

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Atriance 5 mg/ml roztwór do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każdy ml roztworu zawiera 5 mg nelarabiny.

Każda fiolka zawiera 250 mg nelarabiny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu

Każdy ml roztworu zawiera 1,725 mg (75 mikromoli) sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji.

Przezroczysty, bezbarwny roztwór.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Nelarabina wskazana jest w leczeniu pacjentów z ostrą białaczką limfoblastyczną T-komórkową (T-ALL) i chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym, u których nie było reakcji na leczenie lub wystąpiła wznova po zastosowaniu co najmniej dwóch schematów chemioterapii.

Ze względu na niewielką populację pacjentów z tymi schorzeniami informacje dotyczące stosowania w tych wskazaniach oparte są na ograniczonych danych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Nelarabina musi być podawana pod nadzorem lekarza doświadczonego w stosowaniu leków cytotoksycznych.

Dawkowanie

Należy systematycznie badać pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek (patrz punkty 4.4 i 4.8).

Dorośli i młodzież (w wieku 16 lat i powyżej)

Zalecana dawka nelarabiny u dorosłych i młodzieży w wieku 16 lat i powyżej wynosi 1500 mg/m², podawana dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniu 1., 3. i 5., i powtarzana co 21 dni.

Dzieci i młodzież (w wieku 21 lat i poniżej)

Zalecana dawka nelarabiny u dzieci i młodzieży (w wieku 21 lat i poniżej) wynosi 650 mg/m², podawana dożylnie w ciągu jednej godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzana co 21 dni.

W badaniach klinicznych u pacjentów w wieku od 16 do 21 lat stosowano zarówno dawkę 650 mg/m² jak i dawkę 1500 mg/m². Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania obu schematów były podobne. W przypadku leczenia pacjentów z tej grupy wiekowej lekarz prowadzący powinien rozważyć, który schemat jest odpowiedni.

Dostępne są ograniczone dane z zakresu farmakologii klinicznej dotyczące pacjentów w wieku poniżej 4 lat (patrz punkt 5.2).

Modyfikacja dawki

Stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg. klasyfikacji *National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event* (NCI CTCAE). W przypadku wystąpienia innych działań toksycznych, w tym toksyczności hematologicznej, opcjonalnie można opóźnić zastosowanie kolejnych dawek.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Liczba pacjentów w wieku 65 lat lub starszych leczonych nelarabiną była niewystarczająca, aby określić, czy u tych pacjentów reakcja na leczenie jest inna niż u młodszych pacjentów (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania nelarabiny u osób z zaburzeniami czynności nerek. Nelarabina i 9-β-D-arabinofuranosylguanina (ara-G) są częściowo wydalane przez nerki (patrz punkt 5.2). Brak wystarczających danych do sformułowania zaleceń dotyczących dostosowania dawki u pacjentów z nerkowym klirensiem kreatyniny Cl_{cr} poniżej 50 ml/min. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek leczonych nelarabiną należy starannie obserwować, czy nie występują u nich objawy toksyczności.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono badań dotyczących stosowania nelarabiny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby. Należy zachować ostrożność podczas leczenia tych pacjentów.

Sposób podawania

Nelarabina przeznaczona jest wyłącznie do stosowania dożylnego i nie można jej rozcieńczać przed podaniem. Odpowiednią dawkę nelarabiny należy wprowadzić do worków infuzyjnych z polichlorku winylu (PVC) lub z kopolimeru etylen/octan winylu (EVA) albo do szklanych pojemników i następnie podać w postaci wlewu dożylnego trwającego dwie godziny u dorosłych lub jedną godzinę u dzieci i młodzieży.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

NEUROLOGICZNE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE

Podczas stosowania nelarabiny zgłaszano ciężkie zaburzenia neurologiczne. Zdarzenia te obejmowały zaburzenia stanu psychicznego, w tym nasiloną senność, splątanie i śpiączkę, zaburzenia ze strony ośrodkowego układu nerwowego, w tym drgawki, ataksję i stany padaczkowe oraz neuropatię obwodową, w tym niedoczulicę, o różnym nasileniu - od drętwienia i parestezji do osłabienia motorycznego i porażenia. Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją oraz występujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré. (patrz punkt 4.8).

Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny. Zaburzenia te nie zawsze ustępowały całkowicie po odstawieniu nelarabiny. Dlatego zdecydowanie zaleca się ścisłą obserwację pacjenta, czy nie występują zaburzenia neurologiczne, a stosowanie nelarabiny musi być przerwane w przypadku wystąpienia pierwszych objawów zaburzeń neurologicznych 2. stopnia lub większego wg. klasyfikacji NCI CTCAE.

