

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин (*nelarabine*).

Всеки флакон съдържа 250 mg неларабин.

Помощни вещества:

Всеки ml съдържа 1,725 mg (75 микромола) натрий.

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инфузионен разтвор

Бистър, безцветен разтвор

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Неларабин е показан за лечение на пациенти с Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (Т-ALL) и Т-клетъчен лимфобластен лимфом (Т-LBL), при които няма отговор или се наблюдава рецидив на заболяването след лечение с най-малко две химиотерапевтични схеми.

Поради малкия брой пациенти с това заболяване информацията, която подкрепя тези индикации, се основава на ограничени данни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Неларабин е предназначен само за интравенозно приложение и трябва да се прилага само под наблюдението на лекар с опит в приложението на цитотоксични агенти.

Неларабин не се разрежда преди прилагане. Необходимата доза неларабин се прехвърля в поливинилхлоридни (PVC) или етилвинилацетатни (EVA) инфузионни сакове или стъклени контейнери и се прилага чрез инфузия в продължение на два часа при възрастни пациенти и в продължение на един час при педиатрични пациенти.

Пълната кръвна картина, включително тромбоцитите трябва да се проследява редовно (вж. точки 4.4 и 4.8).

Препоръчва се пациентите, приемащи неларабин да получават интравенозна хидратация според стандартната медицинска практика за лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от синдром на туморен лизис. При пациенти с риск от хиперурикемия трябва да се обмисли употребата на алопуринол (вж. точка 4.4).

Възрастни и юноши (на възраст 16 или повече години)

Препоръчаната доза неларабин за възрастни е 1 500 mg/m², приложена интравенозно в продължение на два часа в дни 1, 3 и 5 и повтаряна на всеки 21 дни.

Деца и юноши (на възраст 21 или по-малко години)

Препоръчаната доза неларабин за деца е 650 mg/m², приложена интравенозно в продължение на един час дневно за 5 последователни дни с повторение на всеки 21 дни.

В клинични проучвания при пациенти на възраст от 16 до 21 години са прилагани дози от 650 mg/m² и 1 500 mg/m². Ефикасността и безопасността са били подобни при двете схеми. Лекуващият лекар трябва да прецени коя схема е подходяща при лечение на пациенти в тази възрастова група.

Има ограничени клинични фармакологични данни при пациенти под 4 годишна възраст.

Промяна на дозата

Лечението с неларабин трябва да се преустанови при първите признаци на неврологично събитие от степен 2 или по-висока, според National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE). При други видове токсичност, включително хематологична токсичност, може да се обмисли отлагане на следващата доза.

Пациенти в старческа възраст

Броят на пациентите на възраст над 65 години, лекувани с неларабин е недостатъчен, за да се определи дали отговорът при тях е различен от този при по-млади пациенти (вж. точки 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

Неларабин не е изпитван при индивиди с бъбречно увреждане. Неларабин и 9-β-D-арабинофуранозилгуанин (ara-G) се екскретират частично през бъбреците (вж. точка 5.2 – Бъбречно увреждане). Данните са недостатъчни, за да подкрепят препоръка за промяна на дозата при пациенти с креатининов клирънс Cl_{cr} по-малък от 50 ml/min. Пациенти с бъбречно увреждане, лекувани с неларабин, трябва да се проследяват внимателно за токсичност.

Чернодробно увреждане

Неларабин не е изпитван при пациенти с чернодробно увреждане. Тези пациенти трябва да се лекуват с повишено внимание.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества.

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

НЕВРОЛОГИЧНИ НЕЖЕЛАНИ СЪБИТИЯ

При употребата на неларабин са докладвани тежки неврологични събития. Тези събития са включвали променени мозъчни функции, включващи тежка сънливост, ефекти от страна на

централната нервна система, включително конвулсии, и периферна невропатия, варираща от безчувственост и парестезии до мускулна слабост и парализа. Имало е също съобщения за събития, свързани с демиелинизация и прогресиращи периферни невропатии, подобни на синдрома на Guillain-Barre.

Не винаги след прекъсване на лечението с неларабин е настъпвало пълно възстановяване от тези събития. По тази причина строго се препоръчва внимателно проследяване на неврологичните събития и при първите признаци на неврологично събитие от степен 2 или по-висока според NCI CTCAE, лечението с неларабин трябва да се преустанови.

Доза-лимитиращата токсичност на неларабин е невротоксичността. Препоръчва се пациентите, лекувани с неларабин, да бъдат наблюдавани внимателно за признаци и симптоми на неврологична токсичност.

Обикновено признаците и симптомите на невротоксичност, свързани с неларабин, включват сънливост, объркване, конвулсии, атаксия, парестезии и хипестезия. Може да се прояви тежка неврологична токсичност като кома, статус епилептикус, демиелинизация или прогресираща невропатия, подобна на синдрома на Guillain-Barre (вж. точка 4.8).

Пациентите, лекувани преди това или едновременно с интратекална химиотерапия или преди това с краниоспинално облъчване, са изложени на повишен риск от неврологични нежелани събития (вж. точка 4.2 - Промяна на дозата) и по тази причина не се препоръчва едновременна интратекална терапия и/или краниоспинално облъчване.

Възможно е имунизацията с жива ваксина да причини инфекция при имунокомпрометирани пациенти. По тази причина не се препоръчват имунизации с живи ваксини.

Лечението с неларабин е свързано с левкопения, тромбоцитопения, анемия и неутропения (включително фебрилна неутропения). Пълната кръвна картина, включително тромбоцитите, трябва да се проследява редовно (вж. точки 4.2 и 4.8).

Препоръчва се пациентите, приемащи неларабин да получават интравенозна хидратация според стандартната медицинска практика за лечение на хиперурикемия при пациенти с риск от синдром на туморен лизис. При пациенти с риск от хиперурикемия трябва да се обмисли употребата на алопуринол.

Пациенти в старческа възраст

Няма достатъчен брой пациенти на 65 и повече години, включени в клинични проучвания с неларабин, за да се определи дали те се повлияват различно в сравнение с по-млади пациенти. В експлораторен анализ, старческата възраст, особено на 65 и повече години, изглежда е свързана с повишена степен на неврологични нежелани събития.

Карциногенност и мутагенност

Не са провеждани тестове за карциногенност на неларабин. Все пак е известно, че неларабин е генотоксичен за клетки на бозайници (вж. точка 5.3).

