

UPUTSTVO ZA LEK

Atriance® , 5 mg/mL, rastvor za infuziju

nelarabin

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da primete ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru, farmaceutu ili medicinskoj sestri . Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Atriance i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Atriance
3. Kako se primenjuje lek Atriance
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Atriance
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Atriance i čemu je namenjen

Lek Atriance sadrži aktivnu supstancu nelarabin, koja pripada grupi lekova koji se zovu *antineoplastični agensi*, i koji se koriste u hemioterapiji, za uništavanje određenih vrsta ćelija raka.

Lek Atriance se koristi za lečenje:

- vrste leukemije, koja se zove akutna limfoblastna leukemija T-ćelija. Leukemija uzrokuje abnormalni porast broja belih krvnih zrnaca. Abnormalno veliki broj belih krvnih zrnaca se može pojaviti u krvi i drugim delovima tela. Tip leukemije odnosi se na vrstu belih krvnih zrnaca koja su najzastupljenija. U ovom slučaju, te ćelije se zovu limfoblasti.
- vrste limfoma, nazvanog limfoblastni limfom T-ćelija. Ovaj limfom je uzrokovan prisustvom velikog broja limfoblasta, vrste belih krvnih zrnaca.

Ukoliko imate bilo koje pitanje u vezi Vaše bolesti, obratite se Vašem lekaru.

2. Šta treba da znate pre nego što primite lek Atriance

Lek Atriance ne smete primati (*odnosno Vaše dete, ukoliko se ono leči*):

- ukoliko ste alergični (*odnosno Vaše dete, ukoliko se ono leči*) na nelarabin ili na bilo koju pomoćnu supstancu ovog leka (videti odeljak 6)

Upozorenja i mere opreza

Prilikom primene leka Atriance prijavljivana su teška neurološka neželjena dejstva. Tegobe su uključivale izmenjena mentalna stanja (npr. umor), dejstva na nervni sistem (npr. konvulzije, osećaj utrnulosti ili bockanja, slabost ili paraliza). **Vaš lekar će redovno proveravati da li su se kod Vas pojavile navedene tegobe (videti odeljak „Moguća neželjena dejstva”).**

Pre nego što počnete sa primenom leka Atriance, potrebno je da obavestite Vašeg lekara ukoliko:

- **Vi (odnosno Vaše dete, ukoliko se ono leči) imate problema sa bubrezima ili jetrom.** Možda će biti potrebno da se Vaša doza leka Atriance prilagodi
- **ste Vi (odnosno Vaše dete, ukoliko se ono leči) nedavno primili vakcinu ili ste planirali vakcinaciju „živom“ vakcinom** (na primer vakcine protiv poliomijelitisa, varičele, trbušnog tifusa).

Obavestite svog lekara ukoliko se bilo šta od navedenog odnosi na Vas.

Drugi lekovi i lek Atriance

Obavestite Vašeg lekara ili farmaceuta ukoliko uzimate, ili ste nedavno uzimali, ili biste mogli uzimati neke druge lekove. Ovo se takođe odnosi i na bilo koji biljni lek ili lekove koje ste nabavili bez lekarskog recepta.

Setite se da obavestite svog lekara ukoliko tokom lečenja lekom Atriance započnete sa uzimanjem bilo kog drugog leka.

Trudnoća i dojenje

Primena leka Atriance kod trudnica se ne preporučuje. Ovaj lek može naškoditi bebi začetoj pre, tokom ili neposredno nakon završetka lečenja. Preporučuje se da sa svojim lekarom razgovarate o odgovarajućim metodama kontrole začeća. Nemojte pokušavati da ostanete u drugom stanju/planirati očinstvo, sve dok Vam lekar ne kaže kada je to bezbedno.

Pacijenti muškog pola koji planiraju očinstvo, moraju da se posavetuju sa svojim lekarom oko planiranja porodice, odnosno lečenja. Ukoliko dođe do začeća tokom lečenja lekom Atriance, morate o tome odmah obavestiti svog lekara.

Nije poznato da li se lek Atriance izlučuje u majčino mleko. Tokom uzimanja leka Atriance dojenje se mora prekinuti. Pre nego što uzmete bilo koji lek, posavetujte se sa Vašim lekarom.

Pogledajte odeljak *Upozorenja i mere opreza*.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Lek Atriance može izazvati dremljivost ili pospanost, kako tokom trajanja lečenja, tako i nekoliko dana nakon završetka lečenja. Ukoliko se osećate umorno ili slabo nemojte voziti, niti rukovati alatima i mašinama.

