

PRILOGA I

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Atriance 5 mg/ml raztopina za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

1 ml raztopine vsebuje 5 mg nelarabina.

1 viala vsebuje 250 mg nelarabina.

Pomožna snov z znanim učinkom

1 ml raztopine vsebuje 1,725 mg (75 mikromolov) natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Nelarabin je indiciran za zdravljenje bolnikov z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) in limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL), pri katerih se bolezen na predhodno zdravljenje z vsaj dvema režimoma kemoterapije ni odzvala ali pa se je ponovila.

Podatki, ki podpirajo ti indikaciji, so zaradi majhnega števila tovrstnih bolnikov omejeni.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Uporabo nelarabina mora nadzirati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo citotoksičnih zdravil.

Odmerjanje

Redno je treba spremljati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Odrasli in mladostniki (stari 16 let in starejši)

Priporočeni odmerek nelarabina za odrasle in mladostnike, stare 16 let ali starejše, je 1.500 mg/m². Bolnik ga prejme na 1., 3. in 5. dan v obliki dvourne intravenske infuzije. Zdravljenje se ponavlja vsakih 21 dni.

Otroci in mladostniki (stari 21 let in mlajši)

Priporočeni odmerek nelarabina za otroke in mladostnike (stare 21 let ali mlajše) je 650 mg/m².

Bolnik ga prejme 5 zaporednih dni enkrat dnevno v obliki intravenske infuzije, ki traja eno uro. Zdravljenje se ponavlja vsakih 21 dni.

V kliničnih študijah so pri bolnikih, starih od 16 do 21 let, uporabljali oba odmerka, 650 mg/m² in 1.500 mg/m². Učinkovitost in varnost obeh režimov zdravljenja sta bili podobni. Ustrezni režim zdravljenja bolnikov v tem starostnem obdobju mora določiti lečeči zdravnik.

Za bolnike, mlajše od 4 let, so na voljo le omejeni klinični farmakološki podatki (glejte poglavje 5.2).

Prilagoditev odmerka

Zdravljenje z nelarabinom je treba prekiniti ob pojavu prvega znaka nevroloških toksičnih dogodkov stopnje 2 ali večje po enotni razvrstitvi meril neželenih dogodkov Nacionalnega onkološkega inštituta (NCI CTCAE; "National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event"). V primeru pojava drugih toksičnih učinkov, vključno s hematološko toksičnostjo, je treba razmisliti o odložitvi dajanja naslednjega odmerka.

Posebne skupine bolnikov

Starostniki

Zaradi nezadostnega števila bolnikov, starih 65 let in starejših, ki so se zdravili z nelarabinom, morebitnega drugačnega odziva pri starostnikih glede na mlajše bolnike ni bilo mogoče ugotoviti (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe nelarabina niso proučevali. Nelarabin in 9-β-D-arabinofuranozilvanin (ara-G) se deloma izločata skozi ledvice (glejte poglavje 5.2). Zaradi nezadostnih podatkov ne moremo podati priporočil za prilagoditev odmerka pri bolnikih z ledvičnim kreatininskim očistkom Cl_{cr}, manjšim od 50 ml/min. Bolnike z ledvično okvaro je treba med zdravljenjem z nelarabinom skrbno nadzirati glede pojava toksičnih učinkov.

Jetrna okvara

Pri bolnikih z okvaro jeter uporabe nelarabina niso proučevali. Pri zdravljenju takšnih bolnikov je potrebna previdnost.

Način uporabe

Nelarabin je namenjen izključno za intravensko uporabo in ga pred uporabo ne smete razredčiti. Ustrezen odmerek nelarabina morate prenesti v polivinilkloridno (PVC) ali etilvinilacetatno (EVA) infuzijsko vrečko ali steklen vsebnik in uporabljati intravensko, pri odraslih v obliki dvourne infuzije, pri pediatričnih bolnikih pa v obliki enourne infuzije.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

NEVROLOŠKI NEŽELENI UČINKI

Pri uporabi nelarabina so poročali o pojavu resnih nevroloških učinkov. Ti učinki so vključevali spremembe duševnega stanja, vključno s hudo somnolenco, zmedenostjo in komo, učinke na centralni živčni sistem, vključno s konvulzijami, ataksijo in epileptičnim statusom, ter periferno nevropatijo, vključno s hipestezijo v razponu od odrevenelosti in parestezije do motorične oslabelosti in paralize. Poročali so tudi o učinkih, povezanih z demielinizacijo in ascendentno periferno nevropatijo, ki je bila podobna Guillain-Barréjevemu sindromu (glejte poglavje 4.8).

