účinky”).**

Před zahájením léčby tímto přípravkem musí být Váš lékař informován:

- **jestliže máte Vy (nebo Vaše dítě, pokud je léčeno) problémy s ledvinami nebo játry.** V tomto případě může být nezbytné dávku přípravku Atriance upravit.
- **jestliže jste byl(a) (Vaše dítě bylo) v nedávné době očkováno nebo je u Vás (Vašeho dítěte) plánováno očkování živou vakcínou** (např. proti dětské obrně, planým neštovicím, břišnímu tyfu).
- **jestliže Vy (nebo Vaše dítě, pokud je léčeno) máte problémy s krví** (například anemie).

Krevní testy během léčby

Lékař by měl pravidelně během léčby provádět krevní testy, aby sledoval, jestli nedochází k rozvoji krevních problémů, které by byly spojeny s užíváním přípravku Atriance.

Starší pacienti

Pokud jste starší pacient(ka), mohl(a) byste být více citlivý(á) k nežádoucím účinkům postihujícím nervový systém (viz výše “Upozornění a opatření“). Váš lékař bude během léčby pravidelně kontrolovat, jestli nedochází k rozvoji těchto příznaků.

Oznamte svému lékaři, pokud se Vás týká cokoli z výše uvedeného.

Další léčivé přípravky a přípravek Atriance

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Toto se týká i rostlinných přípravků a léků dostupných bez lékařského předpisu.

Nezapomeňte oznámit svému lékaři, pokud jste v průběhu léčby přípravkem Atriance začal(a) užívat nějaké další léky.

Těhotenství, kojení a plodnost

Přípravek Atriance nemají užívat těhotné ženy. V případě otěhotnění před léčbou, v průběhu léčby nebo brzy po ukončení léčby může dojít k poškození dítěte. Poradte se se svým lékařem o vhodné antikoncepci. Nesnažte se otěhotnět/stát se otcem dítěte, dokud Vám lékař nesdělí, že je to již bezpečné.

Pacienti, kteří se chtějí stát otcem dítěte, se mají poradit o plánovaném rodičovství a léčbě se svým lékařem. Pokud dojde k otěhotnění v průběhu léčby přípravkem Atriance, okamžitě to oznamte svému lékaři.

Není známo, zda je přípravek Atriance vylučován do mateřského mléka. V průběhu léčby přípravkem Atriance musí být kojení přerušeno. Dříve než začnete užívat jakýkoliv lék, poradte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Přípravek Atriance může vyvolat únavu a ospalost, které se mohou objevit v průběhu léčby a ještě několik dní po ukončení léčby. Pokud cítíte únavu nebo ospalost, neřídte a neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje.

Přípravek Atriance obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 88,51 mg (3,85 mmol) sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) na injekční lahvičku (50 ml). To odpovídá 4,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se přípravek Atriance používá

Dávka přípravku Atriance, kterou budete používat, je určena na základě:

- **velikosti Vašeho povrchu těla/velikosti povrchu těla Vašeho dítěte (pokud je léčeno).** Velikost povrchu těla lékař vypočítá podle Vaší výšky a tělesné hmotnosti.
- **výsledků krevních testů,** které se provádějí před zahájením léčby

Dospělí a dospívající (ve věku 16 let a starší)

Obvyklá dávka je 1500 mg/m² tělesného povrchu za den.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají dávku přípravku Atriance infuzí ("kapačkou"). Infuze se obvykle podává do žíly na horní končetině a podává se po dobu 2 hodin.

Infuze Vám bude podávána jednou denně 1., 3., a 5. den léčby. Toto léčebné schéma se obvykle opakuje každé tři týdny. Léčba se může lišit v závislosti na výsledcích Vašich pravidelně prováděných krevních testů. Lékař rozhodne, kolik léčebných cyklů je zapotřebí.

Děti a dospívající (ve věku 21 let a mladší)

Doporučená dávka je 650 mg/m² plochy povrchu těla za den.

Lékař nebo zdravotní sestra Vám podají příslušnou dávku přípravku Atriance infuzí. Infuze se obvykle podává do žíly na horní končetině během 1 hodiny.

Infuze Vám bude podávána/Vašemu dítěti (pokud je léčeno) bude podávána jednou denně po dobu 5 dnů. Toto léčebné schéma se obvykle opakuje každé tři týdny. Léčba se může lišit v závislosti na výsledcích Vašich pravidelně prováděných krevních testů. Lékař rozhodne, kolik léčebných cyklů je zapotřebí.

