

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Atriance 5 mg/ml oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml vloeistof bevat 5 mg nelarabine.

Elke injectieflacon bevat 250 mg nelarabine.

Hulpstof met bekend effect

Elke ml vloeistof bevat 1,770 mg (77 micromol) natrium.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor intraveneuze infusie.

Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Nelarabine is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) en T-cel lymfoblastisch lymfoom (T-LBL) bij wie de behandeling niet is aangeslagen of die een terugval hebben na een voorafgaande behandeling met ten minste twee chemotherapiekuren.

Vanwege de kleine patiëntenpopulaties bij deze ziekte is de informatie om deze indicaties te ondersteunen gebaseerd op beperkte gegevens.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Nelarabine mag alleen worden toegediend onder begeleiding van een arts die ervaring heeft met het gebruik van cytotoxische middelen.

Dosering

Het bloedbeeld moet regelmatig worden gecontroleerd door middel van complete tellingen van bloedcellen inclusief bloedplaatjes (zie rubrieken 4.4 en 4.8).

Volwassenen en adolescenten (van 16 jaar en ouder)

De aanbevolen dosering nelarabine voor volwassenen en adolescenten van 16 jaar en ouder is 1.500 mg/m² gedurende twee uur intraveneus toegediend op dagen 1, 3 en 5. Dit dient elke 21 dagen herhaald te worden.

Kinderen en adolescenten (van 21 jaar en jonger)

De aanbevolen dosering nelarabine voor kinderen en adolescenten (van 21 jaar en jonger) is 650 mg/m² gedurende een uur dagelijks intraveneus toegediend op vijf opeenvolgende dagen. Dit dient elke 21 dagen herhaald te worden.

In klinische studies zijn de doseringen van 650 mg/m² en 1.500 mg/m² beide gebruikt bij patiënten in de leeftijdscategorie van 16 tot 21 jaar. Werkzaamheid en veiligheid waren identiek bij beide doseringsschema's. De voorschrijvend arts dient af te wegen welk doseringsschema het best geschikt is bij het behandelen van patiënten in deze leeftijdscategorie.

Er zijn beperkte klinisch-farmacologische gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 4 jaar oud (zie rubriek 5.2).

Dosisaanpassing

De toediening van nelarabine moet worden gestaakt bij de eerste tekenen van een neurologische afwijking vermeld in de Common Terminology Criteria Adverse Event (NCI CTCAE) van het National Cancer Institute van een klasse 2 of hoger. Het is mogelijk een volgende dosering uit te stellen bij andere vormen van toxiciteit, inclusief hematologische toxiciteit.

Speciale patiëntengroepen

Ouderen

Er zijn onvoldoende aantallen patiënten met een leeftijd vanaf 65 jaar behandeld met nelarabine om te kunnen bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Nelarabine is niet onderzocht bij personen met een verminderde nierfunctie. Nelarabine en 9-β-D-arabinofuranosylguanine (ara-G) worden gedeeltelijk via de nieren uitgescheiden (zie rubriek 5.2 — Verminderde nierfunctie). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar om een aanbeveling voor een dosisaanpassing te onderbouwen bij patiënten met een creatinineklaring Cl_{cr} in de nier van minder dan 50 ml/min. Patiënten met een nierinsufficiëntie dienen nauwgezet gecontroleerd te worden op toxiciteiten als ze met nelarabine worden behandeld.

Verminderde leverfunctie

Nelarabine is niet onderzocht bij patiënten met een afgenomen leverfunctie. De behandeling van deze patiënten dient met voorzichtigheid te gebeuren.

Wijze van toediening

Nelarabine is uitsluitend voor intraveneus gebruik en mag niet verdund worden voor toediening. De juiste dosis nelarabine moet worden overgebracht in polyvinylchloride (PVC) of ethylvinylacetaat (EVA) infuuszakken of glazen flacons en moet intraveneus worden toegediend via een twee uur durend infuus bij volwassen patiënten of via een één uur durend infuus bij pediatrische patiënten.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

NEUROLOGISCHE BIJWERKINGEN

Er zijn ernstige neurologische bijwerkingen gemeld bij het gebruik van nelarabine. Deze bijwerkingen omvatten een veranderde psychische toestand, waaronder ernstige somnolentie, verwardheid en coma, effecten op het centrale zenuwstelsel, waaronder convulsies, ataxie en status epilepticus, en perifere neuropathie, waaronder hypo-esthesie variërend van een doof gevoel en paresthesieën tot motorische zwakte en paralyse. Er zijn ook meldingen gedaan van bijwerkingen geassocieerd met demyelinisatie en oplopende perifere neuropathieën met kenmerken die lijken op het Guillain-Barré-syndroom (zie rubriek 4.8).