Lek Atriance sadrži natrijum

Ovaj lek sadrži najmanje 23 mg natrijuma po dozi. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se primenjuje lek Atriance

Doza leka Atriance koja će Vam biti primenjena, izračunava se na osnovu:

- **telesne površine (odnosno telesne površine Vašeg deteta, ukoliko se ono leči)** (koju će Vaš lekar izračunati na osnovu Vaše telesne visine i mase)
- **rezultata analiza krvi**, sprovedenih pre lečenja

Odrasle osobe i adolescenti (uzrasta 16 godina i stariji)

Uobičajena doza je 1500 mg/m² površine tela, dnevno.

Lekar ili medicinska sestra će Vam dati odgovarajuću dozu leka Atriance infuzijom (kap po kap). Infuzija se na ovaj način obično primenjuje u ruku, tokom dva časa.

Infuziju (kap po kap) ćete dobijati jednom dnevno, prvog, trećeg i petog dana lečenja. Ovakav način lečenja se uobičajeno ponavlja na svake tri nedelje. Ovaj režim terapije se može menjati u zavisnosti od rezultata Vaših redovnih analiza krvi. Vaš lekar će odlučiti koliko ciklusa lečenja je potrebno.

Deca i adolescenti (uzrasta 21 godina i mlađi)

Uobičajena doza je 650 mg/m² telesne površine, dnevno.

Lekar ili medicinska sestra će Vama, odnosno Vašem detetu (ukoliko se ono leči) dati odgovarajuću dozu leka Atriance infuzijom (kap po kap). Infuzija se na ovaj način obično primenjuje u ruku, tokom jednog časa.

Infuziju (kap po kap) ćete Vi, odnosno Vaše dete (ukoliko se ono leči) dobijati jednom, tokom pet dana. Ovakav način lečenja se uobičajeno ponavlja na svake tri nedelje, što se može menjati u zavisnosti od rezultata Vaših redovnih analiza krvi. Vaš lekar će odlučiti koliko ciklusa lečenja je potrebno.

Ako naglo prestanete da primete lek Atriance

Vaš lekar će odlučiti kad je potrebno prekinuti lečenje.

Ukoliko imate bilo kakvih dodatnih pitanja u vezi sa primenom leka, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, ovaj lek može da prouzrokuje neželjena dejstva, iako ona ne moraju da se jave kod svih pacijenata koji uzimaju ovaj lek.

Većina neželjenih dejstava prijavljivanih kod primene leka Atriance uočena su kod odraslih, dece i adolescenata. Neka od neželjenih dejstava su češće prijavljivana kod odraslih pacijenata. Razlog za to nije poznat.

U slučaju bilo kakvih nedoumica, razgovarajte o tome sa Vašim lekarom.

Veoma česta neželjena dejstva:

Mogu da se jave **kod više od 1 na 10 pacijenata** koji uzimaju lek:

- **Znaci infekcije.** Lek Atriance može smanjiti broj belih krvnih zrnaca i umanjiti Vašu otpornost na infekciju (uključujući i zapaljenje pluća). Ovakvo stanje čak može ugroziti život. Znaci infekcije uključuju:
 - groznicu
 - ozbiljno pogoršanje opšteg zdravstvenog stanja
 - lokalne tegobe, poput zapaljenja grla, zapaljenja sluzokože usta, ili problema sa mokrenjem (na primer osećaj pečenja pri mokrenju, što može biti posledica urinarne infekcije)

Obavestite odmah Vašeg lekara ukoliko se kod Vas pojavi bilo koja od navedenih tegoba. Analize krvi će biti obavljene, da bi se utvrdilo da li je došlo do pada broja belih krvnih zrnaca.

Ostala veoma česta neželjena dejstva:

- Promene osećaja dodira u šakama i stopalima, mišićna slabost u vidu teškoća pri ustajanju sa stolice, ili problem sa hodanjem (*periferna neuropatija*); smanjena osetljivost na lagani dodir, ili bol; neuobičajena osetljivost kao što su pečenje i bockanje, osećaj da nešto mili po koži.
- Opšti osećaj slabosti i umora (*privremena anemija*). U nekim slučajevima može biti potrebna i transfuzija krvi.
- Neuobičajeno stvaranje modrica i krvarenje, izazvano padom broja ćelija koje učestvuju u zgrušavanju krvi. Ovo može da dovede do teškog krvarenja usled relativno malih ozleda, kao što su male posekotine. Retko može doći i do teškog krvarenja (*hemoragije*). Posavetujte se sa Vašim lekarom kako da smanjite rizik od krvarenja.
- Osećaj dremljivosti i pospanosti; glavobolja; vrtoglavica.
- Nedostatak daha, otežano ili forsirano disanje; kašalj.
- Stomačne tegobe (mučnina); povraćanje; proliv; zatvor
- Bol u mišićima.
- Oticanje delova tela usled nakupljanja abnormalne količine tečnosti (*edem*).
- Visoka telesna temperatura (*groznica*); umor; osećaj slabosti/gubitka snage.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko bilo koje od navedenih neželjenih dejstava počne da Vam predstavlja problem.