Предупреждение за натрий

Този лекарствен продукт съдържа 1,725 mg/ml (75 mmol) натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Неларабин и ага-G не подтискат значително активността на основните чернодробни цитохром Р450 (СУР) изоензими СУР1А2, СУР2А6, СУР2В6, СУР2С8, СУР2С9, СУР2С19, СУР2D6 или СУР3А4 *in vitro*.

Не се препоръчва едновременно приложение на неларабин в комбинация с аденозин дезаминазни инхибитори като пентостатин. Едновременното приложение може да намали ефикасността на неларабин и/или да промени профила на нежеланите събития на едното и/или другото активно вещество.

4.6 Бременност и кърмене

Няма достатъчно данни за употребата на неларабин при бременни жени.

Проучвания при животни са показали репродуктивна токсичност, включително малформации (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен, обаче е вероятно експозицията, по време на бременност, да доведе до аномалии и малформации на фетуса.

Неларабин не трябва да се използва по време на бременност, освен в случай на категорична необходимост. Ако пациентка забременее по време на лечение с неларабин, тя трябва да бъде информирана за възможния риск за фетуса.

И двамата сексуално активни партньори (мъжът и жената) трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечение и най-малко три месеца след прекъсване на лечението.

Ефектът на неларабин върху фертилитета при хора не е установен. Въз основа на фармакологичното действие на съединението, са възможни нежелани ефекти върху фертилитета. Ако е подходящо, с пациентите трябва да се обсъди семейно планиране.

Не е известно дали неларабин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Не е проучвана екскрецията на неларабин в млякото при животни. Все пак, поради възможността от тежки нежелани реакции при деца, кърменето трябва да се прекъсне.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Няма проучвания за ефектите върху способността за шофиране и работа с машини.

Възможно е да се появи сънливост по време на лечение с неларабин и няколко дни след това. Пациентите трябва да бъдат предупредени, че сънливостта може да повлияе извършването на специализирани дейности като шофиране.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Данни от клинични проучвания

Данни от основно клинично проучване

Профилът на безопасност от основни клинични проучвания при препоръчаните дози неларабин при възрастни (1 500 mg/m²) и деца (650 mg/m²) се основава на данни от 103 възрастни и съответно 84 педиатрични пациенти. Най-често срещаните нежелани събития са били умора, стомашно-чревни нарушения, хематологични нарушения, респираторни нарушения, нарушения на нервната система и пирексия. Доза-лимитиращата токсичност, свързана с лечението с неларабин е невротоксичността (вж. точка 4.4).

Използвана е следната класификация по честота: много чести (≥1/10), чести (≥1/100 до <1/10), нечести (≥1/1 000 до <1/100), редки (≥1/10 000 до <1/1 000) и много редки (< 1/10 000), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

Предпочитан(и) термин(и) по MedDRA	Възрастни (1 500 mg/m ²) N=103 (%)	Деца (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Инфекции и инфестации</i>		
Инфекция (включително, но не ограничаваща се до: сепсис, бактериемия, пневмония, гъбична инфекция)	Много чести: 40 (39)	Много чести: 13 (15)
Има единично допълнително съобщение за доказана чрез биопсия прогресираща, мултифокална левкоенцефалопатия при възрастната популация. Понякога при пациенти на лечение с неларабин е имало съобщения за фатални опортюнистични инфекции.		
<i>Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)</i>		
Синдром на туморен лизис (вж. също Данни от програма с милосърдна цел и не-основни проучвания)	Чести: 1 (1)	Не е приложимо
<i>Нарушения на кръвта и лимфната система</i>		
Фебрилна неутропения	Много чести: 12 (12)	Чести: 1 (1)
Неутропения	Много чести: 83 (81)	Много чести: 79 (94)
Левкопения	Чести: 3 (3)	Много чести: 32 (38)
Тромбоцитопения	Много чести: 89 (86)	Много чести: 74 (88)
Анемия	Много чести: 102 (99)	Много чести: 80 (95)
<i>Нарушения на метаболизма и храненето</i>		
Хипогликемия	Не е приложимо	Чести: 5 (6)
Хипокалциемия	Чести: 3 (3)	Чести: 7 (8)
Хипомагниезия	Чести: 4 (4)	Чести: 5 (6)
Хипокалиемия	Чести: 4 (4)	Много чести: 9 (11)
Анорексия	Чести: 9 (9)	Не е приложимо
<i>Психични нарушения</i>		
Състояние на обърканост	Чести: 8 (8)	Чести: 2 (2)

Предпочитан(и) термин(и) по MedDRA	Възрастни (1 500 mg/m ²) N=103 (%)	Деца (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Нарушения на нервната система</i>		
Припадъци (включително конвулсии, grand mal гърчове, статус епилептикус)	Чести: 1 (1)	Чести: 5 (6)
Амнезия	Чести: 3 (3)	Не е приложимо
Сънливост	Много чести: 24 (23)	Чести: 6 (7)
Периферни неврологични нарушения (сензорни и моторни)	Много чести: 22 (21)	Много чести: 10 (12)
Хипестезия	Много чести: 18 (17)	Чести: 5 (6)
Парестезия	Много чести: 15 (15)	Чести: 3 (4)
Атаксия	Чести: 9 (9)	Чести: 2 (2)
Нарушения на равновесието	Чести: 2 (2)	Не е приложимо
Тремор	Чести: 5 (5)	Чести: 3 (4)
Замайване	Много чести: 22 (21)	Не е приложимо
Главоболие	Много чести: 15 (15)	Много чести: 14 (17)
Дисгеузия	Чести: 3 (3)	Не е приложимо
Имало е съобщения за събития, свързани с демиелинизация и прогресиращи периферни невропатии, подобни на синдрома на Guillain-Barré. Един пациент в педиатричната група е имал фатално неврологично събитие на статус епилептикус.		
<i>Нарушения на очите</i>		
Замъглено виждане	Чести: 4 (4)	Не е приложимо
<i>Съдови нарушения</i>		
Хипотония	Чести: 8 (8)	Не е приложимо
<i>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</i>		
Плеврален излив	Чести: 10 (10)	Не е приложимо
Хрипове	Чести: 5 (5)	Не е приложимо
Диспнея	Много чести: 21 (20)	Не е приложимо
Кашлица	Много чести: 26 (25)	Не е приложимо
<i>Стомашно-чревни нарушения</i>		
Диария	Много чести: 23 (22)	Чести: 2 (2)
Стоматит	Чести: 8 (8)	Чести: 1 (1)
Повръщане	Много чести: 23 (22)	Чести: 8 (10)