Přerušení léčby přípravkem Atriance

O přerušení léčby rozhodne Váš lékař.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Většina nežádoucích účinků, hlášených po podání přípravku Atriance, byla pozorována u dospělých, dětí i dospívajících. Některé nežádoucí účinky byly hlášeny častěji u dospělých pacientů. Důvod této skutečnosti není znám.

V případě jakýchkoli pochybností se poraďte se svým lékařem.

Nejzávažnější nežádoucí účinky

Mohou se objevit u **více než 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Atriance.

- **Známky infekce.** Přípravek Atriance může snižovat počet bílých krvinek a snižovat Vaši odolnost proti infekci (včetně zápalu plic). Tento nežádoucí účinek může být život ohrožující. Příznaky infekce zahrnují:
 - horečku
 - výrazné zhoršení Vašeho celkového stavu

- místní příznaky, jako jsou bolest v krku, bolest v ústech nebo močové problémy (například pálení při močení, které může být známkou močové infekce)

Pokud se u Vás objeví některý z těchto nežádoucích účinků, **okamžitě informujte svého lékaře**. V průběhu léčby Vám budou prováděny krevní testy, aby se zjistilo, zda u Vás nedošlo k možnému snížení počtu bílých krvinek.

Další velmi časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit u **více než 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Atriance.

- Změny citlivosti rukou nebo nohou, svalová slabost projevující se jako obtíže při vstávání z polohy vsedě nebo obtíže při chůzi (*periferní neuropatie*); snížená citlivost na jemný dotyk nebo bolest; neobvyklé pocity jako pálení, píchání nebo mravenčení.
- Pocit celkové slabosti a únavy (*přechodná anémie*). V některých případech může být nutná krevní transfuze.
- Neobvyklá tvorba modřin nebo krvácení, způsobené sníženým počtem krevních destiček v krvi. To může vést k těžkému krvácení z relativně malých poranění, jako jsou např. drobné řezné rány. Vzácně může dojít k velmi těžkému krvácení (*hemoragie*). Poradte se se svým lékařem, jak riziko možného krvácení zmenšit.
- Pocit slabosti a ospalosti; bolest hlavy; závratě.
- Dušnost, namáhavé nebo obtížné dýchání; kašel.
- Pocity na zvracení (*nausea*); zvracení, průjem; zácpa.
- Svalová bolest.
- Otoky částí těla v důsledku nahromadění nadměrného množství tekutin (*edém*).
- Vysoká tělesná teplota (*horečka*); únava; pocit slabosti/ztráta síly.

Pokud Vás některý z nežádoucích účinků obtěžuje nebo znepokojuje, **poradte se se svým lékařem**.

Časté nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 10 pacientů** léčených přípravkem Atriance.

- Prudké, nekontrolovatelné svalové záškuby (stažení svalů) často doprovázené bezvědomím, které mohou vznikat v důsledku epileptického záchvatu.
- Těžkopádnost a poruchy koordinace ovlivňující rovnováhu, chůzi, pohyby končetin nebo očí nebo ovlivňující řeč.
- Mimovolní, rytmický pohyb různých částí těla (*třes*).
- Svalová slabost (někdy spojená s *periferní neuropatií* - viz výše), bolest kloubů, bolest zad; bolest rukou a nohou včetně pocitů mravenčení a necitlivosti.
- Snížený krevní tlak.
- Pokles tělesné hmotnosti a snížená chuť k jídlu (*anorexie*); bolest břicha; bolest v ústech, vředy nebo záněť v ústní dutině.
- Problémy s pamětí, pocit dezorientace; rozmazané vidění; porucha nebo ztráta chuti (*dysgeuzie*).
- Tvorba tekutiny v okolí plic vedoucí k bolesti na hrudi a k obtížnému dýchání (*pleurální výpotek*); sípot.
- Zvýšení bilirubinu v krvi, které může vést k zežloutnutí kůže a k apatii.
- Zvýšení jaterních enzymů v krvi.
- Zvýšení hladiny kreatininu v krvi (příznak poškození ledvin, které se může projevit sníženou frekvencí močení).
- Uvolňování obsahu nádorových buněk (*syndrom nádorového rozpadu*), což může vést k výrazné zátěži Vašeho organismu. Počáteční příznaky zahrnují pocit na zvracení a zvracení, dušnost, nepravidelný tep, zkalenou moč, apatii a/nebo bolest kloubů. Pokud dojde k tomuto nežádoucímu účinku, je pravděpodobné, že se objeví po první dávce. Váš lékař provede příslušná opatření, aby snížil riziko tohoto nežádoucího účinku.
- Snížené krevní hladiny některých látek:
 - snížená hladina vápníku, která může způsobit svalové křeče nebo křeče v břiše
 - snížená hladina hořčíku, která může způsobit svalovou slabost, zmatenost, "trhavé" pohyby, vysoký krevní tlak, při výrazně snížené hladině hořčíku se může objevit nepravidelný srdeční tep a snížené reflexy
 - snížená hladina draslíku může vést k pocitům slabosti