Česta neželjena dejstva:

Mogu da se jave **kod najviše 1 na 10 pacijenata** koji uzimaju lek:

- Snažna, nekontrolisana grčenja mišića, često praćena gubitkom svesti, koja mogu biti posledica epileptičnog napada (*konvulzije*)
- Nespretnost i nekoordinisanost pokreta, koje ometaju održavanje ravnoteže, hodanje, pokrete udova ili očiju, ili govor.
- Nevoljno, ritmično drhtanje jednog ili više udova (*tremori*).
- Mišićna slabost (potencijalno povezana sa *perifernom neuropatijom* – videti gore), bol u zglobovima, bol u leđima; bol u šakama, stopalima, uključujući i osećaj bockanja i trnjenja, utnulost.
- Snižen krvni pritisak.
- Gubitak telesne mase i apetita (*anoreksija*); bol u želucu; zapaljenje sluzokože usta, ranice ili zapaljenje u usnoj duplji.
- Problemi sa pamćenjem, osećaj dezorijentisanosti; zamagljen vid; izmenjeno čulo ukusa ili gubitak čula ukusa (*dizgeuzija*).
- Nakupljanje tečnosti oko pluća, što dovodi do bola u grudima i otežanog disanja (*pleuralni izliv*); zviždanje u grudima
- Povećana količina bilirubina u krvi, što može izazvati pojavu žute prebojenosti kože i osećaj bezvoljnosti (letargičnosti).
- Porast koncentracije enzima jetre u krvi.

- Porast koncentracije kreatinina u krvi (znak problema sa bubrežima, što može dovesti do ređeg mokrenja).
- Oslobođanje sadržaja tumorskih ćelija (*sindrom lize tumora*), što može dodatno opteretiti Vaš organizam. Početni simptomi uključujući mučninu, povraćanje, nedostatak daha, nepravilan rad srca, zamućenost urina, letargiju i/ili nelagodnost u zglobovima. Ukoliko se ovo desi, obično prati davanje prve doze leka. Vaš lekar će primeniti odgovarajuće mere kako bi se rizik od ove pojave smanjio na najmanju moguću meru.
- Niske koncentracije pojedinih supstanci u krvi:
 - niske koncentracije kalcijuma, što može uzrokovati grčeve mišića, bolove ili grčeve u truhu
 - niske koncentracije magnezijuma, što može uzrokovati slabost mišića, stanje konfuzije, „trzajne“ pokrete, visok krvni pritisak, nepravilan rad srca i oslabljene reflekse, kod izrazito snižene koncentracije magnezijuma.
 - niske koncentracije kalijuma mogu uzrokovati osećaj slabosti
 - niske koncentracije glukoze, što može uzrokovati mučninu, znojenje, slabost, nesvesticu, stanje konfuzije ili halucinacije.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko bilo koje od navedenih neželjenih dejstava počne da Vam predstavlja problem.

Retka neželjena dejstva

Mogu da se jave **kod najviše 1 na 1000 pacijenata** koji uzimaju lek:

- Ozbiljna bolest koja razara skeletne mišiće i koju karakteriše prisustvo mioglobina (proizvoda razgradnje mišićnih ćelija) u urinu (*rabdomioliza*); porast kreatin fosfokinaze u krvi.

Obavestite Vašeg lekara ukoliko bilo koje od navedenih neželjenih dejstava počne da Vam predstavlja problem.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara, farmaceuta ili medicinsku sestru. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
 Nacionalni centar za farmakovigilancu
 Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
 Republika Srbija
 website: www.alims.gov.rs
 e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Atriance

Čuvati lek van vidokruga i domašaja dece.

Ne smete koristiti lek Atriance posle isteka roka upotrebe naznačenog na spoljašnjem pakovanju nakon „Važi do“. Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja: lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: **upotrebiti odmah**.