Предпочитан(и) термин(и) по MedDRA	Възрастни (1 500 mg/m ²) N=103 (%)	Деца (650 mg/m ²) N=84 (%)
Коремна болка	Чести: 9 (9)	Не е приложимо
Запек	Много чести: 22 (21)	Чести: 1 (1)
Гадене	Много чести: 42 (41)	Чести: 2 (2)
<i>Хепато-билиарни нарушения</i>		
Хипербилирубинемия	Чести: 3 (3)	Чести: 8 (10)
Повишаване на трансаминазите	Не е приложимо	Много чести: 10 (12)
Повишаване на аспаргат аминотрансферазата	Чести: 6 (6)	Не е приложимо
<i>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</i>		
Мускулна слабост	Чести: 8 (8)	Не е приложимо
Миалгия	Много чести: 13 (13)	Не е приложимо
Артралгия	Чести: 9 (9)	Чести: 1 (1)
Болка в гърба	Чести: 8 (8)	Не е приложимо
Болка в крайниците	Чести: 7 (7)	Чести: 2 (2)
<i>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</i>		
Повишаване на креатинина в кръвта	Чести: 2 (2)	Чести: 5 (6)
<i>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</i>		
Оток	Много чести: 11 (11)	Не е приложимо
Смущения в походката	Чести: 6 (6)	Не е приложимо
Периферен оток	Много чести: 15 (15)	Не е приложимо
Пирексия	Много чести: 24 (23)	Чести: 2 (2)
Болка	Много чести: 11 (11)	Не е приложимо
Умора	Много чести: 51 (50)	Чести: 1 (1)
Астения	Много чести: 18 (17)	Чести: 5 (6)

Данни от NCI проучвания/програма с милосърдна цел и проучвания фаза I

В допълнение към нежеланите реакции, наблюдавани в основните клинични проучвания, има също и данни от проучвания с неларабин при 875 пациенти от NCI проучвания/програма с милосърдна цел (694 пациенти) и проучвания Фаза I (181 пациенти). Наблюдавани са следните допълнителни нежелани реакции:

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (включително кисти и полипи)

Синдром на туморен лизис - 7 случая (вж. точки 4.2 и 4.4)

4.9 Предозиране

Не са докладвани случаи на предозиране.

В клиничните проучвания неларабин е бил предписван в доза до 75 mg/kg (приблизително 2 250 mg/m²) дневно за 5 дни на педиатричен пациент, в доза до 60 mg/kg (приблизително 2 400 mg/m²) дневно за 5 дни на 5 възрастни пациенти и в доза до 2 900 mg/m² на още двама възрастни пациенти в ден 1, 3 и 5.

Симптоми и признаци

Предозирането с неларабин може да доведе до тежка невротоксичност (възможни са парализа, кома), миелосупресия и потенциална смърт. В доза от 2 200 mg/m², прилагана в дни 1, 3 и 5 на всеки 21 дни, двама пациенти са развили значителна, прогресираща сензорна невропатия степен 3. MRI оценките на двамата пациенти показват находки, съответстващи на демиелинизационен процес в шийния дял на гръбначния стълб.

Лечение

Няма известен антидот при предозиране с неларабин. Трябва да се осигури поддържаща терапия в съответствие с добрата клинична практика.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антиметаболити, пуринови аналози,, АТС код: L01B B 07

Неларабин е предлекарство на дезоксигуанозиновия аналог ага-G. Неларабин се деметилира бързо от аденозин дезаминаза (ADA) до ага-G и след това вътреклетъчно се фосфорилира от дезоксигуанозин киназа и дезоксицитидин киназа до неговия 5'-монофосфатен метаболит. Монофосфатният метаболит впоследствие се превръща в активната 5'-трифосфатна форма, ага-GTP. Кумулирането на ага-GTP в левкемичните бласти дава предимство при включването на ага-GTP в дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), водещо до инхибиране на ДНК синтеза. Това води до клетъчна смърт. За цитотоксичните ефекти на неларабин могат да допринесат и други механизми. *In vitro*, Т-клетките са по-чувствителни към цитотоксичните ефекти на неларабин от В-клетките.

Клинични изпитвания

Изпитвания при възрастни

В отворено клинично изпитване, проведено от Cancer and Leukaemia Group B и Southwest Oncology Group, са били оценени безопасността и ефикасността на неларабин при 39 възрастни с Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (Т-ALL) или лимфобластен лимфом (Т-LBL). Двадесет и осем от 39-те възрастни, на възраст от 16 до 65 години (средно 34 години) са имали рецидив или не са се повлияли от най-малко две предшестващи индукционни схеми. Неларабин в доза 1 500 mg/m²/ден е бил приложен интравенозно в продължение на два часа в дни 1, 3 и 5 от 21 дневен цикъл. Пет от 28 пациенти (18%) [95% CI: 6%—37%], лекувани с неларабин, са постигнали пълно повлияване (брой на костномозъчни бласти ≤ 5%, липса на други прояви на заболяването и пълно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки). Общо 6 пациенти (21 %) [95% CI: 8%—41%] са постигнали пълно повлияване с или без хематологично възстановяване. Времето за пълно повлияване и в двете класификации на повлияването е било в границите от 2,9 до 11,7 седмици. Продължителността на повлияване и в двете класификации на повлияването (n=5) е била между 15 и 195+ седмици. Медианата на обща преживяемост е била 20,6 седмици [95% CI: 10,4–36,4]. Преживяемост една година е била 29% [95% CI: 12%–45%].

Педиатрични изпитвания

В отворено, многоцентрово изпитване, проведено от Childrens Oncology Group, неларабин е бил прилаган интравенозно в продължение на 1 час за 5 дни при 151 пациенти ≤ 21 годишна възраст, 149 от които са имали рецидив или рефрактерна Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия (Т-ALL) или Т-клетъчен лимфобластен лимфом (Т-LBL). Осемдесет и четири (84) пациенти, от които 39 са получили две или повече предшестващи индукционни схеми, а 31 са получили една предшестваща индукционна схема, са лекувани с 650 mg/m²/ден неларабин, приложен интравенозно в продължение на 1 час дневно за 5 последователни дни с повторение на всеки 21 дни.