- snížená hladina glukózy, která může vést k pocitu na zvracení, pocení, slabosti, mdlobám, zmatenosti nebo halucinacím.

Pokud Vás některý z nežádoucích účinků obtěhuje nebo znepokojuje, **porad'te se se svým lékařem**.

Vzácné nežádoucí účinky

Mohou se objevit **až u 1 z 1000 pacientů** léčených přípravkem Atriance.

- Závažné onemocnění, při kterém dochází k rozpadu kosterního svalstva charakterizované přítomností myoglobinu (látky, která vzniká při rozpadu kosterního svalstva) v moči (*rhabdomyolýza*), zvýšení hladiny kreatinfosfokinázy v krvi.

Pokud Vás některý z nežádoucích účinků obtěhuje nebo znepokojuje, **porad'te se se svým lékařem**.

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Atriance uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce.

Tento přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po otevření lahvičky je přípravek Atriance stabilní při teplotě do 30 °C až po dobu 8 hodin.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Atriance obsahuje

- Léčivou látkou je nelarabinum. Jeden ml infuzního roztoku přípravku Atriance obsahuje nelarabinum 5 mg. Jedna injekční lahvička obsahuje nelarabinum 250 mg.
- Dalšími složkami jsou chlorid sodný, voda na injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný (viz bod 2 "Přípravek Atriance obsahuje sodík").

Jak přípravek Atriance vypadá a co obsahuje toto balení

Atriance infuzní roztok je čirý bezbarvý roztok. Přípravek je dodáván v injekčních lahvičkách z čirého skla (třídy I) s gumovou zátkou a hliníkovým víčkem.

Jedna injekční lahvička obsahuje 50 ml.

Přípravek Atriance je dodáván v baleních obsahujících 1 injekční lahvičku nebo 6 injekčních lahviček.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Novartis Pharma GmbH
Roonstrasse 25
D-90429 Norimberk
Německo

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

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Nederland

Sandoz B.V.
Hospitaaldreef 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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze tohoto onemocnění nebylo možné získat o tomto přípravku úplné informace. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nové informace týkající se tohoto léčivého přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

NÁVOD JAK PŘÍPRAVEK ATRIANCE UCHOVÁVAT A JAK S NÍM ZACHÁZET

Uchovávání přípravku Atriance infuzní roztok

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

Po otevření lahvičky je přípravek Atriance stabilní při teplotě do 30 °C až po dobu 8 hodin.

Pokyny pro zacházení s přípravkem Atriance a jeho likvidaci

Musí být dodržovány běžné postupy týkající se zacházení a likvidace protinádorových léčiv, jako jsou zejména:

- Zdravotnický personál musí být poučen o tom, jak nakládat s tímto léčivým přípravkem.
- Těhotné ženy nesmí s tímto léčivým přípravkem pracovat.
- Při manipulaci s tímto léčivým přípravkem musí personál používat ochranný oděv, včetně masky, brýlí a rukavic.
- Všechny pomůcky použité při aplikaci nebo čištění, včetně rukavic, musí být uloženy do odpadních vaků určených pro vysoce rizikový odpad likvidovaný spálením při vysoké teplotě. Jakýkoli tekutý odpad vzniklý při přípravě infuzního roztoku nelarabinu je možno vylít po naředění velkým množstvím vody.
- Při náhodném kontaktu s kůží nebo okem je nutné postižené místo okamžitě a důkladně opláchnout/vypláchnout velkým množstvím vody.