Nevrotoksičnost je toksični učinek nelarabina, ki omejuje velikost odmerka. Po prekinitvi zdravljenja z nelarabinom bolniki, pri katerih so se pojavili ti neželeni učinki, niso vedno povsem okrevali.

Bolnike je zato potrebno skrbno nadzirati glede pojava nevroloških učinkov in zdravljenje z nelarabinom prekiniti ob pojavu prvega znaka nevroloških toksičnih učinkov stopnje 2 ali večje po NCI CTCAE.

Pri bolnikih, ki so se predhodno zdravili z intratekalno kemoterapijo ali se z njo zdravijo sočasno, in bolnikih, ki so se predhodno zdravili s kraniospinalnim obsevanjem, je tveganje za pojav nevroloških neželenih učinkov večje (glejte poglavje 4.2 - Prilagoditev odmerka). Sočasnega zdravljenja z intratekalno kemoterapijo ali kraniospinalnim obsevanjem ali obojim zato ne priporočamo.

Pri bolnikih z oslabljenim imunskim sistemom lahko po cepljenju z živim cepivom pride do okužbe. Cepljenja z živimi cepivi zato ne priporočamo.

V povezavi z zdravljenjem z nelarabinom so poročali o levkopeniji, trombocitopeniji, anemiji in nevtropeniji (vključno s febrilno nevtropenijo). Redno je treba nadzirati celotno krvno sliko, vključno s številom trombocitov (glejte poglavji 4.2 in 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo nelarabin, priporočamo intravensko dovajanje tekočine v skladu z običajno zdravniško prakso preprečevanja hiperurikemije pri bolnikih s tveganjem za pojav sindroma tumorske lize. Pri bolnikih s tveganjem za pojav hiperurikemije je treba razmisliti o uporabi alopurinola.

Starostniki

V klinične študije z nelarabinom ni bilo vključeno zadostno število bolnikov, starih 65 let in starejših, zato morebitnega drugačnega odziva pri starostnikih glede na mlajše bolnike ni bilo mogoče ugotoviti. Eksploratorna analiza kaže, da bi lahko bila višja starost, še posebej nad 65 let, povezana z večjim deležem nevroloških neželenih dogodkov.

Kancerogenost in mutagenost

Preskušanj kancerogenega delovanja nelarabina niso izvedli. Znano je, da je nelarabin za sesalske celice genotoksičen (glejte poglavje 5.3).

Opozorilo o vsebnosti natrija

To zdravilo vsebuje 1,725 mg/ml (75 mikromolov/ml) natrija. To je treba upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Nelarabin in ara-G *in vitro* ne zavirata pomembneje aktivnosti glavnih jetrnih izoencimov citokroma P450 (CYP) CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 in CYP3A4.

Sočasne uporabe nelarabina in zaviralcev adenozin-deaminaze, kot je pentostatin, ne priporočamo. Pri sočasni uporabi se lahko zmanjša učinkovitost nelarabina ali spremeni profil neželenih učinkov

katerekoli od zdravilnih učinkovin ali oboje.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Spolno aktivne ženske in moški morajo med zdravljenjem z nelarabinom in še najmanj tri mesece po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi nelarabina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano, vendar pa bi izpostavljenost zdravilu med nosečnostjo verjetno povzročila anomalije in malformacije plodu.

Nelarabina ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če je nujno potrebno. Če bolnica med zdravljenjem z nelarabinom zanosi, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod.

Dojenje

Ni znano, če se nelarabin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Tveganja za novorojenčka/dojenčka ni mogoče izključiti. V času zdravljenja z zdravilom Atriance je treba z dojenjem prekiniti.

Plodnost

Vpliv nelarabina na plodnost pri človeku ni znan. Na osnovi farmakološkega delovanja učinkovine so neželeni učinki na plodnost možni. Če je primerno, se je z bolnikom treba pogovoriti o načrtovanju družine.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Atriance ima pomemben vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev.