От 39-мата пациенти, които са получили две или повече предшестващи индукционни схеми, 5 (13%) [95% CI: 4%–27%] са постигнали пълно повлияване (брой на костномозъчни бласти ≤ 5%, липса на други прояви на заболяването и пълно възстановяване на броя на периферните кръвни клетки), а 9 (23%) [95% CI: 11%–39%] са постигнали пълно повлияване с или без пълно хематологично възстановяване. Продължителността на повлияване в двете класификации на повлияването е била между 4,7 и 36,4 седмици и медианата на обща преживяемост е била 13,1 седмици [95% CI: 8,7–17,4] и преживяемост една година е била 14% [95% CI: 3%–26%].

Тринадесет (42%) от 31 пациенти, лекувани с една предшестваща индукционна схема, са постигнали пълно повлияване като цяло. Девет от тези 31 пациенти не са се повлияли от предишна индукция (рефрактерни пациенти). Четирима (44%) от деветте рефрактерни пациенти са получили пълно повлияване от неларабин.

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „Извънредни обстоятелства“.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се получи пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП ще се актуализира според изискванията.

5.2 Фармакокинетични свойства

Неларабин е предлекарство на дезоксигуанозиновия аналог ага-G. Неларабин се деметилира бързо от аденозин дезаминаза (ADA) до ага-G и след това вътреклетъчно се фосфорилира от дезоксигуанозин киназа и дезоксицитидин киназа до неговия 5'-монофосфатен метаболит. Монофосфатният метаболит впоследствие се превръща в активния 5'-трифосфат, ага-GTP. Кумулирането на ага-GTP в левкемичните бласти дава предимство при включването на ага-GTP в дезоксирибонуклеиновата киселина (ДНК), водещо до инхибиране на ДНК синтеза. Това води до клетъчна смърт. За цитотоксичните ефекти на неларабин могат да допринесат и други механизми. *In vitro*, Т-клетките са по-чувствителни към цитотоксичните ефекти на неларабин от В-клетките.

При кръстосан анализ на данни от четири Фаза I изпитвания, е била определена фармакокинетиката на неларабин и ага-G при пациенти на възраст под 18 години и възрастни пациенти с рефрактерна левкемия или лимфом.

Резорбция

Възрастни

Обикновено плазмената C_{max} на ага-G се достига в края на инфузията на неларабин и обикновено е по-висока от C_{max} на неларабин, което предполага бърза и екстензивна конверсия на неларабин в ага-G. След инфузия на 1 500 mg/m² неларабин в продължение на два часа при възрастни пациенти, средната (%CV) плазмена C_{max} на неларабин и стойността на AUC_{inf} са били съответно 13,9 µM (81%) и 13,5 µM.h (56%). Средната плазмена C_{max} и стойността на AUC_{inf} на ага-G са били съответно 115 µM (16%) и 571 µM.h (30%).

Интрацелуларната C_{max} на ага-GTP се достига между 3 и 25 часа в ден 1. Средната (%CV) интрацелуларна C_{max} и стойността на AUC на ага-GTP при тази доза са били 95,6 µM (139%) и 2 214 µM.h (263%).

Педиатрични пациенти

След инфузия от 400 или 650 mg/m² неларабин в продължение на един час при 6 педиатрични пациенти, средната (%CV) плазмена C_{max} на неларабин и стойността на AUC_{inf} , коригирани за доза 650 mg/m² са били съответно 45,0 µM (40%) и 38,0 µM.h (39%). Средната плазмена C_{max} и стойността на AUC_{inf} на ага-G са били съответно 60,1 µM (17%) и 212 µM.h (18%).

Разпределение

Според комбинирани фармакокинетични данни от проучвания във Фаза I на неларабин в дози от 104 до 2 900 mg/m², неларабин и ага-G се разпределят екстензивно в целия организъм. Специално при неларабин средните (%CV) V_{SS} стойности са били съответно 115 l/m² (159%) и 89,4 l/m² (278%) при възрастни и при педиатрични пациенти. При ага-G средните V_{SS}/F стойности са били съответно 44,8 l/m² (32%) и 32,1 l/m² (25%) при възрастни и при педиатрични пациенти.

Неларабин и ага-G не се свързват в значителна степен с човешките плазмени протеини (по-малко от 25%) *in vitro* и свързването не зависи от концентрации на неларабин или ага-G до 600 µM.

Не е наблюдавано кумулиране на неларабин или ага-G в плазмата след приложение на неларабин ежедневно или по схема 1, 3, 5 ден.

След приложението на неларабин, интрацелуларната концентрация на ага-GTP в левкемичните бласти е била измерима за продължителен период. Интрацелуларният ага-GTP кумулира при многократно приложение на неларабин. При схема 1, 3 и 5 ден, C_{max} и стойността на $AUC_{(0-t)}$ в ден 3 са били съответно приблизително 50% и 30% по-големи от C_{max} и стойността на $AUC_{(0-t)}$ в ден 1.

Метаболизъм

Основният път на метаболизъм на неларабин е O-деметиране от аденозин дезаминаза, при което се образува ага-G, който претърпява хидролиза и се образува гуанин. Освен това, известно количество неларабин се хидролизира и образува метилгуанин, който се O-деметирира и образува гуанин. Гуанинът се N-дезаминира и образува ксантин, който впоследствие се окислява до получаване на пикочна киселина.

Елиминиране

Неларабин и ага-G се елиминират бързо от плазмата с полуживот приблизително 30 минути и съответно 3 часа. Тези данни са доказани при пациенти с рефракторна левкемия или лимфом, приемали доза от 1 500 mg/m² неларабин (възрастни) или 650 mg/m² (деца).

Комбинираните Фаза 1 фармакокинетични данни при неларабин в дози от 104 до 2 900 mg/m² показват, че средните (%CV) стойности на клирънса (Cl) на неларабин са съответно 138 l/h/m² (104%) и 125 l/h/m² (214%) при възрастни и педиатрични пациенти в ден 1 (n = 65 възрастни, n = 21 педиатрични пациенти). Привидният клирънс на ага-G (Cl/F) е сравним между двете групи (9,5 l/h/m² (35%) при възрастни пациенти и 10,8 l/h/m² (36%) при педиатрични пациенти) в ден 1.

Неларабин и ага-G се елиминират частично през бъбреците. При 28 възрастни пациенти, 24 часа след инфузията на неларабин в ден 1, средната екскреция на неларабин и ага-G в урината е била съответно 5,3% и 23,2% от приложената доза. Бъбречният клирънс е достигнал средно 9,0 l/h/m² (151%) за неларабин и 2,6 l/h/m² (83%) за ага-G при 21 възрастни пациенти.