U pacjentów leczonych uprzednio lub aktualnie chemioterapią dokanałową, albo leczonych uprzednio napromienianiem czaszki i kręgosłupa, ryzyko neurologicznych zdarzeń niepożądanych jest zwiększone (patrz punkt 4.2 - Modyfikacja dawki) i dlatego nie jest zalecane jednoczesne stosowanie chemioterapii dokanałowej i (lub) napromieniania czaszki i kręgosłupa.

Immunizacja z użyciem szczepionki zawierającej żywe drobnoustroje potencjalnie może spowodować zakażenie u osoby z upośledzoną odpornością. Dlatego nie jest zalecane stosowanie immunizacji z użyciem szczepionek zawierających żywe drobnoustroje.

Z leczeniem nelarabiną związane były leukopenia, małopłytkowość, niedokrwistość i neutropenia (w tym neutropenia z gorączką). Należy regularnie kontrolować pełną morfologię krwi, w tym liczbę płytek (patrz punkty 4.2 i 4.8).

U pacjentów otrzymujących nelarabinę zaleca się stosowanie dożylnego nawadniania, zgodnie ze standardowymi procedurami stosowanymi w celu opanowania hiperurykემii u pacjentów z ryzykiem wystąpienia zespołu rozpadu guza. U pacjentów z ryzykiem hiperurykემii należy rozważyć zastosowanie allopurynolu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Liczba pacjentów w wieku 65 lat lub starszych, leczonych nelarabiną w trakcie badań klinicznych, była niewystarczająca, aby określić czy u tych pacjentów reakcja na leczenie jest inna niż u młodszych pacjentów. Analiza danych wykazała, że częstość neurologicznych zdarzeń niepożądanych zwiększa się wraz z wiekiem pacjentów, zwłaszcza u osób w wieku 65 lat i powyżej.

Rakotwórczość i mutagenność

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nelarabiny. Jednakże wiadomo, że nelarabina ma działanie genotoksyczne w stosunku do komórek ssaków (patrz punkt 5.3).

Ostrzeżenie dotyczące zawartości sodu

Ten produkt leczniczy zawiera 1,725 mg/ml (75 mikromoli/ml) sodu. Należy o tym pamiętać w przypadku pacjentów stosujących dietę z kontrolą podaży sodu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

In vitro nelarabina i ara-G nie hamowały w istotnym stopniu aktywności głównych izoenzymów wątrobowego cytochromu P450 (CYP): CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 lub CYP3A4.

Nie zaleca się skojarzonego stosowania nelarabiny i inhibitorów deaminazy adenozy, takich jak pentostatyna. Skojarzone stosowanie tych leków może zmniejszyć skuteczność nelarabiny i(lub) zmienić profil działań niepożądanych każdej z tych substancji czynnych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Zarówno mężczyźni, jak i kobiety aktywne seksualnie powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia nelarabiną. Mężczyźni, których partnerki są w ciąży lub mogą zajść w ciążę, powinni stosować prezerwatywy w trakcie leczenia nelarabiną i przynajmniej przez trzy miesiące od zakończenia terapii.

Ciąża

Brak lub istnieją ograniczone dane dotyczące stosowania nelarabiny u kobiet w ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozmnażanie (patrz punkt 5.3). Ryzyko dla człowieka nie jest znane, jednakże stosowanie produktu w okresie ciąży może prowadzić do wystąpienia nieprawidłowości i wad rozwojowych u płodu.

Nelarabiny nie wolno stosować w okresie ciąży, jeśli nie jest to bezwzględnie konieczne. Jeżeli pacjentka zajdzie w ciążę w czasie leczenia nelarabiną, należy poinformować ją o ryzyku dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy nelarabina lub jej metabolity przenikają do mleka u ludzi. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodka/niemowlęcia. Należy przerwać karmienie piersią podczas stosowania leku Atriance.