Neurotoxiciteit is voor nelarabine de dosisbeperkende toxiciteit. Na het staken van de behandeling met nelarabine is niet in alle gevallen een volledig herstel opgetreden. Vandaar dat nauwkeurige controle op neurologische effecten sterk wordt aanbevolen, en dat het gebruik van nelarabine gestaakt dient te worden bij de eerste tekenen van neurologische afwijkingen die vallen in de NCI CTCAE, klasse 2 of hoger.

Patiënten die eerder behandeld zijn of momenteel behandeld worden met intrathecale chemotherapie of die eerder craniospinale bestraling hebben ondergaan, kunnen een verhoogd risico hebben op neurologische bijwerkingen (zie rubriek 4.2 - Dosisaanpassing). Vandaar dat gelijktijdige intrathecale therapie en/of craniospinale bestraling niet wordt aangeraden.

Vaccinatie met gebruik van een vaccin met levende organismen heeft de potentie om een infectie te veroorzaken bij immunogecompromitteerde gastheren. Vandaar dat vaccinatie met vaccins met levende organismen niet wordt aanbevolen.

Leukopenie, trombocytopenie, anemie en neutropenie (waaronder febriele neutropenie) zijn in verband gebracht met de behandeling met nelarabine. Het bloedbeeld dient regelmatig te worden gecontroleerd door complete tellingen van bloedcellen inclusief bloedplaatjes (zie rubrieken 4.2 en 4.8).

Bij patiënten die nelarabine krijgen wordt aanbevolen intraveneuze hydratatie toe te dienen volgens de standaardbehandeling voor hyperurikemie bij patiënten, die een risico hebben op een tumorlyssyndroom. Bij patiënten met een risico op hyperurikemie dient het gebruik van allopurinol te worden overwogen.

Ouderen

Klinische studies met nelarabine bevatten niet voldoende aantallen patiënten van 65 jaar en ouder om te kunnen bepalen of zij anders reageren dan jongere patiënten. In een verklarende analyse leek een hogere leeftijd, in het bijzonder een leeftijd van 65 jaar en ouder, samen te gaan met toegenomen incidentie van neurologische bijwerkingen.

Carcinogeniciteit en mutageniciteit

Er is met nelarabine geen carcinogeniciteitstest uitgevoerd. Van nelarabine is echter bekend dat het genotoxisch is voor cellen van zoogdieren (zie rubriek 5.3).

Waarschuwing met betrekking tot natrium

Dit geneesmiddel bevat 88,51 mg (3,85 mmol) natrium per injectieflacon (50 ml), overeenkomend met 4,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname van 2 g voor een volwassene.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Nelarabine en ara-G remmen de activiteit van de belangrijkste hepatische cytochroom P450 (CYP) enzymen CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 of CYP3A4 *in vitro* niet significant.

Gelijktijdige toediening van nelarabine in combinatie met adenosine-deaminaseremmers zoals pentostatine wordt niet aanbevolen. Gelijktijdige toediening kan de werkzaamheid van nelarabine verminderen en/of het bijwerkingenprofiel van een van beide actieve stoffen veranderen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Zowel sexueel actieve mannen als sexueel actieve vrouwen dienen een effectieve anticonceptiemethode te gebruiken tijdens de behandeling met nelarabine. Mannen met partners die zwanger zijn of zwanger kunnen worden, moeten een condoom gebruiken tijdens de behandeling met nelarabine tot ten minste drie maanden na het staken van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van nelarabine bij zwangere vrouwen.

Uit dierproeven is gebleken dat bij dieren reproductietoxiciteit optreedt (zie rubriek 5.3). Het potentieel risico voor de mens is onbekend, maar blootstelling tijdens de zwangerschap zal waarschijnlijk geboortefwijkingen en misvormingen bij de foetus veroorzaken.

Nelarabine dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij strikt noodzakelijk. Indien een patiënte zwanger wordt tijdens de behandeling met nelarabine, dient zij geïnformeerd te worden over de mogelijke gevaren voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of nelarabine/metabolieten in de moedermelk worden uitgescheiden. De uitscheiding van nelarabine in de moedermelk is niet aangetoond bij dieren. Risico voor pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Het geven van borstvoeding tijdens behandeling met Atriance moet worden gestaakt.