Поради това, че времето на преминаване на интрацелуларния ага-GTP е било удължено, неговият елиминационен полуживот не може да се отчете точно.

Деца

Има ограничени клинични фармакологични данни при пациенти под 4 годишна възраст.

Комбинираните Фаза 1 фармакокинетични данни за дози неларабин от 104 до 2 900 mg/m² показват, че стойностите на клирънса (Cl) и V_{ss} за неларабин и ага-G са сравними в двете групи. В другите раздели се дават повече данни по отношение на фармакокинетиката на неларабин и ага-G при педиатричната популация.

Пол

Полът не повлиява плазмената фармакокинетика на неларабин или ага-G. Стойностите на интрацелуларната C_{max} и $AUC_{(0-t)}$ за ага-GTP при еднакви дозови нива са били средно 2- до 3-пъти по-високи при възрастни пациенти от женски пол в сравнение с възрастни пациенти от мъжки пол.

Раса

Влиянието на расата върху фармакокинетиката на неларабин и ага-G не е специално проучвано. Във фармакокинетичен/фармакодинамичен кръстосан анализ, расата не е имала явен ефект върху фармакокинетиката на неларабин, ага-G или интрацелуларния ага-GTP.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на неларабин и ага-G не са специално проучвани при пациенти с бъбречно увреждане или при пациенти на хемодиализа. Неларабин се екскретира през бъбреците в малка степен (5 до 10% от приложената доза). Ага-G се екскретира през бъбреците в по-голяма степен (20 до 30% от приложената доза неларабин). При клинични проучвания възрастни и деца са категоризирани в три групи според бъбречното увреждане: нормална бъбречна функция с Cl_{cr} по-висок от 80 ml/min (n=56), леко бъбречно увреждане с Cl_{cr} равен на 50 до 80 ml/min (n = 12) и умерено бъбречно увреждане с Cl_{cr} по-нисък от 50 ml/min (n = 2). Средният привиден клирънс (Cl/F) на ага-G е бил около 7% по-нисък при пациенти с леко бъбречно увреждане в сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция (вж. точка 4.2). Няма данни, които позволяват да се направят препоръки за дозиране при пациенти с Cl_{cr} по-нисък от 50 ml/min.

Пациенти в старческа възраст

Възрастта не влияе върху фармакокинетиката на неларабин или ага-G. Намалената бъбречна функция, която е се среща по-често при пациенти в старческа възраст, може да понижи клирънса на ага-G (вж. точка 4.2).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Нежеланите реакции, които не са наблюдавани в клинични проучвания, но са били наблюдавани при животни при нива на експозиция, подобни на клиничните нива на експозиция и имат възможно значение за клиничната употреба са следните: неларабин е предизвикал хистопатологични промени на централната нервна система (бялото вещество) вакуолизация и дегеративни промени в главния мозък, малкия мозък и гръбначния мозък при маймуни след ежедневно лечение с неларабин в продължение на 23 дни при експозиция под терапевтичната експозиция при хора. *In vitro* неларабин показва цитотоксичност върху моноцити и макрофаги.

Карциногенност

Не са провеждани изследвания за карциногенност на неларабин.

Мутагенност

Неларабин е бил мутагенен при L5178Y/TK лимфомни клетки на мишки с и без метаболитно активиране.

Репродуктивна токсичност

Когато е приложен в дози приблизително 24% от дозата за възрастни при хора, на база mg/m^2 , в периода на органогенеза, неларабин е предизвикал увеличаване на честотата на фетални малформации, аномалии и вариации при зайци в сравнение с контролите. Вълча паст е наблюдавана при зайци, при които е прилагана доза около 2-пъти по-голяма от дозата за възрастни при хора, липсващи палци при зайци, при които е прилагана доза около 79% от дозата за възрастни при хора, докато липса на жлъчен мехур, допълнителни белодробни дялове, срастнали или допълнителни ребрено-стернални сегменти и забавена осификация са наблюдавани при всички дозировки. Приложението при зайци на доза около 2-пъти по-голяма от дозата за възрастни при хора е довело до увеличаване на телесното тегло на майката и до намаляване телесното тегло на фетусите.

Фертилитет

Не са провеждани изпитвания при животни за оценка на влиянието на неларабин върху фертилитета. Все пак не са наблюдавани нежелани промени в тестисите и яйчниците на маймуни, при които неларабин е прилаган интравенозно в дози до около 32% от дозата за възрастни при хора на база mg/m^2 за 30 последователни дни.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Не е приложимо.

6.3 Срок на годност

3 години

След отваряне на флакона Atriance е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Данни за опаковката

Флакони от прозрачно стъкло (Тип I) със запушалка от бромобутилова гума без съдържание на латекс, запечатани с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа 50 ml. Atriance се доставя в опаковки по 6 флакона.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Трябва да се прилагат стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за работа и пренасяне на лекарствения продукт.
- Бременните жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/403/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

22/08/ 2007

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

A. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕ ЗА ПРОИЗВОДСТВО, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Glaxo Operations UK Ltd.
Harmire Road
Barnard Castle
Durham, DL12 8DT
Великобритания

Б. УСЛОВИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА ДОСТАВКАТА И УПОТРЕБАТА, НАЛОЖЕНИ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт е на ограничен режим на отпускане (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

- **УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ПО ОТНОШЕНИЕ НА БЕЗОПАСНАТА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Не е приложимо

- **ДРУГИ УСЛОВИЯ**

Система за лекарствена безопасност

ПРУ трябва да осигури, че системата за лекарствена безопасност, както е описано във версия 6.2, представена в Модул 1.8.1. на Заявлението за разрешаване за употреба, е подходяща и функционира преди и през цялото време, за което продуктът е на пазара.

План за управление на риска

ПРУ се задължава да извършва проучванията и допълнителните дейности, свързани с лекарствената безопасност, описани в Плана за лекарствена безопасност, в съответствие с версия 4 на Плана за управление на риска (ПУР), представен в Модул 1.8.2. на Заявлението за разрешаване за употреба и последващите промени на ПУР, съгласувани с СНМР.

Актуализираният ПУР трябва да се подаде едновременно със следващия Периодичен доклад за безопасност (ПДБ), съгласно СНМР Указанията за Системи за Управление на Риска за лекарствени продукти за хуманната медицина.