Płodność

Wpływ nelarabiny na płodność u ludzi nie jest znany. Z uwagi na działanie farmakologiczne leku możliwe jest wystąpienie niepożądanego wpływu na płodność. Należy omówić z pacjentami zagadnienie planowania rodziny.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Atriance ma duży wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

U pacjentów leczonych nelarabiną istnieje ryzyko wystąpienia senności w trakcie leczenia i przez kilka dni po leczeniu. Należy ostrzec pacjentów o możliwości niekorzystnego wpływu senności na zdolność wykonywania czynności złożonych, takich jak prowadzenie pojazdów.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa w kluczowych badaniach klinicznych podczas stosowania zalecanych dawek nelarabiny u dorosłych (1500 mg/m²) i u dzieci (650 mg/m²) określono na podstawie danych uzyskanych odpowiednio od 103 dorosłych pacjentów i 84 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży. Najczęściej występujące zdarzenia niepożądane to: zmęczenie; zaburzenia żołądka i jelit; zaburzenia hematologiczne, zaburzenia układu oddechowego; zaburzenia układu nerwowego (senność, obwodowe zaburzenia neurologiczne [czuciowe i ruchowe], zawroty głowy, niedoczulica, parestezje, ból głowy) i gorączka. Neurotoksyczność jest toksycznością ograniczającą możliwą do zastosowania dawkę nelarabiny (patrz punkt 4.4).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Częstość występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Działania niepożądane	Dorośli (1500 mg/m²) N=103	Dzieci (650 mg/m²) N=84
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie (w tym, ale nie wyłącznie, posocznica, bakteriemia, zapalenie płuc, zakażenie grzybicze)	bardzo często: 40 (39%)	bardzo często: 13 (15%)
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		
Zespół rozpadu guza (patrz również dane z programu stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (ang. <i>compassionate use</i>) i badań nie kluczowych)	często: 1 (1%)	nie dotyczy
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Neutropenia z gorączką	bardzo często: 12 (12%)	często: 1 (1%)
Neutropenia	bardzo często: 83 (81%)	bardzo często: 79 (94%)
Leukopenia	często: 3 (3%)	bardzo często: 32 (38%)
Małopłytkowość	bardzo często: 89 (86%)	bardzo często: 74 (88%)
Niedokrwistość	bardzo często: 102 (99%)	bardzo często: 80 (95%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Hipoglikemia	nie dotyczy	często: 5 (6%)
Hipokalcemia	często: 3 (3%)	często: 7 (8%)
Hipomagnezemia	często: 4 (4%)	często: 5 (6%)
Hipokaliemia	często: 4 (4%)	bardzo często: 9 (11%)
Anoreksja	często: 9 (9%)	nie dotyczy
Zaburzenia psychiczne		
Stan dezorientacji	często: 8 (8%)	często: 2 (2%)

Zaburzenia układu nerwowego		
Napady drgawkowe (w tym drgawki, napady typu „grand mal”, stan padaczkowy)	często: 1 (1%)	często: 5 (6%)
Niepamięć	często: 3 (3%)	nie dotyczy
Senność	bardzo często: 24 (23%)	często: 6 (7%)
Obwodowe zaburzenia neurologiczne (czuciowe i ruchowe)	bardzo często: 22 (21%)	bardzo często: 10 (12%)
Niedoczulica	bardzo często: 18 (17%)	często: 5 (6%)
Parestezje	bardzo często: 15 (15%)	często: 3 (4%)
Ataksja	często: 9 (9%)	często: 2 (2%)
Zaburzenia równowagi	często: 2 (2%)	nie dotyczy
Drżenia	często: 5 (5%)	często: 3 (4%)
Zawroty głowy	bardzo często: 22 (21%)	nie dotyczy
Ból głowy	bardzo często: 15 (15%)	bardzo często: 14 (17%)
Zaburzenia smaku	często: 3 (3%)	nie dotyczy
Zaburzenia oczu		
Niewyraźne widzenie	często: 4 (4%)	nie dotyczy
Zaburzenia naczyniowe		
Niedociśnienie tętnicze	często: 8 (8%)	nie dotyczy
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Wysięk opłucnowy	często: 10 (10%)	nie dotyczy
Świszczący oddech	często: 5 (5%)	nie dotyczy
Duszność	bardzo często: 21 (20%)	nie dotyczy
Kaszel	bardzo często: 26 (25%)	nie dotyczy
Zaburzenia żołądka i jelit		
Biegunka	bardzo często: 23 (22%)	często: 2 (2%)
Zapalenie błon śluzowych jamy ustnej	często: 8 (8%)	często: 1 (1%)
Wymioty	bardzo często: 23 (22%)	często: 8 (10%)
Ból brzucha	często: 9 (9%)	nie dotyczy
Zaparcia	bardzo często: 22 (21%)	często: 1 (1%)
Nudności	bardzo często: 42 (41%)	często: 2 (2%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Hiperbilirubinemia	często: 3 (3%)	często: 8 (10%)
Zwiększenie aktywności aminotransferaz	nie dotyczy	bardzo często: 10 (12%)
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginowej	często: 6 (6%)	nie dotyczy