U fizičko-hemijskom pogledu lek je stabilan 8 časova na temperaturi do 30°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se nakon prvog otvaranja treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebí odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Atriance

Aktivna supstanca leka Atriance je nelarabin. Jedan mililitar rastvora za infuziju sadrži 5 mg nelarabina. Jedna bočica sadrži 250 mg nelarabina.

Pomoćne supstance leka su: natrijum-hlorid; hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH); natrijum-hidroksid (za podešavanje pH); voda za injekcije.

Kako izgleda lek Atriance i sadržaj pakovanja

Izgled: bistar, bezbojan rastvor.

Bezbojna staklena bočica (tip I), zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijskim zatvaračem, preko kojeg se nalazi mat plastični poklopac.

Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 staklenih bočica i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

PREDSTAVNIŠTVO NOVARTIS PHARMA SERVICES INC. BEOGRAD (NOVI BEOGRAD),
Omladinskih Brigada 90 A, Beograd - Novi Beograd

Proizvođač:

GLAXO OPERATIONS UK LTD, Harmire Road, Barnard Castle, Velika Britanija

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Maj 2017.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole: 515-01-04438-16-001 od 12.05.2017.

Za ovaj lek je izdata „uslovna dozvola za lek“, na period od 12 meseci.

To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom leku.

Evropska agencija za lekove, kao i Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije će najmanje jednom godišnje procenjivati nove informacije o ovom leku i ažuriraće Sažetak karakteristika leka ukoliko je neophodno.

SLEDEĆE INFORMACIJE NAMENJENE SU ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA:

Terapijske indikacije

Nelarabin je indikovano za lečenje pacijenata sa akutnom limfoblastnom leukemijom T-ćelija (T-ALL) i limfoblastnim limfomom T-ćelija (T-LBL), kod kojih je izostao odgovor, ili je došlo do relapsa nakon najmanje dva režima hemioterapije.

Zbog male populacije pacijenata sa ovakvim karakteristikama bolesti, informacije koje podržavaju ove indikacije zasnovane su na ograničenim podacima.

Doziranje i način primene

Nelarabin je namenjen isključivo za intravensku primenu, i mora se primenjivati pod nadzorom lekara sa iskustvom u primeni citotoksičnih lekova.

Doziranje

Kod pacijenata lečenih nelarabinom preporučuje se primena intravenske rehidracije u skladu sa standardnom medicinskom praksom u lečenju hiperurikemije kod pacijenata kod kojih postoji rizik od sindroma lize tumora. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od hiperurikemije, potrebno je razmotriti primenu alopurinola (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Neophodno je redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku uključujući i trombocite (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Neželjena dejstva*).

Odrasli i adolescenti (uzrasta 16 godina i stariji)

Preporučena doza nelarabina kod odraslih je 1500 mg/m^2 , primenjena intravenskom infuzijom tokom dva časa, i to 1., 3., i 5. dana, uz ponavljanje na svakih 21 dan.

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti (uzrasta 21 godinu i mlađi)

Preporučena doza nelarabina za decu i adolescente je 650 mg/m^2 , primenjena intravenskom infuzijom u trajanju od jednog časa, tokom 5 uzastopnih dana, uz ponavljanje na svakih 21 dan.

U kliničkim ispitivanjima, kod pacijenata starosti između 16. i 21. godine, korišćene su obe doze, od 650 mg/m^2 i 1500 mg/m^2 . Efikasnost i bezbednost su bile slične na oba režima. Ordinirajući lekar treba da odluči koji režim je odgovarajući kod pacijenata navedenog uzrasta.

Klinički farmakološki podaci za pacijente mlađe od 4 godine su ograničeni (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Prilagođavanje doze

Primena nelarabina se mora obustaviti na prvi znak neuroloških događaja Gradusa 2 ili višeg, prema uobičajenim terminološkim kriterijumima za neželjene događaje Nacionalnog instituta za kancer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event* – NCI CTCAE). Kod pojave drugih oblika toksičnosti, uključujući i hematološku toksičnost, može se odložiti primena narednih doza.