Освен това, актуализиран ПУР трябва да се подава:

- при получаване на нова информация, която може да повлияе последната Спецификация за безопасност, План за лекарствена безопасност или дейности за намаляване на риска
- в рамките на 60 дни от получаване на информация за важно събитие (свързано с лекарствената безопасност или намаляване на риска)
- по искане на ЕМЕА

В. КОНКРЕТНИ ЗАДЪЛЖЕНИЯ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Притежателят на разрешението за употреба трябва да изпълни следната програма за изследвания в рамките на конкретен период, резултатите от която служат за основа на годишната преоценка на профила полза/риск.

Клинични аспекти

1. Заявителят се задължава да представи данни за протичащо COG проучване AALL0434. Ще бъдат подадени първоначални данни за безопасност при получаване (очаквани 2010), окончателни данни ще бъдат подадени при получаване (очаквани 2016).
2. Заявителят се задължава да представи данни от постмаркетингово проучване за преживяемост за Atriance при посочената популация пациенти под 21 години, приемащи доза от 650 mg/m² неларабин. Годишни доклади ще бъдат подадени като част от годишната преоценка на Разрешението за употреба, издадено при изключителни обстоятелства. Резюме на проучването ще бъде подадено в рамките на 6 месеца след завършване на проучването (очаквано 2012).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ОЗНАЧЕНИЯ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКАТА

А. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

Неларабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина/натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

6 флакона x 50 ml

250 mg/50 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

След отваряне на флакона разтворът е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания.

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/403/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор

Неларабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО/ИТЕ ВЕЩЕСТВО/А

Всеки ml съдържа 5 mg неларабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина/натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инфузионен разтвор

250 mg/50 ml

5. НАЧИН НА ПРИЛАГАНЕ И ПЪТ/ИЩА НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

След отваряне на флакона разтворът е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания.

12. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/07/403/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

Б. ЛИСТОВКА

ЛИСТОВКА: ИНФОРМАЦИЯ ЗА ПОТРЕБИТЕЛЯ

Atriance 5 mg/ml инфузионен разтвор Неларабин (Nelarabine)

Прочетете внимателно цялата листовка преди да започнете да прилагате това лекарство.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо от това, че техните симптоми са същите като Вашите.
- Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

В тази листовка:

1. Какво представлява Atriance и за какво се използва
2. Преди да приемете Atriance
3. Как да приемате Atriance
4. Възможни нежелани реакции
5. Съхранение на Atriance
6. Допълнителна информация

1. КАКВО ПРЕДСТАВЛЯВА ATRIANCE И ЗА КАКВО СЕ ИЗПОЛЗВА

Atriance принадлежи към група лекарства, използвани за лечение на някои видове рак.

Atriance се използва за лечение на пациенти с:

- вид левкемия, наречена Т-клетъчна остра лимфобластна левкемия. Левкемията причинява необичайно повишаване на броя на белите кръвни клетки в тялото и понякога също в кръвта. Типът левкемия е свързан главно с вида на белите кръвни клетки, които са засегнати. В този случай клетките се наричат лимфобласти.
- вид лимфом, наречен Т-клетъчен лимфобластен лимфом. Този лимфом се причинява от голямо количество лимфобласти, вид бели кръвни клетки.

Ако имате някакви въпроси относно Вашето заболяване, се обърнете към Вашия лекар.

2. ПРЕДИ ДА ПРИЕТЕ ATRIANCE

Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) не трябва да приемате Atriance

- ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) сте алергични (свръхчувствителни) към неларабин или към някоя от останалите съставки на Atriance.

Обърнете специално внимание при употребата на Atriance

При употребата на Atriance са докладвани тежки неврологични нежелани реакции. Симптомите са включвали променени мозъчни функции (напр. уморяемост), ефекти върху нервната система (напр. конвулсии, мравучкане или изтръпване, слабост и парализа). **Вашият лекар редовно ще проверява за тези симптоми (вижте също Възможни нежелани реакции).**

Преди да Ви се назначи това лекарство е необходимо също Вашият лекар да знае:

- **ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) имате някакви бъбречни или чернодробни проблеми.** Може да има нужда Вашата доза Atriance да бъде променена.
- **ако Вие (или Вашето дете, ако то се лекува) наскоро сте били ваксинирани или планирате да се ваксинирате** с жива ваксина (например срещу полиомиелит, варицела, коремен тиф).
- **ако сте бременна, планирате да забременеете**
- **ако планирате да станете баща**
Atriance може да увреди дете, заченото преди, по време на или скоро след лечението. Трябва да използвате ефективен метод за контрацепция. Попитайте Вашия лекар за съвет.
- **ако кърмите.** Трябва да спрете кърменето докато се лекувате с Atriance. Обсъдете възможностите с Вашия лекар.

Уведомете Вашия лекар ако някое от тези неща се отнася до Вас.

Употреба на други лекарства

Информирайте Вашия лекар, ако приемате други лекарства или наскоро сте приемали такива. Това включва и растителни продукти или лекарства, които сте си купили без рецепта.

Не забравяйте да информирате Вашия лекар ако започнете да приемате други лекарства докато се лекувате с Atriance.

Бременност и кърмене

Atriance не се препоръчва при бременни жени. Atriance може да увреди дете, ако е заченото преди, по време на или скоро след лечението. Препоръчва се да обсъдите с Вашия лекар подходяща контрацепция. Не се опитвайте да забременеете/да имате дете докато Вашият лекар не Ви посъветва, че това е безопасно.

Пациенти от мъжки пол, които искат да имат дете трябва да попитат лекаря за съвет относно семейно планиране или лечение. Ако настъпи бременност по време на лечение с Atriance, незабавно трябва да съобщите на Вашия лекар.

Не е известно дали Atriance преминава в кърмата. Трябва да спрете кърменето докато приемате Atriance. Попитайте Вашия лекар за съвет преди да започнете да приемате някакви лекарства.

Вижте "Обърнете специално внимание при употребата на Atriance".

Шофиране и работа с машини

Atriance може да доведе до сънливост по време на или няколко дни след лечение. Ако се чувствате уморени или слаби, не шофирайте и не използвайте инструменти или машини.

Важна информация относно някои от съставките на Atriance

Това лекарство съдържа най-малко 23 mg натрий на доза. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с контролиран прием на натрий.