Vruchtbaarheid

Het effect van nelarabine op de menselijke vruchtbaarheid is onbekend. Gezien het farmacologische werkingsmechanisme van de stof zijn bijwerkingen die de vruchtbaarheid beïnvloeden mogelijk. Indien van toepassing dient het plannen van een zwangerschap met de patiënten besproken te worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Atriance heeft grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te kunnen bedienen.

Patiënten die met nelarabine behandeld worden hebben een mogelijk risico om tijdens en tot enkele dagen na de behandeling aan somnolentie te lijden. Patiënten dienen gewaarschuwd te worden dat somnolentie het uitvoeren van taken die een vaardigheid vergen, zoals autorijden, kan beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel uit pivotale klinische studies met de aanbevolen doseringen nelarabine bij volwassenen (1.500 mg/m²) en kinderen (650 mg/m²) is gebaseerd op gegevens van respectievelijk 103 volwassen en 84 pediatrische patiënten. De meest voorkomende bijwerkingen waren vermoeidheid, maagdarfstelselaandoeningen, hematologische afwijkingen, aandoeningen van het

ademhalingsstelsel, zenuwstelselaandoeningen (somnolentie, perifere neurologische aandoeningen [sensorisch en motorisch], duizeligheid, hypo-esthesie, paresthesie, hoofdpijn) en pyrexie. Neurotoxiciteit is bij de nelarabinebehandeling de dosisbeperkende toxiciteit (zie rubriek 4.4).

Tabel met de lijst van bijwerkingen

De volgende afspraken zijn gebruikt voor de klassificatie van de frequentie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100 - < 1/10$), soms ($\geq 1/1.000 - < 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 - < 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen	Volwassenen (1.500 mg/m²) N=103	Kinderen (650 mg/m²) N=84
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Infectie (inclusief, maar niet gelimiteerd tot: sepsis, bacteriëmie, pneumonie, schimmelinfectie)	Zeer vaak: 40 (39%)	Zeer vaak: 13 (15%)
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)		
Tumorlyssyndroom (zie ook de gegevens uit het compassionate use programma en niet-pivotal studies)	Vaak: 1 (1%)	NVT
Bloed- en lymfestselselaandoeningen		
Febriële neutropenie	Zeer vaak: 12 (12%)	Vaak: 1 (1%)
Neutropenie	Zeer vaak: 83 (81%)	Zeer vaak: 79 (94%)
Leukopenie	Vaak: 3 (3%)	Zeer vaak: 32 (38%)
Thrombocytopenie	Zeer vaak: 89 (86%)	Zeer vaak: 74 (88%)
Anemie	Zeer vaak: 102 (99%)	Zeer vaak: 80 (95%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Hypoglykemie	NVT	Vaak: 5 (6%)
Hypocalciëmie	Vaak: 3 (3%)	Vaak: 7 (8%)
Hypomagnesiëmie	Vaak: 4 (4%)	Vaak: 5 (6%)
Hypokaliëmie	Vaak: 4 (4%)	Zeer vaak: 9 (11%)
Anorexie	Vaak: 9 (9%)	NVT
Psychische stoornissen		
Verwarde toestand	Vaak: 8 (8%)	Vaak: 2 (2%)