Med zdravljenjem in še več dni po zdravljenju z nelarabinom se pri bolniku lahko pojavi somnolenca. Bolnika je treba opozoriti, da lahko somnolenca zmanjša sposobnost za opravljanje opravil, ki zahtevajo zbranost, npr. vožnja vozil.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Varnostni profil iz ključnih kliničnih študij s priporočenimi odmerki nelarabina za odrasle (1.500 mg/m²) in otroke (650 mg/m²) temelji na podatkih, pridobljenih pri 103 odraslih in 84 pediatričnih bolnikih. Najpogostejši neželeni učinki so bili utrujenost, boleznih prebavil, boleznih krvi, boleznih dihal, boleznih živčevja (somnolenca, periferne nevrološke okvare [senzorične in motorične], omotičnost, hipestezija, parestezija, glavobol) in zvišana telesna temperatura. Nevrotoksičnost je toksični učinek nelarabina, ki omejuje velikost odmerka (glejte poglavje 4.4).

Tabelirani seznam neželenih učinkov

Pogostnost je navedena v skladu z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$) in neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

Neželeni učinki	Odrasli (1.500 mg/m²) N=103	Otroci (650 mg/m²) N=84
Infekcijske in parazitske bolezni		
okužba (med drugimi tudi sepsa, bakteriemija, pljučnica in glivične okužbe)	Zelo pogosti: 40 (39 %)	Zelo pogosti: 13 (15 %)
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)		
sindrom tumorske lize (glejte tudi podatke iz programa sočutne uporabe (compassionate use programme) in neključnih študij)	Pogosti: 1 (1 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Bolezni krvi in limfatičnega sistema		
febrilna nevtropenija	Zelo pogosti: 12 (12 %)	Pogosti: 1 (1 %)
nevtropenija	Zelo pogosti: 83 (81 %)	Zelo pogosti: 79 (94 %)
levkopenija	Pogosti: 3 (3 %)	Zelo pogosti: 32 (38 %)
trombocitopenija	Zelo pogosti: 89 (86 %)	Zelo pogosti: 74 (88 %)
anemija	Zelo pogosti: 102 (99 %)	Zelo pogosti: 80 (95 %)
Presnovne in prehranske motnje		
hipoglikemija	Navedba smiselno ni potrebna.	Pogosti: 5 (6 %)
hipokalcemija	Pogosti: 3 (3 %)	Pogosti: 7 (8 %)
hipomagneziemija	Pogosti: 4 (4 %)	Pogosti: 5 (6 %)
hipokaliemija	Pogosti: 4 (4 %)	Zelo pogosti: 9 (11 %)
anoreksija	Pogosti: 9 (9 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Psihiatrične motnje		
zmedenost	Pogosti: 8 (8 %)	Pogosti: 2 (2 %)

Bolezni živčevja		
epileptični napadi (vključno s konvulzijami, napadi grand mal in epileptičnim statusom)	Pogosti: 1 (1 %)	Pogosti: 5 (6 %)
amnezija	Pogosti: 3 (3 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
somnolenca	Zelo pogosti: 24 (23 %)	Pogosti: 6 (7 %)
motnje perifernega živčevja (senzoričnega in motoričnega)	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Zelo pogosti: 10 (12 %)
hipestezija	Zelo pogosti: 18 (17 %)	Pogosti: 5 (6 %)
parestezija	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Pogosti: 3 (4 %)
ataksija	Pogosti: 9 (9 %)	Pogosti: 2 (2 %)
motnje ravnotežja	Pogosti: 2 (2 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
tremor	Pogosti: 5 (5 %)	Pogosti: 3 (4 %)
omotica	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
glavobol	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Zelo pogosti: 14 (17 %)
paragezija	Pogosti: 3 (3 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Očesne bolezni		
zamegljen vid	Pogosti: 4 (4 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Žilne bolezni		
hipotenzija	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora		
plevralni izliv	Pogosti: 10 (10 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
piskanje	Pogosti: 5 (5 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
dispneja	Zelo pogosti: 21 (20 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
kašelj	Zelo pogosti: 26 (25 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Bolezni prebavil		
driska	Zelo pogosti: 23 (22 %)	Pogosti: 2 (2 %)
stomatitis	Pogosti: 8 (8 %)	Pogosti: 1 (1 %)
bruhanje	Zelo pogosti: 23 (22 %)	Pogosti: 8 (10 %)
bolečine v trebuhu	Pogosti: 9 (9 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
obstipacija	Zelo pogosti: 22 (21 %)	Pogosti: 1 (1 %)
navzea	Zelo pogosti: 42 (41 %)	Pogosti: 2 (2 %)
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov		
hiperbilirubinemija	Pogosti: 3 (3 %)	Pogosti: 8 (10 %)
zvišana aktivnost transaminaz	Navedba smiselno ni potrebna.	Zelo pogosti: 10 (12 %)
zvišana aktivnost aspartat-aminotransferaze	Pogosti: 6 (6 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva		
mišična oslabeledost	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
mialgija	Zelo pogosti: 13 (13 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
artralgija	Pogosti: 9 (9 %)	Pogosti: 1 (1 %)
bolečine v hrbtu	Pogosti: 8 (8 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
bolečine v udih	Pogosti: 7 (7 %)	Pogosti: 2 (2 %)
rabdmioliza, zvišana koncentracija	Redki: navedba ni smiselno	Redki: navedba ni smiselno