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Oslabienie siły mięśniowej	często: 8 (8%)	nie dotyczy
Ból mięśni	bardzo często: 13 (13%)	nie dotyczy
Bóle stawów	często: 9 (9%)	często: 1 (1%)
Ból pleców	często: 8 (8%)	nie dotyczy
Bóle kończyn	często: 7 (7%)	często: 2 (2%)
Rabdomioliza, zwiększona aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi (patrz dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu)	rzadko: nie dotyczy	rzadko: nie dotyczy
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		
Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	często: 2 (2%)	często: 5 (6%)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Obrzęki	bardzo często: 11 (11%)	nie dotyczy
Zaburzenia chodu	często: 6 (6%)	nie dotyczy
Obrzęki obwodowe	bardzo często: 15 (15%)	nie dotyczy
Gorączka	bardzo często: 24 (23%)	często: 2 (2%)
Ból	bardzo często: 11 (11%)	nie dotyczy
Zmęczenie	bardzo często: 51 (50%)	często: 1 (1%)
Oslabienie	bardzo często: 18 (17%)	często: 5 (6%)

Opis wybranych działań niepożądanych

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

W populacji dorosłych pacjentów zgłoszono dodatkowo jeden przypadek postępującej wielogniskowej leukoencefalopatii potwierdzonej w badaniu biopsyjnym.

U pacjentów leczonych nelarabiną zgłaszano przypadki zakażeń oportunistycznych, czasem zakończonych zgonem.

Zaburzenia układu nerwowego

Zgłaszano również przypadki związane z demielinizacją i wstępujące neuropatie obwodowe o przebiegu podobnym do zespołu Guillain-Barré.

U dwojga pacjentów z grupy dzieci i młodzieży nastąpił zgon z powodu neurologicznego zdarzenia niepożądanego.

Dane z badań NCI/programu stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (ang. compassionate use) i badań klinicznych I fazy

Oprócz reakcji niepożądanych stwierdzonych w kluczowych badaniach klinicznych istnieją również dane uzyskane od 875 pacjentów uczestniczących w badaniach NCI/programie stosowania leku w wyjątkowych przypadkach przed dopuszczeniem do obrotu (694 pacjentów) i badaniach klinicznych I fazy (181 pacjentów). Zaobserwowano następujące dodatkowe reakcje niepożądane:

Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)

Zespół rozpadu guza - 7 przypadków (patrz punkty 4.2 i 4.4)

Dane uzyskane po wprowadzeniu leku do obrotu

Rabdomiolizę i zwiększoną aktywność fosfokinazy kreatynowej we krwi zidentyfikowano w trakcie

stosowania nelarabiny po uzyskaniu pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Dane obejmują zarówno przypadki zgłoszone spontanicznie, jak i ciężkie zdarzenia niepożądane z toczących się badań klinicznych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Nie odnotowano żadnego przypadku przedawkowania.

W badaniach klinicznych stosowano nelarabinę w dawce do 75 mg/kg (około 2250 mg/m²) codziennie przez 5 dni u jednego pacjenta z grupy dzieci i młodzieży, w dawce do 60 mg/kg (około 2400 mg/m²) codziennie przez 5 dni u 5 dorosłych pacjentów i w dawce do 2900 mg/m² u kolejnych dwóch dorosłych pacjentów, w dniach 1., 3. i 5.

Objawy

Przedawkowanie nelarabiny może prawdopodobnie spowodować ciężką neurotoksyczność (w tym porażenie i śpiączkę), mielosupresję i potencjalnie może prowadzić do zgonu. Podczas stosowania dawki 2200 mg/m² podawanej w dniach 1., 3. i 5. co 21 dni, u 2 pacjentów wystąpiła istotna wstępująca neuropatia czuciowa 3. stopnia. W badaniu MRI u 2 pacjentów stwierdzono cechy procesu demielinizacji w obrębie rdzenia szyjnego.