Starije osobe

Broj pacijenata starosti 65 godina i starijih lečenih nelarabinom nije dovoljan kako bi se odredilo da li oni reaguju različito od mlađih pacijenata (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije bubrega

Nelarabin nije ispitivan kod osoba sa poremećajem funkcije bubrega. Nelarabin i 9-β-D-arabino furanozilguanin (ara-G) se delimično izlučuju putem bubrega (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka). Postojeći podaci nisu dovoljni da potvrde preporuku za prilagođavanje doze leka kod pacijenata kod kojih je klirens kreatinina Cl_{cr} manji od 50 mL/min . Pacijenti sa poremećajem funkcije bubrega moraju biti pažljivo praćeni na pojavu toksičnih dejstava tokom lečenja nelarabinom.

Oštećenje funkcije jetre

Nelarabin nije ispitivan kod pacijenata sa poremećajem funkcije jetre. Ove pacijente treba lečiti oprezno.

Način primene

Nelarabin se ne sme razblaživati pre primene. Odgovarajuća doza nelarabina mora se uneti u vrećice za infuziju od polivinilhlorida (PVC) ili etilvinilacetata (EVA), ili staklene boce, i primeniti intravenski kao infuziju u trajanju od dva časa kod odraslih pacijenata odnosno jednog časa kod pedijatrijskih pacijenata.

Kontraindikacije

Preosetljivost na aktivnu supstancu ili na neku od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

NEUROLOŠKE NEŽELJENE REAKCIJE

Prilikom primene nelarabina prijavljivane su teške neurološke neželjene reakcije. Ove reakcije obuhvataju izmenjeno psihičko stanje, uključujući tešku somnolenciju, dejstva na centralni nervni sistem, uključujući konvulzije, i perifernu neuropatiju koja se kreće u rasponu od utrnulosti i parestezija do motorne slabosti i paralize. Takođe, postoje izveštaji o reakcijama povezanim sa demijelinizacijom, i ascendentnim perifernim neuropatijama čija klinička slika podseća na Guillain-Barré sindrom.

Po prestanku lečenja nelarabinom nije u svim slučajevima došlo do potpunog oporavka od ovih reakcija. Stoga se preporučuje pažljiv nadzor neuroloških reakcija pacijenta i obustavljanje primene nelarabina na prvi znak neuroloških reakcija Gradusa 2 ili višeg, prema NCI CTCAE.

Neurotoksičnost nelarabina je toksičnost koja ograničava dozu. Preporučuje se pažljivo praćenje pacijenata lečenih nelarabinom radi pravovremenog uočavanja znakova i simptoma neurološke toksičnosti.

Uobičajeni znakovi i simptomi neurotoksičnosti povezane sa nelarabinom obuhvataju somnolenciju, konfuziju, konvulzije, ataksiju, parestezije i hipestezije. Teška neurološka toksičnost može se ispoljiti u vidu kome, *status epilepticus-a*, demijelinizacije, ili ascendentnih neuropatija čija klinička slika podseća na Guillain-Barré sindrom (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Kod pacijenata koji su prethodno lečeni ili se istovremeno leče intratekalnom hemioterapijom, ili su prethodno lečeni kraniospinalnom radioterapijom, rizik od pojave neuroloških neželjenih događaja može biti povećan (videti odeljak *Doziranje i način primene – prilagođavanje doze*) i stoga se istovremena intratekalna terapija i/ili kraniospinalna radioterapija ne preporučuju.

Imunizacija „živim“ vakcinama može izazvati infekciju kod imunski kompromitovanih pacijenata. Zbog toga se vakcinacija živim vakcinama ne preporučuje.

Leukopenija, trombocitopenija, anemija, i neutropenija (uključujući i febrilnu neutropeniju) su se javljale prilikom terapije nelarabinom. Neophodno je redovno kontrolisati kompletnu krvnu sliku uključujući i trombocite (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Neželjena dejstva*).

Kod pacijenata lečenih nelarabinom preporučuje se primena intravenske rehidracije u skladu sa standardnom medicinskom praksom u lečenju hiperurikemije kod pacijenata kod kojih postoji rizik od sindroma lize tumora. Kod pacijenata kod kojih postoji rizik od hiperurikemije, potrebno je razmotriti primenu alopurinola.

Starije osobe

Klinička ispitivanja nelarabina nisu obuhvatila dovoljan broj pacijenata starosti 65 godina i starijih, da bi se odredilo da li oni reaguju različito od mlađih pacijenata. Rezultati eksplorativne analize su pokazali da se sa starošću, a posebno kod pacijenata starosti 65 godina i starijih, povećava i stopa neuroloških neželjenih događaja.

Karcinogenost i mutagenost

Karcinogenost nelarabina nije ispitivana. Međutim, poznato je da je nelarabin genotoksičan za ćelije sisara (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka).