kreatin fosfokinaze v krvi (glejte “Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet”)	potrebna.	potrebna.
Bolezni sečil		
zvišana koncentracija kreatinina v krvi	Pogosti: 2 (2 %)	Pogosti: 5 (6 %)
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije		
edem	Zelo pogosti: 11 (11 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
nenormalna drža	Pogosti: 6 (6 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
periferni edem	Zelo pogosti: 15 (15 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
zvišana telesna temperatura	Zelo pogosti: 24 (23 %)	Pogosti: 2 (2 %)
bolečina	Zelo pogosti: 11 (11 %)	Navedba smiselno ni potrebna.
utrujenost	Zelo pogosti: 51 (50 %)	Pogosti: 1 (1 %)
astenija	Zelo pogosti: 18 (17 %)	Pogosti: 5 (6 %)

Opis izbranih neželenih učinkov

Infekcijske in parazitske bolezni

Dodatno se poročali še o enem primeru odraslega bolnika s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo, ki je bila potrjena z biopsijo.

Pri bolnikih, ki so se zdravili z nelarabinom, so poročali o pojavu oportunističnih okužb, ki so bile v posameznih primerih usodne.

Bolezni živčevja

Poročali so tudi o dogodkih, povezanih z demielinizacijo in ascendentno periferno nevropatijo, podobno kot pri Guillain-Barréjevemu sindromu.

Pri enem otroku je prišlo do usodnega epileptičnega statusa.

Podatki iz študij Nacionalnega onkološkega inštituta (National Cancer Institute)/programa sočutne uporabe (compassionate use programme) in študij I. faze

Razen podatkov o neželenih učinkih iz ključnih kliničnih študij nelarabina, so na razpolago tudi podatki o 875 bolnikih, ki so bili vključeni v študije Nacionalnega onkološkega inštituta/program sočutne uporabe (694 bolnikov) in študije I. faze (181 bolnikov). Opaženi so bili naslednji dodatni neželeni učinki:

Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)

Sindrom tumorske lize – 7 primerov (glejte poglavji 4.2 in 4.4)

Podatki po pridobitvi dovoljenja za promet

Med uporabo nelarabina po pridobitvi dovoljenja za promet so opažali rabdomiolizo in zvišanje koncentracij kreatin fosfokinaze v krvi. Ta poročila vključujejo tako spontana poročila kot tudi resne neželene učinke iz študij, ki potekajo.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Univerzitetni klinični center Ljubljana, Interna klinika

Center za zastrupitve
Zaloška cesta 2

SI-1000 Ljubljana
Faks: + 386 (0)1 434 76 46
e-pošta: farmakovigilanca@kclj.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja.

V kliničnih študijah je en otrok prejemal nelarabin v odmerku do 75 mg/kg (približno 2.250 mg/m²) enkrat na dan 5 dni, 5 odraslih bolnikov v odmerku do 60 mg/kg (približno 2.400 mg/m²) enkrat na dan 5 dni, 2 odrasla bolnika pa v odmerku do 2.900 mg/m² na 1., 3. in 5. dan.

Simptomi in znaki

Posledica prevelikega odmerjanja nelarabina bo verjetno huda nevrotoksičnost (možno s paralizo in komo), mielosupresija in možna smrt. Pri uporabi odmerka 2.200 mg/m² na 1., 3. in 5. dan vsakih 21 dni se je pri 2 bolnikih pojavila pomembna ascendentna senzorična nevropatija stopnje 3. Pri magnetnoresonančnem slikanju (MRS) so pri teh 2 bolnikih ugotovili spremembe, ki so bile v skladu s procesom demielinizacije v vratnem delu hrbtenjače.