Zenuwstelselaandoeningen		
Insulten (waaronder convulsies, grand mal convulsies, status epilepticus)	Vaak: 1 (1%)	Vaak: 5 (6%)
Amnesie	Vaak: 3 (3%)	NVT
Somnolentie	Zeer vaak: 24 (23%)	Vaak: 6 (7%)
Perifere neurologische afwijkingen (sensorische en motorische)	Zeer vaak: 22 (21%)	Zeer vaak: 10 (12%)
Hypo-esthesie	Zeer vaak: 18 (17%)	Vaak: 5 (6%)
Paresthesie	Zeer vaak: 15 (15%)	Vaak: 3 (4%)
Ataxie	Vaak: 9 (9%)	Vaak: 2 (2%)
Evenwichtsstoornis	Vaak: 2 (2%)	NVT
Tremor	Vaak: 5 (5%)	Vaak: 3 (4%)
Duizeligheid	Zeer vaak: 22 (21%)	NVT
Hoofdpijn	Zeer vaak: 15 (15%)	Zeer vaak: 14 (17%)
Dysgeusie	Vaak: 3 (3%)	NVT
Oogaandoeningen		
Wazig zien	Vaak: 4 (4%)	NVT
Bloedvataandoeningen		
Hypotensie	Vaak: 8 (8%)	NVT
Ade mhalingsstelsel, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Pleurale effusie	Vaak: 10 (10%)	NVT
Piepen	Vaak: 5 (5%)	NVT
Dyspnoea	Zeer vaak: 21 (20%)	NVT
Hoesten	Zeer vaak: 26 (25%)	NVT
Maagdarms telselaandoeningen		
Diarree	Zeer vaak: 23 (22%)	Vaak: 2 (2%)
Stomatitis	Vaak: 8 (8%)	Vaak: 1 (1%)
Braken	Zeer vaak: 23 (22%)	Vaak: 8 (10%)
Abdominale pijn	Vaak: 9 (9%)	NVT
Constipatie	Zeer vaak: 22 (21%)	Vaak: 1 (1%)
Nausea	Zeer vaak: 42 (41%)	Vaak: 2 (2%)
Immuunsysteemaandoeningen		
Hyperbilirubinemie	Vaak: 3 (3%)	Vaak: 8 (10%)
Transaminasen verhoogd	NVT	Zeer vaak: 10 (12%)
Aspartaataminotransferase verhoogd	Vaak: 6 (6%)	NVT
Skeletspierstelsel- en bindweefsel aandoeningen		
Spierzwakte	Vaak: 8 (8%)	NVT
Myalgie	Zeer vaak: 13 (13%)	NVT
Artralgie	Vaak: 9 (9%)	Vaak: 1 (1%)
Rugpijn	Vaak: 8 (8%)	NVT
Pijn in extremiteiten (ledematen)	Vaak: 7 (7%)	Vaak: 2 (2%)
Rabdomyolyse, toegenomen bloedcreatinefosfokinase (zie "postmarketinggegevens")	Zelden: nvt	Zelden: nvt

Nier- en urine wegaandoeningen		
Bloedcreatinine verhoogd	Vaak: 2 (2%)	Vaak: 5 (6%)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Oedeem	Zeer vaak: 11 (11%)	NVT
Loop abnormaal	Vaak: 6 (6%)	NVT
Perifeer oedeem	Zeer vaak: 15 (15%)	NVT
Pyrexie	Zeer vaak: 24 (23%)	Vaak: 2 (2%)
Pijn	Zeer vaak: 11 (11%)	NVT
Vermoeidheid	Zeer vaak: 51 (50%)	Vaak: 1 (1%)
Asthenie	Zeer vaak: 18 (17%)	Vaak: 5 (6%)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen:

Infecties en parasitaire aandoeningen

Er was één enkele additionele melding van een via biopsie bevestigde progressieve multifocale leuko-encefalopathie in de volwassen populatie.

Er zijn soms fatale opportunistische infecties bij patiënten die nelarabinetherapie kregen gerapporteerd.

Zenuwstelselaandoeningen

Er zijn ook meldingen gedaan van bijwerkingen geassocieerd met demyelinisatie en oplopende perifere neuropathieën die in voorkomen vergelijkbaar zijn met het Guillain-Barré-syndroom.

Twee pediatrie patiënten ontwikkelden fatale neurologische bijwerkingen.

Gegevens uit NCI studies/compassionate use programma en fase I studies

Naast de bijwerkingen die in de pivotale klinische studies zijn waargenomen, zijn er ook gegevens over 875 patiënten uit studies/compassionate use programma (694 patiënten) en fase I studies (181 patiënten) met nelarabine van het National Cancer Institute. De volgende additionele bijwerkingen zijn waargenomen:

Benigne en maligne neoplasma (inclusief cystes en poliepen)

Tumorlyssyndroom – 7 gevallen (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Postmarketinggegevens

Rabdomyolyse en verhoogd bloedcreatinefosfokinase zijn gemeld tijdens het gebruik van nelarabine na registratie. Dit omvat zowel spontane meldingen als ernstige bijwerkingen uit lopende studies.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd.

Nelarabine is in klinische studies toegediend in een dosering van maximaal 75 mg/kg (ongeveer 2.250 mg/m²) dagelijks gedurende vijf dagen aan een pediatrie patiënt, en van maximaal 60 mg/kg (ongeveer 2.400 mg/m²) dagelijks gedurende vijf dagen aan vijf volwassen patiënten en maximaal 2.900 mg/m² bij nog twee volwassenen op dagen 1, 3 en 5).

Symptomen en tekenen

Het is waarschijnlijk dat een nelarabine overdosering zal resulteren in ernstige neurotoxiciteit (mogelijk met paralyse, coma), myelosuppressie en mogelijk overlijden. Bij een dosering van 2.200 mg/m² toegediend op dagen 1, 3 en 5 (in een kuur van 21 dagen), ontwikkelden twee patiënten een significant toenemende, sensorische neuropathie (klasse 3). Evaluaties van MRI-scans van deze twee patiënten wezen op een demyelinatieproces van de cervicale wervelkolom.