Postępowanie

Nie jest znana odtrutka w przypadku przedawkowania nelarabiny. Należy zastosować leczenie podtrzymujące, zgodnie z zasadami dobrej praktyki klinicznej.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, antymetabolity, analogi puryn, kod ATC: L01B B 07

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozy (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. *In vitro*, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

Skuteczność kliniczna i wyniki badań

Badanie kliniczne z udziałem dorosłych pacjentów z nawrotowymi lub opornymi na leczenie T-ALL i T-LBL

W otwartym badaniu prowadzonym przez *Cancer and Leukemia Group B* i *Southwest Oncology Group* oceniano bezpieczeństwo stosowania oraz skuteczność nelarabiny u 39 dorosłych pacjentów z ostrą białaczką T-komórkową (T-ALL) lub chłoniakiem limfoblastycznym T-komórkowym (T-LBL). Dwudziestu ośmiu spośród 39 dorosłych pacjentów miało wznowę lub chorobę oporną na przynajmniej dwa stosowane wcześniej schematy leczenia i było w wieku od 16 do 65 lat (średnia wieku 34 lata). Nelarabinę w dawce 1500 mg/m²/dobę podawano dożylnie w ciągu dwóch godzin, w dniach 1., 3. i 5. 21-dniowego cyklu. U pięciu spośród 28 pacjentów (18 %) [95 %CI: 6 %-37 %] leczonych nelarabiną uzyskano całkowitą odpowiedź (liczba blastów w szpiku ≤ 5 %, brak innych objawów choroby i pełna odnowa hematologiczna we krwi obwodowej). Ogólna liczba pacjentów, u których uzyskano całkowitą odpowiedź z lub bez odnowy hematologicznej wynosiła 6 (21 %) [95 %CI: 8 %-41 %]. Czas do uzyskania całkowitej odpowiedzi w obu rodzajach klasyfikacji odpowiedzi wynosił od 2,9 do 11,7 tygodni. Czas trwania odpowiedzi (w obu rodzajach klasyfikacji odpowiedzi (n=5) wynosił od 15 do 195+ tygodni. Mediana całkowitego przeżycia wynosiła 20,6 tygodni [95 %CI: 10,4-36,4]. Przeżycie jednoroczne stwierdzono u 29 % pacjentów [95 %CI: 12 %-45 %].

Badanie kliniczne z udziałem dzieci i młodzieży z nawrotowymi lub opornymi na leczenie T-ALL i T-LBL

W otwartym, wielośrodkowym badaniu prowadzonym przez *Children Oncology Group*, nelarabinę podawano dożylnie w ciągu 1 godziny, przez 5 dni, 151 pacjentom w wieku ≤ 21 lat, spośród których u 149 rozpoznano wznowę lub oporną na dotychczasowe leczenie T-komórkową ostrą białaczkę limfoblastyczną (T-ALL) lub T-komórkowego chłoniaka limfoblastycznego (T-LBL). U osiemdziesięciu czterech (84) pacjentów, spośród których u 39 zastosowano wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia a u 31 zastosowano wcześniej jeden schemat leczenia indukcyjnego, stosowano nelarabinę w dawce 650 mg/m²/dobę, podawaną dożylnie w ciągu 1 godziny, przez 5 kolejnych dni, powtarzając leczenie co 21 dni.

Z 39 pacjentów, u których wcześniej zastosowano dwa lub więcej schematów leczenia indukcyjnego, u 5 (13 %) [95 % CI: 4 %-27 %] uzyskano całkowitą odpowiedź (liczba blastów w szpiku kostnym ≤ 5 %, bez innych objawów choroby i pełna odnowa hematologiczna we krwi obwodowej) a u 9 (23 %)[95 %CI:11 %-39 %] uzyskano całkowitą odpowiedź z lub bez pełnej odnowy hematologicznej. Czas trwania odpowiedzi w obu rodzajach klasyfikacji odpowiedzi wynosił od 4,7 do 36,4 tygodni, mediana całkowitego przeżycia wynosiła 13,1 tygodni [95 %CI:8,7-17,4] i przeżycie jednoroczne wynosiło 14 % [95 %CI: 3 %-26 %].

W sumie u trzynastu (42 %) spośród 31 pacjentów, u których wcześniej zastosowano jeden schemat leczenia indukcyjnego, uzyskano całkowitą odpowiedź. U dziewięciu spośród tych 31 pacjentów nie uzyskano odpowiedzi na zastosowane wcześniej leczenie indukcyjne (pacjenci z chorobą oporną na leczenie). U czterech (44 %) spośród 9 pacjentów z chorobą oporną na leczenie uzyskano całkowitą odpowiedź po zastosowaniu nelarabiny.