Zdravljenje

Za preveliko odmerjanje nelarabina antidot ni znan. Zagotoviti je treba podporno zdravljenje v skladu z dobro klinično prakso.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01B B 07

Nelarabin je predzdravilo analoga deoksigvanozina ara-G. Nelarabin se z adenzin-deaminazo (ADA) hitro demetilira v ara-G, v celici pa se nato z deoksigvanozin-kinazo in deoksicitidin-kinazo fosforilira v 5'-monofosfatni presnovek. Monofosfatni presnovek nato preide v aktivno 5'-trifosfatno obliko, ara-GTP. Kopičenje ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah omogoča želeno vgraditev ara-GTP v deoksiribonukleinsko kislino (DNA), kar vodi v zavrtje sinteze DNA. To povzroči propad celice. Drugi mehanizmi lahko prispevajo k citotoksičnim učinkom nelarabina. *In vitro* so celice T bolj dovzetne za citotoksične učinke nelarabina kot celice B.

Klinična učinkovitost in podatki

Študije pri odraslih

V odprti študiji, ki sta jo izvedli raziskovalni skupini "Cancer and Leukaemia Group B" in "Southwest Oncology Group", so varnost in učinkovitost nelarabina vrednotili pri 39 odraslih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo celic T (T-ALL) ali limfoblastnim limfomom celic T (T-LBL). Pri osemindvajsetih od 39 bolnikov je prišlo do ponovite bolezni ali pa se najmanj na dva od predhodnih indukcijskih režimov zdravljenja niso odzvali. Bolniki so bili stari od 16 do 65 let (srednja starost 34 let). Bolniki so prejemali nelarabin v odmerku 1.500 mg/m²/dan v obliki dvourne intravenske infuzije na 1., 3. in 5. dan 21-dnevnega cikla. Popolni odziv (delež blastov v kostnem mozgu ≤ 5 %, brez drugih znakov bolezni in izboljšanje periferne krvne slike v celoti) je bil dosežen pri petih od 28 bolnikov (18 %) [95 % interval zaupanja: 6 %-37 %], ki so se zdravili z nelarabinom. Popolni odziv s hematološkim izboljšanjem ali brez njega je bil dosežen pri skupno 6 bolnikih (21 %) [95 % interval zaupanja: 8 %-41 %]. Po obeh definicijah odziva je bil popolni odziv dosežen po 2,9

do 11,7 tednih. Odziv se je ohranil (po obeh definicijah odziva ($n = 5$)) od 15 do 195+ tednov. Srednja celotna doba preživetja je bila 20,6 tednov [95 % interval zaupanja: 10,4–36,4]. Enoletno preživetje je bilo 29-odstotno [95 % interval zaupanja: 12 %–45 %].

Študije pri otrocih

V odprti multicentrični študiji, ki jo je izvedla raziskovalna skupina “Childrens Oncology Group” (COG), je nelarabin v obliki enourne intravenske infuzije 5 dni prejelo 151 bolnikov, starih ≤ 21 let. Pri 149 bolnikih je prišlo do ponovitve akutne limfoblastne levkemije celic T (T-ALL) ali limfoblastnega limfoma celic T (T-LBL) ali pa se na predhodno zdravljenje niso odzvali. Štiriinosemdeset (84) bolnikov, od katerih jih je 39 predhodno bilo zdravljenih z dvema ali več indukcijskimi režimi zdravljenja, 31 pa z enim indukcijskim režimom zdravljenja, je nelarabin prejelo v odmerku $650 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ v obliki enourne intravenske infuzije 5 zaporednih dni enkrat dnevno. Zdravljenje se je ponavljalo vsakih 21 dni.

Od 39 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z dvema ali več indukcijskimi režimi zdravljenja, je bil pri 5 (13 %) [95 % interval zaupanja: 4 %–27 %] dosežen popolni odziv (delež blastov v kostnem mozgu ≤ 5 %, brez drugih znakov bolezni in izboljšanje periferne krvne slike v celoti), pri 9 (23 %) [95 % interval zaupanja: 11 %–39 %] pa popolni odziv s hematološkim izboljšanjem ali brez njega. Po obeh definicijah odziva se je odziv ohranil od 4,7 do 36,4 tednov. Srednja celotna doba preživetja je bila 13,1 tednov [95 % interval zaupanja: 8,7–17,4]. Enoletno preživetje je bilo 14-odstotno [95 % interval zaupanja: 3 %–26 %].