Upozorenje o sadržaju natrijuma

Ovaj lek sadrži 1,725 mg/mL (75 mikromola) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

U *in vitro* uslovima, nelarabin i ara-G nisu u značajnoj meri inhibirali aktivnost glavnih izoenzima citohroma P450 (CYP) jetre: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, ili CYP3A4.

Ne preporučuje se istovremena primena nelarabina i inhibitora adenozin deaminaze, poput pentostatina. Istovremena primena može da smanji efikasnost nelarabina i/ili promeni profil neželjenih događaja bilo koje od dve aktivne supstance.

Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Tokom terapije i najmanje tri meseca posle prestanka terapije seksualno aktivne osobe, i muškarci i žene, treba da koriste efektivne metode kontracepcije.

Trudnoća

Ne postoje odgovarajući podaci o primeni nelarabina kod trudnica.

Ispitivanja na životinjama su pokazala reproduktivnu toksičnost uključujući i malformacije (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Moguć rizik kod ljudi nije poznat, međutim izloženost tokom trudnoće bi verovatno dovela do pojave anomalija i malformacija kod fetusa.

Nelarabin se ne sme primenjivati tokom trudnoće, izuzev ukoliko je to izričito neophodno. U slučaju da pacijentkinja ostane u drugom stanju tokom terapije nelarabinom, potrebno ju je obavestiti je o mogućim rizicima po fetus.

Dojenje

Nije poznato da li se nelarabin ili njegovi metaboliti izlučuju u majčino mleko. Izlučivanje nelarabina u mleku životinja nije ispitivano. Međutim, zbog mogućnosti da se kod odojčadi jave ozbiljne neželjene reakcije, dojenje treba prekinuti.

Fertilitet

Dejstvo nelarabina na fertilitet kod ljudi nije poznato. Na osnovu farmakološkog dejstva jedinjenja, moguća su neželjena dejstva na fertilitet. Sa pacijentima treba obaviti odgovarajuću konsultaciju u vezi sa planiranjem porodice.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu sprovedena ispitivanja o uticaju na sposobnost upravljanja motornim vozilima i rukovanja mašinama.

Kod pacijenata lečenih nelarabinom postoji mogućnost rizika od somnolencije, tokom primene terapije i nekoliko dana nakon toga. Pacijente je potrebno upozoriti da somnolencija može uticati na sposobnost obavljanja radnji koje zahtevaju određene veštine, kao što je upravljanje vozilima.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Podaci o bezbednosnom profilu dobijeni u pivotalnim kliničkim ispitivanjima, zasnovani su na primeni preporučenih doza od 1500 mg/m² kod 103 odrasla pacijenta, odnosno 650 mg/m² kod 84 pedijatrijskih pacijenata. Najčešći neželjeni događaji su bili umor, gastrointestinalni poremećaji, hematološki poremećaji, respiratorni poremećaji, poremećaji nervnog sistema, i pireksija. Neurotoksičnost je toksičnost koja ograničava dozu kod lečenja nelarabinom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Pri klasifikaciji učestalosti neželjenih dejstava korišćeni su sledeći kriterijumi: veoma česta ($\geq 1/10$), česta ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), povremena ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), retka ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$) i veoma retka ($< 1/10000$), nepoznato (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka).

Neželjeni događaj(i)	Odrasli (1500 mg/m ²) N=103 (%)	Deca (650 mg/m ²) N=84 (%)
<i>Infekcije i infestacije</i>		
Infekcije (uključujući između ostalog: sepsu, bakterijemiju, pneumoniju, gljivičnu infekciju)	Veoma često: 40 (39)	Veoma često: 13 (15)
<i>Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)</i>		
Sindrom lize tumora (videti takođe podatke iz „compassionate use“ programa i nepivotalnih studija)	Često: 1 (1)	Nije dostupno
<i>Poremećaji krvi i limfnog sistema</i>		
Febrilna neutropenija	Veoma često: 12 (12)	Često: 1(1)
Neutropenija	Veoma često: 83 (81)	Veoma često: 79 (94)
Leukopenija	Često: 3 (3)	Veoma često: 32 (38)
Trombocitopenija	Veoma često: 89 (86)	Veoma često: 74 (88)
Anemija	Veoma često: 102 (99)	Veoma često: 80 (95)
<i>Poremećaji metabolizma i ishrane</i>		
Hipoglikemija	Nije dostupno	Često: 5 (6)
Hipokalcemija	Često: 3 (3)	Često: 7 (8)
Hipomagnezijemija	Često: 4 (4)	Često: 5 (6)
Hipokalijemija	Često: 4 (4)	Veoma često: 9 (11)
Anoreksija	Često: 9 (9)	Nije dostupno