3. КАК ДА ПРИЕМАТЕ ATRIANCE

Дозата на Atriance, която Ви е предписана, се основава на:

- **Вашата телесна повърхност/телесната повърхност на Вашето дете (ако то се лекува)** (която ще бъде изчислена от Вашия лекар въз основа на височина и тегло).
- **резултатите от кръвните тестове**, проведени преди лечението

Възрастни и юноши (на възраст 16 или повече години)

Обичайната доза е 1 500 mg/m² телесна повърхност дневно.

Лекарят или медицинската сестра ще Ви приложат подходяща доза Atriance под форма на инфузия (система). Тя обикновено се пуска да тече капка по капка в ръката Ви за период около 2 часа.

Ще Ви се прилага инфузия (система) веднъж дневно в дни 1, 3 и 5 от лечението. Схемата на лечение обикновено ще се повтаря на всеки три седмици. Това лечение може да се променя в зависимост от резултатите от Вашите редовни кръвни тестове.

Деца и юноши (на възраст 21 или по-малко години)

Обичайната доза е 650 mg/m² телесна повърхност дневно.

Лекарят или медицинската сестра ще приложат на Вас/детето Ви (ако то се лекува) подходяща доза Atriance под формата на *инфузия* (система). Тя обикновено се пуска да тече капка по капка в ръката Ви за период около 1 час.

Ще Ви се приложи/На детето Ви (ако то се лекува) ще се приложи инфузия (система) веднъж дневно за 5 дни. Схемата на лечение обикновено ще се повтаря на всеки три седмици. Това лечение може да се променя в зависимост от резултатите от редовните кръвни тестове.

Спиране на лечението с Atriance

Вашият лекар ще прецени кога да се спре лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси относно употребата на този продукт, обърнете се към Вашия лекар или фармацевт.

4. ВЪЗМОЖНИ НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Както всички лекарства, Atriance може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

По-голямата част от нежеланите реакции, докладвани за Atriance са наблюдавани при възрастни, деца и юноши. Някои от нежеланите реакции са докладвани по-често при възрастни пациенти. Причината за това не е известна.

Ако се безпокоите за нещо, обсъдете го с Вашия лекар.

Много чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **повече от 1 на 10 пациенти**, лекувани с Atriance.

- **Признаци на инфекция.** Atriance може да намали броя на белите кръвни клетки и да понижи устойчивостта Ви към инфекция (включително пневмония). Това може да бъде дори животозастрашаващо. Признаците на една инфекция включват:
висока температура
тежко влошаване на Вашето общо състояние
локални симптоми като възпалено гърло, възпаление на устата или проблеми при уриниране (например парецо усещане при уриниране, което може да се дължи на пикочна инфекция)

Уведомете Вашия лекар незабавно ако забележите някой от тези признаци. Ще Ви бъде направен кръвен тест за да се провери дали е понижен броят на белите кръвни клетки.

Други много чести нежелани реакции

- Промени в чувствителността на ръцете или стъпалата, мускулна слабост, проявяваща се в затруднения при ставане от стол или трудности в ходенето (*периферна невропатия*); намалена чувствителност към леко докосване или болка; необичайни усещания като парене, боцкане, усещане за нещо, лезецо по кожата.
- Чувство на обща слабост и умора (*временна анемия*). В някои случаи може да се нуждаете от кръвопреливане.
- Необичайна поява на синини или кръвене, причинено от намаляване на броя на клетките, отговорни за кръвосъсирването. Това може да доведе до тежко кръвене при относително малки наранявания като малко порязване. Рядко това може да доведе дори до по-тежко кръвене (*хеморагия*). Посъветвайте се с Вашия лекар как да понижите риска от кръвене.
- Чувство на сънливост; главоболие; замайване.
- задух, затруднено или тежко дишане; кашлица.
- Чувство на стомашно неразположение (*гадене*); повдигане/повръщане; диария; запек
- Мускулна болка.
- Подуване на части от тялото поради натрупване на необичайно количество течност (*оток*).
- Повишена телесна температура (*треска*); уморяемост; чувство на слабост/безсилие.

Уведомете лекар ако някои от тези признаци станат обезпокоителни.

Чести нежелани реакции

Те могат да засегнат **до 1 на 10 пациенти**, лекувани с Atriance:

- Силни, неконтролирани мускулни контракции, често придружавани с безсъзнание, което може да се дължи на епилептичен пристъп (*припадъци*).
- Непохватност и липса на координация, засягащи равновесието, ходенето, движението на крайниците или очите, или говора.
- Несъзнателно ритмично треперене на един или повече крайници (*тремор*).
- Мускулна слабост (възможно свързана с *периферна невропатия* – вижте по-горе), ставна болка, болка в гърба, болка в ръцете и стъпалата, включително чувство на боцкане и изтръпване.
- Понижено кръвно налягане.
- Загуба на тегло и загуба на апетит (*анорексия*); болки в стомаха, болка в устата, язви или възпаление на устата.
- Проблеми с паметта, чувство на обърканост; замъглено виждане; промяна или загуба на вкуса (*дисгеузия*).
- Натрупване на течност около белите дробове, водещо до гръдна болка и затруднение в дишането (*плеврален излив*); хрипове
- Повишено количество билирубин в кръвта, което може да причини пожълтяване на кожата и да предизвика чувство на сънливост.
- Повишаване на нивата на чернодробните ензими в кръвта.
- Повишаване на нивата на креатинин в кръвта (признак за проблеми с бъбреците, което може да доведе до намаляване на честотата на уриниране).
- Освобождаване на съдържанието на туморните клетки (*синдром на туморен разпад*), което може да натовари допълнително Вашия организъм. Началните симптоми включват гадене и повръщане, задух, неправилен сърдечен ритъм, помътняване на урината, летаргия и/или ставен дискомфорт. Ако това настъпи, е по-вероятно да настъпи при приложението на първата доза. Вашият лекар ще вземе необходимите предпазни мерки за да понижи риска за това.
- Понижени нива на някои вещества в кръвта:
 - понижени нива на калций, което може да причини мускулни крампи, коремни крампи или спазми
 - понижени нива на магнезий, което може да причини мускулна слабост, объркване, резки движения, повишено кръвно налягане, неправилен сърдечен ритъм и намалени рефлексии при тежко понижаване на нивата на магнезия в кръвта.
 - понижените нива на калий могат да причинят чувство на слабост
 - понижени нива на глюкоза, което може да причини гадене, изпотяване, слабост, прималяване, объркване или халюцинации.