Pri trinajstih (42 %) od 31 bolnikov, ki so se predhodno zdravili z enim indukcijskim režimom zdravljenja, je bil dosežen popolni odziv v celoti. Devet od teh 31 bolnikov se na predhodno indukcijsko obliko zdravljenja ni odzvalo (neodzivni bolniki). Popolni odziv na nelarabin je bil dosežen pri štirih (44 %) od teh devetih neodzivnih bolnikov.

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v “izjemnih okoliščinah”. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Nelarabin je predzdravilo analoga deoksigvanozina ara-G. Nelarabin se z adenozin-deaminazo (ADA) hitro demetilira v ara-G, v celici pa se nato z deoksigvanozin-kinazo in deoksicitidin-kinazo fosforilira v 5'-monofosfatni presnovek. Monofosfatni presnovek nato preide v aktivno 5'-trifosfatno obliko, ara-GTP. Kopičenje ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah omogoča želeno vgraditev ara-GTP v deoksiribonukleinsko kislino (DNA), kar vodi v zavrtje sinteze DNA. To povzroči propad celice. Drugi mehanizmi lahko prispevajo k citotoksičnim učinkom nelarabina. *In vitro* so celice T bolj dovzetne za citotoksične učinke nelarabina kot celice B.

Farmakokinetiko nelarabina in ara-G pri bolnikih, mlajših od 18 let, in odraslih bolnikih z neodzivno levkemijo ali limfomom, so ovrednotili z analizo presečne študije, kjer so uporabili podatke iz štirih študij I. faze.

Absorpcija

Odrasli

Plazemske C_{\max} koncentracije ara-G so bile običajno dosežene ob koncu infundiranja nelarabina. Običajno so bile večje od C_{\max} vrednosti nelarabina, kar kaže na hitro in obsežno konverzijo nelarabina v ara-G. Po dvourni infuziji nelarabina v odmerku 1.500 mg/m^2 je bila pri odraslih bolnikih srednja plazemska koncentracija C_{\max} (% KV) nelarabina $13,9 \mu\text{M}$ (81 %), srednja vrednost AUC_{inf} nelarabina (% KV) pa $13,5 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (56 %). Srednja plazemska vrednost C_{\max} ara-G je bila $115 \mu\text{M}$ (16 %), srednja plazemska vrednost AUC_{inf} ara-G pa $571 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (30 %).

Znotrajcelične C_{\max} koncentracije ara-GTP so bile dosežene v 3 do 25 urah na 1. dan. Pri tem odmerku je bila srednja znotrajcelična vrednost C_{\max} (% KV) ara-GTP 95,6 μM (139 %), srednja vrednost AUC pa 2.214 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (263 %).

Pediatrični bolniki

Po enourni infuziji nelarabina v odmerku 400 ali 650 mg/m^2 so bile pri 6 pediatričnih bolnikih srednje plazemske vrednosti C_{\max} in AUC_{inf} nelarabina, prilagojene na odmerek 650 mg/m^2 , naslednje: C_{\max} 45,0 μM (40 %), AUC_{inf} pa 38,0 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (39 %). Srednja plazemska vrednost C_{\max} ara-G je bila 60,1 μM (17 %), srednja plazemska vrednost AUC_{inf} ara-G pa 212 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (18 %).

Porazdelitev

Na osnovi kombiniranih farmakokinetičnih podatkov iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m^2 je porazdelitev nelarabina in ara-G v telesu obsežna. Pri odraslih bolnikih je bila srednja vrednost (% KV) V_{SS} nelarabina 115 l/m^2 (159 %), pri pediatričnih pa 89,4 l/m^2 (278 %). Srednje vrednost V_{SS}/F ara-G je bila pri odraslih 44,8 l/m^2 (32 %), pri pediatričnih bolnikih pa 32,1 l/m^2 (25 %).

In vitro se nelarabin in ara-G ne vežeta pomembneje na humane plazemske proteine (manj kot 25 %). Pri koncentracijah do 600 μM nelarabina ali ara-G vezava ni odvisna od koncentracije.

Pri uporabi nelarabina na dnevni osnovi ali po shemi na 1., 3. in 5. dan niso opazili kopičenja nelarabina ali ara-G v plazmi.