Behandeling

Er is geen tegengif bekend tegen een nelarabine overdosering. Volgens Good Clinical Practice dient er ondersteunende zorg geboden te worden.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, antimetaboliëten, purine-analogen, ATC-code: L01B B 07

Nelarabine is een prodrug van de deoxyguanosine-analoog ara-G. Nelarabine wordt snel gedemethyleerd door adenosine-deaminase (ADA) tot ara-G en vervolgens intracellulair gefosforyleerd door deoxyguanosinekinase en deoxycytidinekinase tot zijn 5'-monofosfaat metaboliet. De monofosfaatmetaboliet wordt vervolgens geconverteerd tot de actieve 5'-trifosfaatvorm, ara-GTP. Door accumulatie van ara-GTP in leukemische blasten wordt ara-GTP in het deoxyribonucleïdezuur (DNA) ingebouwd, waardoor de DNA-synthese wordt geremd. Dit heeft celdood als resultaat. Andere mechanismes kunnen bijdragen aan de cytotoxische effecten van nelarabine. *In vitro* zijn T-cellen gevoeliger dan B-cellen voor de cytotoxische effecten van nelarabine.

Klinische werkzaamheid en gegevens

Klinische studie bij volwassenen met recidiverend of refractair T-ALL en T-LBL

In een open-label studie, uitgevoerd door de Cancer and Leukaemia Group en de Southwest Oncology Group, werden de veiligheid en de werkzaamheid van nelarabine geëvalueerd bij 39 volwassenen met T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) of lymfoblastisch lymfoom (T-LBL). Bij 28 van de 39 volwassen personen uit deze groep, in leeftijd variërend van 16 tot 65 jaar (gemiddeld 34 jaar oud), was de ziekte teruggekeerd of had de ziekte niet op ten minste twee eerdere inductiebehandelingen gereageerd. Nelarabine werd in een dosering van 1.500 mg/m²/dag gedurende twee uur intraveneus toegediend op dagen 1, 3 en 5 in een kuur van 21 dagen. Vijf van de 28 patiënten (18%) [95% BI: 6-37%] behandeld met nelarabine bereikte een complete respons (beenmergblastentellingen ≤ 5%, geen ander bewijs van een ziekte, en volledig herstel van tellingen van perifere bloedcellen). In totaal bereikten zes patiënten (21%) [95% BI: 8-41%] een complete response met of zonder hematologisch herstel. De tijd tot complete respons (in beide complete classificaties) varieerde van 2,9 tot 11,7 weken. De duur van de complete respons (in beide complete classificaties (n=5) varieerde van 15 en 195+ weken. De mediane algehele overleving bedroeg 20,6 weken [95% BI: 10,4–36,4%]. De overleving na één jaar bedroeg 29% [95% BI 12-45%].

Pediatrie klinische studie in recidiverend of refractair T-ALL en T-LBL

In een open-label, multicenter studie uitgevoerd door de Childrens Oncology Group (COG) werd nelarabine gedurende één uur intraveneus toegediend op vijf opeenvolgende dagen aan 151 patiënten van 21 jaar en jonger van wie er 149 leden aan een recidief of een ongevoelige T-cel acute lymfoblastische leukemie (T-ALL) of T-cel lymfoblastisch lymfoom (T-LBL). Vierentachtig (84) patiënten, van wie er 39 twee of meer eerdere inductiebehandelingen hadden ondergaan en van wie er 31 één eerdere inductiebehandeling hadden ondergaan, werden behandeld met 650 mg/m²/dag nelarabine dagelijks intraveneus toegediend gedurende 1 uur op vijf opeenvolgende dagen. Deze

behandeling werd elke 21 dagen herhaald.

Van de 39 patiënten die twee of meer eerdere inductiebehandelingen hadden ondergaan bereikten er vijf (13%) [95% BI: 4-27%] een complete respons (beenmergblastentellingen $\leq 5\%$, geen ander bewijs van ziekte, en volledig herstel van tellingen van perifere bloedcellen) en 9 (23%) [95% BI: 11-39%] bereikten er een complete respons met of zonder volledig hematologisch herstel. De duur van de respons in beide classificaties varieerde van 4,7 tot 36,4 weken en de mediane algehele overleving was 13,1 weken [95% BI: 8,7-17,4%] en overleving na één jaar bedroeg 14% [95% BI: 3-26%].