<i>Psihijatrijski poremećaji</i>		
Stanje konfuzije	Često: 8 (8)	Često: 2 (2)
<i>Poremećaji nervnog sistema</i>		
Napadi (uključujući i konvulzije, grand mal konvulzije, <i>status epilepticus</i>)	Često: 1 (1)	Često: 5 (6)
Amnezija	Često: 3 (3)	Nije dostupno
Somnolencija	Veoma često: 24 (23)	Često: 6 (7)
Periferni neurološki poremećaji (senzorni i motorni)	Veoma često: 22 (21)	Veoma često: 10 (12)
Hipoestezija	Veoma često: 18 (17)	Često: 5 (6)
Parestezija	Veoma često: 15 (15)	Često: 3 (4)
Ataksija	Često: 9 (9)	Često: 2 (2)
Poremećaj ravnoteže	Često: 2 (2)	Nije dostupno
Tremor	Često: 5 (5)	Često: 3 (4)
Vrtoglavica	Veoma često: 22 (21)	Nije dostupno
Glavobolja	Veoma često: 15 (15)	Veoma često: 14 (17)
Disgeuzija	Često: 3 (3)	Nije dostupno
<i>Poremećaji oka</i>		
Zamućen vid	Često: 4(4)	Nije dostupno
<i>Vaskularni poremećaji</i>		
Hipotenzija	Često: 8 (8)	Nije dostupno
<i>Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji</i>		
Pleuralni izliv	Često: 10 (10)	Nije dostupno
Vizing	Često: 5 (5)	Nije dostupno
Dispnea	Veoma često: 21 (20)	Nije dostupno
Kašalj	Veoma često: 26 (25)	Nije dostupno
<i>Gastrointestinalni poremećaji</i>		
Dijareja	Veoma često: 23 (22)	Često: 2 (2)
Stomatitis	Često: 8 (8)	Često: 1 (1)
Povraćanje	Veoma često: 23 (22)	Često: 8 (10)
Bol u abdomenu	Često: 9(9)	Nije dostupno
Konstipacija	Veoma često: 22 (21)	Često: 1 (1)
Mučnina	Veoma često: 42 (41)	Često: 2 (2)
<i>Hepatobilijarni poremećaji</i>		
Hiperbilirubinemija	Često: 3 (3)	Često: 8 (10)

Povišena vrednost transaminaza	Nije dostupno	Veoma često: 10 (12)
Povišena vrednost aspartat aminotransferaze	Često: 6 (6)	Nije dostupno
<i>Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva</i>		
Slabost mišića	Često: 8 (8)	Nije dostupno
Mialgija	Veoma često: 13 (13)	Nije dostupno
Artralgija	Često: 9 (9)	Često: 1 (1)
Bol u leđima	Često: 8 (8)	Nije dostupno
Bol u ekstremitetima	Često: 7 (7)	Često: 2 (2)
Rabdomioliza, povišena vrednost kreatin fosfokinaze u krvi (videti postmarketinške podatke)	Retko: Nije dostupno	Retko: Nije dostupno
<i>Poremećaji bubrega i urinarnog sistema</i>		
Povišena vrednost kreatinina u krvi	Često: 2 (2)	Često: 5 (6)
<i>Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene</i>		
Edem	Veoma često: 11 (11)	Nije dostupno
Poremećaj hoda	Često: 6 (6)	Nije dostupno
Periferni edem	Veoma često: 15 (15)	Nije dostupno
Pireksija	Veoma često: 24 (23)	Često: 2 (2)
Bol	Veoma često: 11 (11)	Nije dostupno
Zamor	Veoma često: 51 (50)	Često: 1 (1)
Astenija	Veoma često: 18 (17)	Često: 5 (6)

Opis odabranih neželjenih dejstava

Infekcije i infestacije

Postoji jedan dodatni izveštaj biopsije koji je potvrdio progresivnu multifokalnu leukoencefalopatiju, zabeležen u odrasloj populaciji.

Postoje izveštaji o oportunističkim infekcijama, koje su ponekad bile fatalne, kod pacijenata lečenih nelarabinom.

Poremećaji nervnog sistema

Postoje izveštaji o događajima povezanim sa demijelinizacijom i ascendentnim perifernim neuropatijama, čija klinička slika podseća na Guillain-Barré sindrom.