Znotrajcelične koncentracije ara-GTP v levkemičnih blastnih celicah so bile merljive daljši čas po aplikaciji nelarabina. Pri ponavljajočih se aplikacijah se je ara-GTP kopičil v celicah. Po shemi na 1., 3. in 5. dan so bile vrednosti C_{\max} na 3. dan za približno 50 % večje od vrednosti C_{\max} na 1. dan, vrednosti $\text{AUC}_{(0-t)}$ pa so bile na 3. dan za približno 30 % večje od vrednosti $\text{AUC}_{(0-t)}$ na 1. dan.

Biotransformacija

Glavni način presnove nelarabina je O-demetilacija z adozin-deaminazo, pri čemer nastane ara-G, ki se nato hidrolizira do gvanina. Razen tega se nekaj nelarabina hidrolizira tudi do metilgvanina, ki nato z O-demetilacijo preide v gvanin. Gvanin z N-deaminacijo preide v ksantin, ki se nato nadalje oksidira do sečne kisline.

Izločanje

Nelarabin in ara-G se hitro izločita iz plazme, pri čemer je razpolovni čas nelarabina približno 30 minut, razpolovni čas ara-G pa približno 3 ure. Ti podatki so bili pridobljeni pri bolnikih z neodzivno levkemijo ali limfomom, ki so prejeli nelarabin v odmerku 1.500 mg/m^2 (odrasli) ali 650 mg/m^2 (otroci).

Kombinirani farmakokinetični podatki iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m^2 kažejo, da je pri odraslih bolnikih na 1. dan srednja vrednost (% KV) očistka (Cl) nelarabina 138 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (104 %), pri pediatričnih bolnikih pa 125 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (214 %) ($n = 65$ odrasli bolniki, $n = 21$ otroci). Na 1. dan je navidezni očistek ara-G (Cl/F) primerljiv med obema starostnima skupinama (9,5 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (35 %) pri odraslih bolnikih in 10,8 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (36 %) pri otrocih).

Nelarabin in ara-G se deloma izločata skozi ledvice. Pri 28 odraslih bolnikih se je v 24 urah po prejemu infuzije nelarabina na 1. dan z urinom v povprečju izločilo 5,3 % nelarabina in 23,2 % ara-G glede na prejeti odmerek. Pri 21 odraslih bolnikih je bil povprečni ledvični očistek nelarabina 9,0 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (151 %), povprečni ledvični očistek ara-G pa 2,6 $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ (83 %).

Ker so bile vrednosti znotrajceličnega ara-GTP določene v daljšem časovnem okviru, njegovega

razpolovnega časa izločanja ni bilo možno zanesljivo določiti.

Pediatrična populacija

Za bolnike, mlajše od 4 let, so na voljo le omejeni klinični farmakološki podatki.

Kombinirani farmakokinetični podatki iz študij I. faze z odmerki nelarabina od 104 do 2.900 mg/m² kažejo, da so vrednosti očistka (Cl) in V_{ss} za nelarabin in ara-G med obema starostnima skupinama primerljive. Drugi podatki o farmakokinetiki nelarabina in ara-G pri otrocih so navedeni v drugih podglavjih.

Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G. Pri istem odmerku so bile znotrajcelične vrednosti C_{max} in AUC_(0-t) ara-GTP pri odraslih bolnicah v povprečju za 2- do 3-krat večje kot pri odraslih bolnikih.

Rasa

Vpliva rase na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G niso posebej proučevali. Analiza presečne farmakokinetične/farmakodinamične študije ne kaže, da bi rasa očitneje vplivala na farmakokinetiko nelarabina, ara-G ali znotrajceličnega ara-GTP.

Ledvična okvara

Pri bolnikih z ledvično okvaro ali bolnikih na hemodializi farmakokinetike nelarabina in ara-G niso posebej proučevali. Nelarabin se skozi ledvice izloča v majhnem obsegu (5 do 10 % prejetega odmerka). Ara-G pa se skozi ledvice izloča v večjem obsegu (20 do 30 % prejetega odmerka nelarabina). V kliničnih študijah so bili odrasli in otroci razvrščeni v tri skupine glede na okvaro ledvic: z normalnim delovanjem ledvic (Cl_{cr} večji od 80 ml/min (n = 56)), z blago ledvično okvaro (Cl_{cr} enak 50 do 80 ml/min (n = 12)) in z zmerno ledvično okvaro (Cl_{cr} manjši od 50 ml/min (n = 2)). Pri bolnikih z blago ledvično okvaro je bil navidezni srednji očistek (Cl/F) ara-G za približno 7 % manjši kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s Cl_{cr} manjšim od 50 ml/min zaradi pomanjkanja podatkov priporočil za prilagoditev odmerka ne moremo podati.