Dertien (42%) van de 31 patiënten behandeld met één eerdere inductiebehandeling bereikten een algehele complete respons. Negen van deze 31 patiënten vertoonden geen reactie op eerdere inductie (patiënten die ongevoelig waren). Vier (44%) van de negen patiënten die ongevoelig waren, vertoonden een complete respons op nelarabine.

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder 'uitzonderlijke voorwaarden'. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en deze SmPC zal zo nodig aangepast worden met de beschikbare informatie van het referentiegeneesmiddel.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Nelarabine is een prodrug van de deoxyguanosine-analoog ara-G. Nelarabine wordt snel gedomethyleerd door adenosine-deaminase (ADA) tot ara-G en vervolgens intracellulair gefosforyleerd door deoxyguanosinekinase en deoxycytidinekinase tot zijn 5'-monofosfaat metaboliet. De monofosfaatmetaboliet wordt vervolgens geconverteerd tot de actieve 5'-trifosfaatvorm, ara-GTP. Door accumulatie van ara-GTP in leukemische blasten wordt ara-GTP in het deoxyribonucleïdezuur (DNA) ingebouwd, waardoor de DNA-synthese wordt geremd. Dit heeft celdood als resultaat. Andere mechanismes kunnen bijdragen aan de cytotoxische effecten van nelarabine. *In vitro* zijn T-cellen gevoeliger dan B-cellen voor de cytotoxische effecten van nelarabine.

In een kruisstudieanalyse, die gegevens analyseerde uit vier fase I studies werd de farmacokinetiek van nelarabine en van ara-G gekenmerkt bij patiënten jonger dan 18 jaar en volwassen patiënten die leden aan refractaire leukemie of lymfoom.

Absorptie

Volwassenen

De plasma ara-G C_{max} waarden traden in het algemeen op aan het einde van het nelarabine infuus en waren over het algemeen hoger dan de nelarabine C_{max} waarden, wat lijkt te wijzen op een snelle en extensieve omzetting van nelarabine tot ara-G. Na een infusie met 1.500 mg/m² nelarabine gedurende twee uren bij volwassen patiënten, bedroegen de gemiddelde (% CV) plasma-nelarabine C_{max} - en AUC_{inf} -waarden respectievelijk 13,9 μM (81%) en 13,5 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ (56%). De gemiddelde plasma ara-G C_{max} - en AUC_{inf} -waarden bedroegen respectievelijk 115 μM (16%) en 571 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ (30%).

Intracellulaire C_{max} voor ara-GTP trad binnen 3 tot 25 uur op, op dag 1. De gemiddelde (% CV) intracellulaire ara-GTP C_{max} - en AUC-waarden bedroegen 95,6 μM (139%) en 2.214 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ (263%) bij deze dosering.

Pediatrische patiënten

Na een infuus van 400 or 650 mg/m² nelarabine gedurende één uur bij 6 pediatrische patiënten, bedroegen de gemiddelde (% CV) plasma-nelarabine C_{max} en AUC_{inf} waarden, aangepast naar een dosering van 650 mg/m², respectievelijk 45,0 μM (40%) en 38,0 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (39%). De gemiddelde plasma ara-G C_{max} - en AUC_{inf} -waarden bedroegen respectievelijk 60,1 μM (17%) en 212 $\mu\text{M}\cdot\text{uur}$ (18%).

Distributie

Nelarabine en ara-G worden uitgebreid over het lichaam verdeeld, gebaseerd op gecombineerde fase I farmacokinetiekgegevens over nelarabinedoseringen van 104 tot 2.900 mg/m². Voor nelarabine in het bijzonder, bedroegen de gemiddelde V_{SS} waarden (% CV) respectievelijk 115 l/m² (159%) en 89,4 l/m² (278%) bij volwassen en pediatrische patiënten. Voor ara-G bedroegen de gemiddelde V_{SS}/F waarden respectievelijk 44,8 l/m² (32%) en 32,1 l/m² (25%) bij volwassenen en pediatrische patiënten.

Nelarabine en ara-G worden *in vitro* niet substantieel gebonden aan menselijke plasmaproteïnen (minder dan 25%) en de binding wordt niet bepaald door nelarabine of ara-G concentraties tot maximaal 600 µM.

Er werd geen stapeling van nelarabine of ara-G waargenomen in het plasma na nelarabinetoediening in een dagelijks behandelingschema of in een behandelingschema van dagen 1, 3 en 5.