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą „dopuszczenia w wyjątkowych okolicznościach”. Oznacza to, że ze względu na rzadkie występowanie choroby nie było możliwe uzyskanie pełnej informacji dotyczącej tego produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona każdego roku przeglądu wszelkich nowych informacji i w razie konieczności nastąpi aktualizacja ChPL.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Nelarabina jest prolekiem dla analogu deoksyguanozyny ara-G. Nelarabina jest szybko demetylowana przez deaminazę adenozyne (ADA) do ara-G i następnie ulega wewnątrzkomórkowo fosforylacji

przez kinazę deoksyguanozynową i kinazę deoksycytydynową do swojego metabolitu 5'-monofosforanu. Metabolit monofosforanowy jest następnie przekształcany do aktywnego 5'-trójfosforanu, ara-GTP. Nagromadzenie ara-GTP w blastach białaczkowych pozwala na preferencyjne wbudowywanie ara-GTP do kwasu deoksyrybonukleinowego (DNA) i prowadzi do zahamowania syntezy DNA. To powoduje śmierć komórki. Inne mechanizmy mogą przyczyniać się do cytotoksycznego działania nelarabiny. *In vitro*, limfocyty T są bardziej wrażliwe niż limfocyty B na cytotoksyczne działanie nelarabiny.

Farmakokinetykę nelarabiny i ara-G u pacjentów w wieku poniżej 18 lat i u pacjentów dorosłych z białaczką lub chłoniakiem opornymi na leczenie oceniano w analizie typu cross-study z użyciem danych z czterech badań I fazy.

Wchłanianie

Dorośli

Maksymalne stężenie osoczkowe ara-G C_{max} zazwyczaj występowało pod koniec wlewu nelarabiny i ogólnie było większe niż C_{max} nelarabiny, co wskazywałoby na szybką i znaczną konwersję nelarabiny do ara-G. Po infuzji nelarabiny u dorosłych w dawce 1500 mg/m² w ciągu 2 godzin, średnie (%CV) osoczkowe wartości C_{max} i AUC_{inf} nelarabiny wynosiły odpowiednio 13,9 μM (81 %) i 13,5 μM.h (56 %). Średnie osoczkowe wartości C_{max} i AUC_{inf} dla ara-G wynosiły odpowiednio 115 μM (16 %) i 571 μM.h (30 %).

Maksymalne stężenie wewnątrzkomórkowe C_{max} ara-GTP występowało w ciągu od 3 do 25 godzin w dniu 1. Średnie wartości (%CV) wewnątrzkomórkowego C_{max} i AUC ara-GTP wynosiły 95,6 μM (139 %) i 2214 μM.h (263 %) podczas stosowania tej dawki.

Dzieci i młodzież

Po infuzji nelarabiny w dawce 400 lub 650 mg/m² w ciągu 1 godziny u 6 pacjentów z grupy dzieci i młodzieży, średnie (%CV) osoczkowe wartości C_{max} i AUC_{inf} nelarabiny, skorygowane dla dawki 650 mg/m², wynosiły odpowiednio 45,0 μM (40%) i 38,0 μM.h (39%). Średnie osoczkowe wartości C_{max} i AUC_{inf} dla ara-G wynosiły odpowiednio 60,1 μM (17%) i 212 μM.h (18%).

Dystrybucja

Nelarabina i ara-G są w istotnym stopniu rozmieszczane w całym organizmie, co stwierdzono na podstawie analizy danych farmakokinetycznych uzyskanych z badań I fazy, w których stosowano nelarabinę w dawkach od 104 do 2900 mg/m². Średnie (%CV) wartości V_{SS} nelarabiny wynosiły odpowiednio 115 l/m² (159 %) i 89,4 l/m² (278 %) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży. Średnie (%CV) wartości V_{SS}/F ara-G wynosiły odpowiednio 44,8 l/m² (32 %) i 32,1 l/m² (25 %) u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży.

Nelarabina i ara-G nie wiążą się w istotnym stopniu z ludzkimi białkami osoczkowymi (mniej niż 25 %) *in vitro*, a wiązanie to jest niezależne od stężenia nelarabiny i ara-G w zakresie do 600 μM.

Nie obserwowano kumulacji nelarabiny i ara-G w osoczu po podaniu nelarabiny, zarówno podczas stosowania codziennie, jak i w dniach 1., 3., 5.

Wewnątrzkomórkowe stężenia ara-GTP w białaczkowych blastach były oznaczalne w ciągu długiego czasu po podaniu nelarabiny. Po wielokrotnym podaniu nelarabiny dochodziło do kumulacji wewnątrzkomórkowego ara-GTP. Podczas podawania leku w dniach 1., 3. i 5. wartości C_{max} i $AUC_{(0-)}$ w dniu 3. były odpowiednio większe o około 50 % i 30 % w porównaniu do wartości C_{max} i $AUC_{(0-1)}$ w dniu 1.