Kod jednog ispitanika u pedijatrijskoj grupi došlo je do pojave neurološkog događaja *status epilepticus-a* sa smrtnim ishodom.

Podaci iz ispitivanja Nacionalnog instituta za kancer (NCI)/„compassionate use“ programa i ispitivanja faze I.

Osim neželjenih reakcija uočenih u pivotalnim kliničkim ispitivanjima, postoje takođe i podaci od 875 pacijenata iz ispitivanja NCI „compassionate use“ programa (694 pacijenata) i ispitivanja faze I (181 pacijent) nelarabina. Uočene su sledeće dodatne neželjene reakcije:

Maligne i benigne neoplazme (uključujući ciste i polipe)

Sindrom lize tumora – 7 slučajeva (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)

Postmarketinški podaci

Sledeće neželjene reakcije utvrđene su u periodu nakon dobijanja dozvole za lek nelarabin. Navedenim su obuhvaćeni i spontano prijavljeni slučajevi, kao i ozbiljni neželjeni događaji iz studija u toku.

Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva

Retka: rabdomioliza, povišena vrednost kreatin fosfokinaze u krvi.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

Nacionalni centar za farmakovigilancu

Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd

Republika Srbija

fax: +381 (0)11 39 51 131

website: www.alims.gov.rs

e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Preoziranje

Do sada nije prijavljen nijedan slučaj preoziranja.

U kliničkim ispitivanjima nelarabin je kod jednog pedijatrijskog pacijenta primenjivan u dozi do 75 mg/kg (približno 2250 mg/m²) dnevno tokom 5 dana; kod 5 odraslih pacijenata u dozi do 60 mg/kg (približno 2400 mg/m²) dnevno tokom 5 dana; zatim kod još 2 odrasla pacijenta u dozi od maksimalno 2900 mg/m², prvog, trećeg i petog dana.

Simptomi i znaci

Preoziranje nelarabinom bi verovatno dovelo do teške neurotoksičnosti (koja bi mogla da uključuje i paralizu i komu), mijelosupresije, a potencijalno i smrtnog ishoda. Pri dozi od 2200 mg/m² koja je data prvog, trećeg i petog dana terapijskog ciklusa od 21 dan, kod 2 pacijenta se pojavila značajna, Gradus 3 ascendentna senzorna neuropatija. MR nalazi kod navedena 2 pacijenta ukazuju na proces demijelinizacije vratnog dela kičmene moždine.

Lečenje

Nije poznat antidot za preoziranje nelarabinom. Potrebno je obezbediti suportivnu terapiju, u skladu sa dobrom kliničkom praksom.

Lista pomoćnih supstanci

natrijum-hlorid;

hlorovodonična kiselina (za podešavanje pH);
natrijum-hidroksid (za podešavanje pH);
voda za injekcije.

Inkompatibilnost

Nije primenjivo.

Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon prvog otvaranja: **upotrebiti odmah.**

U fizičko-hemijskom pogledu lek je stabilan 8 časova na temperaturi do 30 °C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, lek se nakon prvog otvaranja treba upotrebiti odmah. Ukoliko se ne upotrebi odmah, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Uslovi čuvanja pre prvog otvaranja: lek ne zahteva posebne uslove čuvanja.
Za uslove čuvanja nakon prvog otvaranja leka, videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Bezbojna staklena bočica (tip I), zatvorena čepom od bromobutilne gume i aluminijumskim zatvaračem, preko kojeg se nalazi mat plastični poklopac.
Spoljnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 6 staklenih bočica i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Potrebno je pridržavati se uobičajenih postupaka propisanih za rukovanje i odlaganje u otpad lekova za lečenje tumora, što podrazumeva sledeće:

- Zdravstveno osoblje mora biti obučeno za rukovanje i prenos leka
- Trudnice (zdravstveno osoblje) ne smeju raditi sa ovim lekom
- Zdravstveno osoblje koje rukuje ovim lekom tokom rukovanja/prenosa, mora da nosi zaštitnu odeću, uključujući maske, naočare i rukavice.
- Svi predmeti koji se koriste prilikom primene leka ili čišćenja, uključujući rukavice, moraju biti odloženi u vreće za otpad visokog rizika, namenjene za insineraciju visokom temperaturom. Tečni otpad nastao prikom pripreme rastvora za infuziju nelarabina, može se isprati velikom količinom vode.
- U slučaju zadesnog kontakta sa kožom ili očima, površina kontakta se mora odmah obilno isprati vodom.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.