Intracellulaire ara-GTP concentraties in leukemische blasten waren meetbaar gedurende een verlengde periode na nelarabinetoediening. Intracellulair ara-GTP accumuleerde na herhaalde toediening van nelarabine. In het behandelingschema op dagen 1, 3 en 5, waren de C_{max}- en de AUC_(0-t)-waarden op dag 3 respectievelijk ongeveer 50% en 30%, hoger dan de C_{max}- en de AUC_(0-t) waarden op dag 1.

Biotransformatie

De belangrijkste stofwisselingsroute van nelarabine is de vorming via O-demethylering door adenosine-deaminase tot ara-G, waaruit via hydrolyse guanine gevormd wordt. Bovendien wordt een deel van de nelarabine gehydrolyseerd tot methylguanine, dat via O-demethylatie guanine vormt. Guanine wordt ge-N-deamineerd om xanthine te vormen, wat verder wordt geoxideerd tot urinezuur.

Eliminatie

Nelarabine en ara-G worden snel geklaard uit het plasma en hebben een halfwaardetijd van respectievelijk ongeveer 30 minuten en 3 uur. Dit is aangetoond met gegevens van patiënten die lijdten aan ongevoelige leukemie of lymfoom die een nelarabinedosering kregen van 1.500 mg/m² (volwassenen) of van 650 mg/m² (pediatrische patiënten).

Gecombineerde fase I farmacokinetiekgegevens over nelarabinedoseringen van 104 tot 2.900 mg/m² wijzen op gemiddelde (% CV) klaringswaarden (CI) voor nelarabine van respectievelijk 138 l/m²/uur (104%) en 125 l/m²/uur (214%) bij volwassen en pediatrische patiënten op dag 1 (n=65 volwassen, n=21 pediatrische patiënten). De zichtbare klaring van ara-G (CL/F) is vergelijkbaar tussen de twee groepen [9,5 l/m²/uur (35%) bij volwassen patiënten en 10,8 l/m²/uur (36%) bij pediatrische patiënten] op dag 1.

Nelarabine en ara-G worden gedeeltelijk uitgescheiden door de nieren. De gemiddelde uitscheiding van nelarabine en ara-G in de urine bedroeg respectievelijk 5,3% en 23,2% van de toegediende dosering bij 28 volwassen patiënten in de 24 uur na nelarabine-infusie op dag 1. De renale klaring bedroeg gemiddeld 9,0 l/m²/uur (151%) voor nelarabine en 2,6 l/m²/uur (83%) voor ara-G bij 21 volwassen patiënten.

Aangezien het tijdsverloop van intracellulair ara-GTP verlengd was, kon de eliminatie-halfwaardetijd niet accuraat berekend worden.

Pediatrische patiënten

Er zijn beperkte klinisch-farmacologische gegevens beschikbaar over patiënten jonger dan 4 jaar oud.

Gecombineerde fase I farmacokinetiekgegevens van nelarabinedoseringen van 104 tot 2.900 mg/m² geven aan dat de klaring- (CI) en V_{SS}-waarden voor nelarabine en ara-G vergelijkbaar zijn in de twee groepen. Aanvullende gegevens over de nelarabine en ara-G farmacokinetiek in de pediatrische

populatie treft u in andere rubrieken aan.

Geslacht

Het geslacht heeft geen invloed op de plasmafarmacokinetiek van nelarabine of ara-G. Intracellulair ara-GTP C_{max} - en $AUC_{(0-t)}$ -waarden bij hetzelfde doseringsniveau waren gemiddeld twee- tot driemaal hoger bij volwassen vrouwelijke patiënten dan bij volwassen mannelijke patiënten.

Ras

Het effect van het ras op de farmacokinetiek van nelarabine en ara-G is niet specifiek onderzocht. In een farmacokinetiek/farmacodynamiek kruisstudieanalyse had het ras geen duidelijk effect op de farmacokinetiek van nelarabine, ara-G of intracellulair ara-GTP.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van nelarabine en ara-G is niet specifiek onderzocht bij patiënten met een verminderde nierfunctie of patiënten die hemo-gedialyseerd worden. Een klein gedeelte van de nelarabine wordt door de nieren uitgescheiden (5 tot 10% van de toegediende dosering). Een groter gedeelte van de ara-G wordt door de nieren uitgescheiden (20 tot 30% van de toegediende dosering). Volwassenen en kinderen werden in klinische studies gecategoriseerd in drie groepen gebaseerd op verminderde nierfunctie: normaal met Cl_{cr} hoger dan 80 ml/min (n=56), licht met Cl_{cr} tussen 50 en 80 ml/min (n=12), en matig met Cl_{cr} van minder dan 50 ml/min (n=2). De gemiddelde schijnbare klaring (Cl/F) van ara-G was ongeveer 7% lager bij patiënten met een licht verminderde nierfunctie vergeleken met patiënten met een normale nierfunctie (zie rubriek 4.2). Er zijn geen gegevens beschikbaar om een doseringsadvies te kunnen geven voor patiënten met een Cl_{cr} van minder dan 50 ml/min.