Starostniki

Starost ne vpliva na farmakokinetiko nelarabina ali ara-G. Zaradi zmanjšane delovanje ledvic, ki je pri starostnikih pogostejše, se lahko zmanjša očistek ara-G (glejte poglavje 4.2).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V kliničnih študijah niso opazili neželenih reakcij, v študijah na živalih pa so jih pri stopnjah izpostavljenosti, ki so bile podobne stopnjam klinične izpostavljenosti, opazili. Možen pomen za klinično uporabo je naslednji: pri dnevnem zdravljenju z nelarabinom, ki je trajalo 23 dni, je nelarabin pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od terapevtske izpostavljenosti človeka, pri opicah povzročil histopatološke spremembe v centralnem živčnem sistemu (vakuolizacija bele substance ter degenerativne spremembe v velikih možganih, malih možganih in hrbtnem mozgu). *In vitro* je nelarabin deloval citotoksično za monocite in makrofage.

Kancerogenost

Preskušanj kancerogenega delovanja nelarabina niso izvedli.

Mutagenost

Nelarabin je na celicah mišjega limfoma L5178Y/TK deloval mutageno, in sicer s presnovno aktivacijo ali brez nje.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja

V primerjavi s kontrolnimi učinkovinami je nelarabin pri plodovih kuncev povzročil večjo pojavnost malformacij, anomalij in variacij pri dajanju med obdobjem organogeneze v odmerkih, ki so na osnovi mg/m² predstavljali približno 24 % odmerka za odrasle bolnike. Pri odmerkih, ki so bili približno 2-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, so pri kuncih opazili razcepljeno nebo, pri odmerkih, ki so predstavljali približno 79 % odmerka za odrasle bolnike, pa odsotnost prstov. Pri vseh odmerkih so opazili odsotnost žolčnika, dodatne pljučne režnje, zraščeno posameznih segmentov prsnice (sternebrae) ali dodatne segmente prsnice in zakasnelo zakostenevanje. Pri odmerku, ki je bil približno 2-krat večji od odmerka za odrasle bolnike, so pri kuncih opazili počasnejše povečevanje telesne mase pri materah ter manjšo telesno maso plodov.

Plodnost

Študij o vplivu nelarabina na plodnost pri živalih niso izvedli. Pri opicah, ki so 30 zaporednih dni prejemale nelarabin intravensko v odmerkih, ki so na osnovi mg/m² predstavljali približno do 32 % odmerka za odrasle bolnike, niso opazili neželenih učinkov na moda ali jajčnike.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije
klorovodikova kislina (za uravnavanje pH)
natrijev hidroksid (za uravnavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta.

Po odprtju vial je zdravilo Atriance stabilno do 8 ur pri temperaturi do 30 °C.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za pogoje shranjevanja po prvem odprtju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Prozorna steklena viala (steklo tipa I), zaprta z zamaškom iz bromobutilne gume in zapečaten z aluminijasto zaporko.

1 viala vsebuje 50 ml raztopine. Zdravilo Atriance je na voljo v pakiranjih po 6 vial.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Upoštevati morate običajne postopke za pravilno ravnanje s citotoksičnimi protitumorskimi zdravili in njihovo ustrezno odstranjevanje, in sicer:

- Osebjem mora biti ustrezno usposobljeno za rokovanje z zdravilom in njegovo aplikacijo.
- Nosečnice ne smejo rokovati z zdravilom.
- Osebjem, ki rokuje z zdravilom, mora med pripravo in aplikacijo zdravila nositi zaščitna oblačila, vključno z masko, zaščitnimi očali in rokavicami.
- Vse pripomočke, ki jih potrebujete pri aplikaciji zdravila ali čiščenju, tudi rokavice, morate odvreči v vreče za odstranjevanje nevarnih odpadkov, ki so namenjene sežigu pri visokih temperaturah. Odpadno tekočino pri pripravi nelarabin raztopine za infundiranje lahko sperete z velikimi količinami vode.
- Ob naključnem stiku zdravila s kožo ali z očmi, morate površino, ki je bila v stiku, takoj sprati z velikimi količinami vode.

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Novartis Europharm Limited
Frimley Business Park
Camberley GU16 7SR
Velika Britanija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/07/403/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 22. avgust 2007
Datum zadnjega podaljšanja: 16. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

5. januar 2018

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.em.europa.eu>.