Metabolizm

Główną drogą metabolizowania nelarabiny jest O-demetylacja przez deaminazę adenozyne do ara-G, która ulega hydrolizie do guaniny. Ponadto część nelarabiny podlega hydrolizie, w wyniku czego

powstaje metyloguanina, która podlega O-demetylacji do guaniny. Guanina ulega N-deaminacji, w wyniku czego powstaje ksantyna, która następnie utlenia się do kwasu moczowego.

Eliminacja

Nelarabina i ara-G są szybko eliminowane z osocza, okres półtrwania wynosi odpowiednio około 30 minut i 3 godzin. Takie wyniki uzyskano u pacjentów z białaczką lub chłoniakiem opornymi na leczenie, u których stosowano dawkę nelarabiny 1500 mg/m² (dorośli) lub 650 mg/m² (dzieci i młodzież).

Dane farmakokinetyczne zebrane z badań I fazy dla dawek nelarabiny od 104 do 2900 mg/m² wykazały, że średnie (%CV) wartości klirensu (Cl) nelarabiny w dniu 1. wynoszą 138 l/h/m² (104 %) i 125 l/h/m² (214 %) odpowiednio u dorosłych oraz u dzieci i młodzieży (n=65 dorośli, n=21 dzieci i młodzież). Klirens ara-G (Cl/F) w dniu 1. jest porównywalny dla obu tych grup [9,5 l/h/m² (35%) u pacjentów dorosłych oraz 10,8 l/h/m² (36 %) u dzieci i młodzieży].

Nelarabina i ara-G są częściowo wydalane przez nerki. U 28 dorosłych pacjentów, 24 godziny po infuzji nelarabiny w dniu 1. średnie wydalanie nerkowe nelarabiny i ara-G wynosiło odpowiednio 5,3 % i 23,2 % podanej dawki. Klirens nerkowy u 21 dorosłych pacjentów wynosił średnio 9,0 l/h/m² (151 %) dla nelarabiny i 2,6 l/h/m² (83 %) dla ara-G.

Ponieważ czas utrzymywania się wewnątrzkomórkowego ara-GTP jest przedłużony, nie jest możliwe określenie jego końcowego okresu półtrwania.

Dzieci i młodzież

Dostępne są ograniczone dane z zakresu farmakologii klinicznej dotyczące pacjentów w wieku poniżej 4 lat.

Dane farmakokinetyczne zebrane z badań I fazy dla dawek nelarabiny od 104 do 2900 mg/m² wykazały, że wartości klirensu (Cl) i V_{ss} dla nelarabiny i ara-G są porównywalne w obu grupach. Dalsze informacje dotyczące farmakokinetyki nelarabiny i ara-G w populacji dzieci i młodzieży zostały przedstawione w innych podpunktach.

Płeć

Płeć nie ma wpływu na farmakokinetykę nelarabiny i ara-G w osoczu. Wewnątrzkomórkowe wartości C_{max} i AUC_(0-t) ara-G były średnio 2 do 3 razy większe u dorosłych kobiet niż u dorosłych mężczyzn, podczas stosowania takich samych dawek.

Rasa

Nie badano wpływu rasy na farmakokinetykę nelarabiny i ara-G. W analizie typu cross-study danych farmakokinetycznych/farmakodynamicznych, nie stwierdzono wpływu rasy na farmakokinetykę nelarabiny, ara-G i wewnątrzkomórkowego ara-GTP.

Zaburzenia czynności nerek

Nie badano farmakokinetyki nelarabiny i ara-G u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek ani u pacjentów poddawanych hemodializie. Nelarabina jest wydalana przez nerki w niewielkim stopniu (5 do 10 % podanej dawki). Ara-G wydalana jest przez nerki w większym stopniu (20 do 30 % podanej dawki nelarabiny). W czasie badań klinicznych dorośli i dzieci zostali zaliczeni do następujących trzech grup: z prawidłową czynnością nerek Cl_{cr} powyżej 80 ml/min (n = 56), z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek Cl_{cr} od 50 do 80 ml/min (n = 12) i z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek Cl_{cr} poniżej 50 ml/min (n = 2). Średni klirens (Cl/F) ara-G był o około 7 % mniejszy u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek, niż u pacjentów z prawidłową czynnością nerek (patrz punkt 4.2). Brak dostępnych danych umożliwiających przedstawienie zaleceń

dotyczących dawkowania u pacjentów z Cl_{cr} poniżej 50 ml/min.