Ouderen

Leeftijd heeft geen effect op de farmacokinetiek van nelarabine of ara-G. Een verminderde nierfunctie, die vaker voorkomt bij ouderen, kan de ara-G klaring verminderen (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bijwerkingen die niet in klinische studies zijn waargenomen, maar die wel zijn waargenomen bij dieren in blootstellingsniveaus die vergelijkbaar zijn met de klinische blootstellingsniveaus en die mogelijk relevant zijn voor het klinische gebruik, waren als volgt: nelarabine veroorzaakte histopathologische veranderingen in het centrale zenuwstelsel (witte massa, vacuolisatie en degeneratieve veranderingen van het cerebrum, cerebellum en ruggemerg) van apen na dagelijkse behandeling met nelarabine gedurende 23 dagen, bij een blootstelling lager dan de menselijke therapeutische blootstelling. Nelarabine vertoonde *in vitro* cytotoxiciteit voor monocyten en macrofagen.

Carcinogeniciteit

Er is met nelarabine geen carcinogeniciteitstest uitgevoerd.

Mutageniciteit

Nelarabine was mutageen voor L5178Y/TK lymfoomcellen van de muis met en zonder metabole activering.

Reproductietoxiciteit

Vergeleken met de controlegroep veroorzaakte nelarabine een toegenomen incidentie van foetale misvormingen, anomalieën en variaties bij konijnen wanneer het werd toegediend in een dosering van

ongeveer 24% van de volwassen humane dosering op een mg/m² basis, tijdens de periode van organogenese. Bij konijnen die een dosering kregen toegediend die ongeveer het dubbele bedroeg van de volwassen menselijke dosering, werd een gespleten verhemelte waargenomen en bij konijnen die een dosering kregen die ongeveer 79% bedroeg van de volwassen menselijke dosering werd de afwezigheid van pollexen waargenomen, terwijl bij alle doseringen de afwezigheid van een galblaas, extra longkwabben, versmolten of extra sternum en vertraagde ossificatie werden waargenomen. Toename van het lichaamsgewicht van de moeder en foetus waren verminderd bij konijnen die een dosering toegediend kregen die ongeveer het dubbele bedroeg van de volwassen menselijke dosering.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen dierexperimentele studies uitgevoerd om de effecten van nelarabine op de vruchtbaarheid te onderzoeken. Er werden echter geen bijwerkingen waargenomen in de testes of in de eierstokken bij apen die intraveneus nelarabine kregen toegediend in doseringen tot maximaal ongeveer 32% van de volwassen menselijke dosering op een mg/m² basis gedurende 30 opeenvolgende dagen.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties
Zoutzuur (om de pH te stellen)
Natriumhydroxide (om de pH te stellen)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na opening van de injectieflacon is Atriance maximaal 8 uur stabiel beneden 30°C.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na opening, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Doorzichtig glazen injectieflacon (type I) met een bromobutylrubberen stop en een aluminium verzegeling met een rode afklibbare dop.

Elke injectieflacon bevat 50 ml oplossing. Atriance wordt geleverd in verpakkingen van 1 of 6 injectieflacons.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

De gebruikelijke procedures voor het correct hanteren en verwijderen van cytotoxische anti-tumor geneesmiddelen dienen in acht genomen te worden, namelijk:

- Het personeel moet zijn opgeleid om met het geneesmiddel om te gaan.
- Zwanger personeel dient te worden uitgesloten van het werken met dit geneesmiddel.
- Personeel dat met dit geneesmiddel werkt, dient beschermende kleding te dragen, inclusief masker, bril en handschoenen.

- Alle materialen die nodig zijn voor de toediening of reiniging, inclusief handschoenen, moeten in een hoog-risico afvalzak worden gebracht voor verbranding bij hoge temperaturen. Vloeibaar afval van de bereiding van nelarabine oplossing voor infusie kan met grote hoeveelheden water worden weggespoeld.
- Accidentele aanraking met de huid of ogen dient onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water te worden behandeld.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/07/403/001-002

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 22 augustus 2007

Datum van laatste verlenging: 16 juni 2017

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

30 oktober 2020

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>