Уведомете лекар ако някои от тези признаци станат обезпокоителни.

Ако някоя от нежеланите лекарствени реакции стане сериозна, или забележите други, неописани в тази листовка нежелани реакции, моля уведомете Вашия лекар или фармацевт.

5. СЪХРАНЕНИЕ НА ATRIANCE

Съхранявайте на място недостъпно за деца.

Не използвайте Atriance след срока на годност отбелязан върху картонената опаковка и флакона.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

След отваряне на флакона Atriance е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

6. ДОПЪЛНИТЕЛНА ИНФОРМАЦИЯ

Какво съдържа Atriance

- Активната съставка на Atriance е неларабин. Всеки ml Atriance инфузионен разтвор съдържа 5 mg неларабин. Всеки флакон съдържа 250 mg неларабин.
- Другите съставки са натриев хлорид, вода за инжекции, хлороводородна киселина/натриев хидроксид

Как изглежда Atriance и какво съдържа опаковката

Atriance инфузионен разтвор представлява бистър, безцветен разтвор. Той се предлага в прозрачни стъклени флакони с гумена запушалка без съдържание на каучук, запечатани с алуминиева обкатка.

Всеки флакон съдържа 50 ml.

Atriance се доставя в опаковки по 6 флакона.

Притежател на разрешението за употреба

Glaxo Group Limited, Berkeley Avenue, Greenford, Middlesex UB6 0NN, Великобритания.

Производител

Glaxo Operations UK Limited (trading as Glaxo Wellcome Operations): Harmire Road, Barnard Castle, County Durham DL12 8DT, Великобритания.

За допълнителна информация относно този лекарствен продукт, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

България

ГлаксоСмитКлайн ЕООД
Тел.: + 359 2 953 10 34

Česká republika

GlaxoSmithKline s.r.o.
Tel: + 420 222 001 111
gsk.czmail@gsk.com

Danmark

GlaxoSmithKline Pharma A/S
Tlf: + 45 36 35 91 00
info@glaxosmithkline.dk

Deutschland

GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG
Tel.: + 49 (0)89 36044 8701
produkt.info@gsk.com

Eesti

GlaxoSmithKline Eesti OU
Tel: + 372 6676 900

Luxembourg/Luxemburg

GlaxoSmithKline s.a./n.v.
Belgique/Belgien
Tél/Tel: + 32 (0)2 656 21 11

Magyarország

GlaxoSmithKline Kft.
Tel.: + 36 1 225 5300

Malta

GlaxoSmithKline Malta
Tel: + 356 21 238131

Nederland

GlaxoSmithKline BV
Tel: + 31 (0)30 6938100
nlinfo@gsk.com

Norge

GlaxoSmithKline AS
Tlf: + 47 22 70 20 00
firmapost@gsk.no

Österreich

GlaxoSmithKline Pharma GmbH
Tel: + 43 (0)1 97075 0

estonia@gsk.com

Ελλάδα

GlaxoSmithKline A.E.B.E.

Τηλ: + 30 210 68 82 100

España

GlaxoSmithKline, S.A.

Tel: + 34 902 202 700

es-ci@gsk.com

France

Laboratoire GlaxoSmithKline

Tél: + 33 (0)1 39 17 84 44

diam@gsk.com

Ireland

GlaxoSmithKline (Ireland) Limited

Tel: + 353 (0)1 4955000

Ísland

GlaxoSmithKline ehf.

Tel: + 354 530 3700

Italia

GlaxoSmithKline S.p.A.

Tel: + 39 (0)45 9218 111

Κύπρος

GlaxoSmithKline Cyprus Ltd

Τηλ: + 357 22 89 95 01

Latvija

GlaxoSmithKline Latvia SIA

Tel: + 371 67312687

lv-epasts@gsk.com

Lietuva

GlaxoSmithKline Lietuva UAB

Tel: + 370 5 264 90 00

info.lt@gsk.com

at.info@gsk.com

Polska

GSK Commercial Sp. z.o.o.

Tel.: + 48 (0)22 576 9000

Portugal

GlaxoSmithKline – Produtos

Farmacêuticos, Lda.

Tel: + 351 21 412 95 00

FI.PT@gsk.com

România

GlaxoSmithKline (GSK) S.R.L.

Tel: + 4021 3028 208

Slovenija

GlaxoSmithKline d.o.o.

Tel: + 386 (0)1 280 25 00

medical.x.si@gsk.com

Slovenská republika

GlaxoSmithKline Slovakia s. r. o.

Tel: + 421 (0)2 48 26 11 11

recepacia.sk@gsk.com

Suomi/Finland

GlaxoSmithKline Oy

Puh/Tel: + 358 (0)10 30 30 30

Finland.tuoteinfo@gsk.com

Sverige

GlaxoSmithKline AB

Tel: + 46 (0)31 67 09 00

info.produkt@gsk.com

United Kingdom

GlaxoSmithKline UK

Tel: + 44 (0)800 221441

customercontactuk@gsk.com

Дата на последно одобрение на листовката .

Това лекарство е разрешено за употреба при „Извънредни обстоятелства”.

Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е възможно да се разполага с пълната информация за този продукт.

Всяка година Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази листовка ще се актуализира според изискванията.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уеб сайта на Европейската агенция по лекарствата (ЕМЕА) <http://www.emea.europa.eu/>. Там са посочени и линкове към други уеб сайтове, където може да намерите информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

УКАЗАНИЯ ЗА СЪХРАНЕНИЕ И ИЗХВЪРЛЯНЕ НА ATRIANCE

Съхранение на Atriance инфузионен разтвор

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

След отваряне на флакона Atriance е стабилен до 8 часа при температура до 30°C.

Указания за работа и изхвърляне на Atriance

Трябва да се прилагат стандартните процедури за правилна работа и унищожаване на антитуморни лекарствени продукти, а именно:

- Персоналът трябва да е обучен за работа и пренасяне на лекарствения продукт.
- Бременните жени от персонала не трябва да работят с този лекарствен продукт.
- Персоналът, работещ с лекарствения продукт, трябва да носи предпазно облекло, включително маска, очила и ръкавици.
- Всички материали за приложение или почистване, включително ръкавиците, трябва да се поставят в торби за високо-рискови отпадъци за изгаряне при висока температура. Течните отпадъци могат да бъдат отмити с помощта на обилно количество вода.
- При случаен контакт с кожата или очите засегнатото място трябва незабавно да се почисти с обилно количество вода.