Pacjenci w podeszłym wieku

Wiek nie wpływa na farmakokinetykę nelarabiny oraz ara-G. Pogorszenie czynności nerek, które występuje częściej u pacjentów w podeszłym wieku, może zmniejszać klirens ara-G (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działania niepożądane, których nie obserwowano w badaniach klinicznych, a które występowały u zwierząt po narażeniu podobnym do występującego w warunkach klinicznych i które mogą mieć znaczenie w praktyce klinicznej, były następujące: wywołane przez nelarabinę zmiany histopatologiczne w ośrodkowym układzie nerwowym (istota biała - wakuolizacja i zmiany degeneracyjne w mózgu, w mózdzku i w rdzeniu kręgowym) u małp po codziennym leczeniu nelarabiną przez 23 kolejne dni, w dawkach mniejszych niż stosowane u ludzi. Nelarabina wykazuje *in vitro* cytotoksyczność w stosunku do monocytów i makrofagów.

Rakotwórczość

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości nelarabiny.

Mutagenność

Nelarabina ma działanie mutagenne w stosunku do mysich komórek chłoniaka L5178Y/TK, zarówno po zastosowaniu aktywacji metabolicznej, jak i bez niej.

Toksyczność reprodukcyjna

W porównaniu do grupy kontrolnej nelarabina podawana w okresie organogenezy w dawkach około 24 % dawki stosowanej u dorosłych pacjentów w przeliczeniu na mg/m^2 powodowała u królików zwiększenie częstości wad rozwojowych, nieprawidłowości i zmian u płodu. Rozszczep podniebienia stwierdzono u królików otrzymujących dawkę około 2 razy większą niż stosowana u dorosłych pacjentów, brak kciuków stwierdzono u królików otrzymujących dawkę około 79 % dawki stosowanej u dorosłych pacjentów, natomiast brak pęcherzyka żółciowego, dodatkowe płaty płuc, zrośnięte lub dodatkowe segmenty mostka płodowego oraz opóźnienie kostnienia stwierdzano w przypadku wszystkich dawek. Przyrost masy ciała matki i masa płodu były zmniejszone u królików otrzymujących dawkę około 2 razy większą niż dawka stosowana u dorosłych pacjentów.

Płodność

Nie przeprowadzono badań na zwierzętach dotyczących wpływu nelarabiny na płodność. Jednakże nie stwierdzono niepożądanych działań na jądra lub jajniki u małp otrzymujących nelarabinę dożylnie przez 30 kolejnych dni w dawkach do około 32 % dawki stosowanej u dorosłych w przeliczeniu na mg/m^2 .

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sodu chlorek

Woda do wstrzykiwań

Kwas solny (do ustalenia pH)

Sodu wodorotlenek (do ustalenia pH)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Po otwarciu fiolki produkt Atriance jest stabilny do 8 godzin w temperaturze do 30°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Warunki przechowywania produktu leczniczego po pierwszym otwarciu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka z bezbarwnego szkła (typu I) z korkiem z gumy bromobutyłowej, z aluminiowym uszczelnieniem z czerwoną nakładką typu snap-off.

Każda fiolka zawiera 50 ml roztworu. Produkt Atriance jest dostępny w opakowaniach zawierających 1 fiolkę lub 6 fiolek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Należy stosować odpowiednie procedury dotyczące właściwego postępowania z cytotoksycznymi przeciwnowotworowymi produktami leczniczymi i usuwania ich pozostałości, w szczególności:

- Personel powinien być przeszkolony w zakresie postępowania z produktem leczniczym i jego przenoszenia.
- Kobiety w ciąży powinny być wyłączone z pracy z tym produktem leczniczym.
- Personel pracujący z tym produktem leczniczym podczas jego przygotowywania/przenoszenia powinien być ubrany w odpowiednie ubranie ochronne, w tym maskę, okulary ochronne i rękawiczki.
- Wszystkie przedmioty do podawania lub czyszczenia, w tym rękawiczki, powinny być umieszczone w torbach do śmieci wysokiego ryzyka, do spalania w wysokich temperaturach. Wszelkie płynne odpady powstałe w trakcie sporządzania roztworu do infuzji zawierającego nelarabinę można spłukać dużą ilością wody.
- W razie przypadkowego kontaktu leku ze skórą lub oczami należy natychmiast zastosować płukanie obfitą ilością wody.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Novartis Europharm Limited
Vista Building
Elm Park, Merrion Road
Dublin 4
Irlandia

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/07/403/001-002

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
/ DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 sierpnia 2007 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 czerwca 2017 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

02/2020

Szczegółowa informacja o tym produkcie leczniczym jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.