

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Atriance® 5 mg/ml Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml der Lösung enthält 5 mg Nelarabin.

Jede Durchstechflasche enthält 250 mg Nelarabin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jeder ml der Lösung enthält 1,725 mg (75 µmol) Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Infusionslösung.

Klare farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Nelarabin ist angezeigt zur Behandlung von Patienten mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) und lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL), deren Erkrankung nicht auf vorangegangene Behandlungen mit mindestens zwei Chemotherapieschemata angesprochen hat oder rezidiert ist.

Auf Grund der geringen Fallzahlen dieser Erkrankung beruht die Information zum Beleg dieser Indikationen nur auf begrenzten Daten.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Nelarabin darf nur unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Zytostatika erfahrenen Arztes gegeben werden.

Dosierung

Das Blutbild (einschließlich Thrombozytenzahl) muss regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Erwachsene und Jugendliche (ab 16 Jahren)

Die empfohlene Dosis an Nelarabin für Erwachsene und Jugendliche ab 16 Jahre beträgt 1.500 mg/m², intravenös gegeben über zwei Stunden an den Tagen 1, 3 und 5 alle 21 Tage.

Kinder und Jugendliche (21 Jahre und jünger)

Die empfohlene Dosis an Nelarabin für Kinder und Jugendliche (21 Jahre und jünger) beträgt 650 mg/m^2 , intravenös gegeben über eine Stunde an 5 aufeinanderfolgenden Tagen alle 21 Tage.

In klinischen Studien wurde sowohl die 650 mg/m^2 Dosis als auch die 1.500 mg/m^2 Dosis an Patienten in der Altersgruppe zwischen 16 bis 21 Jahren gegeben. Die Wirksamkeit und Sicherheit beider Behandlungsschemata waren vergleichbar. Der verschreibende Arzt sollte sorgfältig abwägen, welches Schema für die Behandlung von Patienten in dieser Altersgruppe geeignet ist.

Es sind nur begrenzte klinisch-pharmakologische Daten bei Patienten unter 4 Jahren verfügbar (siehe Abschnitt 5.2).

Dosismodifikation

Nelarabin muss beim ersten Anzeichen neurologischer Ereignisse vom Grad 2 und höher nach den Toxizitätskriterien des nationalen Krebsinstituts der USA (National Cancer Institute Common Terminology Criteria Adverse Event, NCI CTCAE) abgesetzt werden. Ein Hinausschieben der nächsten Dosis ist eine Möglichkeit beim Auftreten anderer Toxizitäten, einschließlich hämatologischer Toxizität.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten

Es wurde keine ausreichende Zahl an Patienten über 65 Jahren mit Nelarabin behandelt, um entscheiden zu können, ob diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich ansprechen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Nelarabin wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen untersucht. Nelarabin und 9- β -Arabinofuranosylguanin (ara-G) werden zum Teil über die Niere eliminiert (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen keine ausreichenden Daten für eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit einer renalen Kreatinin-Clearance CL_{cr} kleiner als 50 ml/min vor. Patienten mit Nierenfunktionsstörungen müssen während der Behandlung mit Nelarabin sorgfältig auf Anzeichen einer Toxizität hin überwacht werden.

Leberfunktionsstörungen

Nelarabin wurde nicht bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen untersucht. Diese Patienten sollten mit Vorsicht behandelt werden.

Art der Anwendung

Nelarabin ist nur zur intravenösen Anwendung und darf vor der Verabreichung nicht verdünnt werden. Die entsprechende Dosis an Nelarabin muss in Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Ethylvinylacetat (EVA) oder in Glasbehälter überführt und als Infusion bei erwachsenen Patienten über zwei Stunden und bei Kindern über eine Stunde intravenös verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

NEUROLOGISCHE NEBENWIRKUNGEN

Unter der Behandlung mit Nelarabin wurde über schwere neurologische Nebenwirkungen berichtet. Diese Nebenwirkungen schlossen veränderte psychische Zustände, darunter ausgeprägte Somnolenz, Verwirrtheit und Koma, Störungen des zentralen Nervensystems einschließlich Konvulsionen, Ataxie und Status epilepticus und periphere Neuropathien, einschließlich Hypoästhesie, die von einem Taubheitsgefühl und Parästhesien bis zu motorischer Schwäche und Paralyse reichten, mit ein. Es liegen ferner Berichte über mit Demyelinisierung verbundene Nebenwirkungen und aufsteigende periphere Neuropathien ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom vor (siehe Abschnitt 4.8).

Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität von Nelarabin. Nicht immer führte das Absetzen von Nelarabin zu einer vollständigen Rückbildung dieser Nebenwirkungen. Daher wird eine engmaschige Überwachung auf neurologische Nebenwirkungen dringend empfohlen; Nelarabin muss beim ersten Anzeichen einer neurologischen Nebenwirkung vom Grad 2 oder höher nach NCI CTCAE abgesetzt werden.

Patienten, die zuvor oder gleichzeitig mit einer intrathekalen Chemotherapie oder zuvor mit einer kraniospinalen Bestrahlung behandelt wurden, haben möglicherweise ein erhöhtes Risiko für unerwünschte neurologische Ereignisse (siehe Abschnitt 4.2 - Dosismodifikation), daher wird eine gleichzeitige intrathekale Therapie und/oder eine kraniospinale Bestrahlung nicht empfohlen.

Eine Immunisierung mit Lebendimpfstoffen kann potenziell Infektionen bei immunsupprimierten Patienten hervorrufen. Daher werden Impfungen mit Lebendimpfstoffen nicht empfohlen.

Die Behandlung mit Nelarabin ging mit Leukopenie, Thrombozytopenie, Anämie und Neutropenie (einschließlich febriler Neutropenie) einher. Das gesamte Blutbild (einschließlich Thrombozytenzahl) muss regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.8).

Es wird empfohlen, dass mit Nelarabin behandelte Patienten eine intravenöse Hydrations-therapie entsprechend der üblichen medizinischen Praxis zur Behandlung der Hyperurikämie bei Patienten mit einem Risiko für ein Tumor-Lyse-Syndrom erhalten. Bei Patienten mit einem Hyperurikämie-Risiko sollte die Anwendung von Allopurinol in Betracht gezogen werden.

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Nelarabin wurden nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingeschlossen, um festlegen zu können, ob diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich ansprechen. In einer exploratorischen Analyse schien ein höheres Alter, insbesondere in der Altersgruppe ab 65 Jahren, mit einer erhöhten Häufigkeit unerwünschter neurologischer Ereignisse einherzugehen.

Karzinogenität und Mutagenität

Studien zur Karzinogenität von Nelarabin wurden nicht durchgeführt. Es ist jedoch bekannt, dass Nelarabin genotoxisch auf Säugerzellen wirkt (siehe Abschnitt 5.3).

Natrium-Warnhinweis

Dieses Arzneimittel enthält 1,725 mg/ml (75 µmol/ml) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium-kontrollierter (natriumarmer/kochsalzreicher) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Nelarabin und ara-G hemmen *in vitro* nicht die Aktivität der wichtigsten hepatischen Cytochrom P450 (CYP)-Isoenzyme CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 oder

CYP3A4.

Die gleichzeitige Anwendung von Nelarabin mit Adenosindeaminase-Inhibitoren wie Pentostatin wird nicht empfohlen. Die gleichzeitige Anwendung kann die Wirksamkeit von Nelarabin verringern und/oder das Profil der unerwünschten Ereignisse jedes Wirkstoffs verändern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Sowohl sexuell aktive Männer als auch Frauen müssen während und mindestens drei Monate nach der Behandlung mit Nelarabin eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Es liegen keine oder nur eine begrenzte Menge an Daten für die Verwendung von Nelarabin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt, jedoch kann eine Exposition in der Schwangerschaft wahrscheinlich zu Anomalien und Missbildungen des Fötus führen.

Nelarabin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich. Sollte eine Patientin unter der Behandlung mit Nelarabin schwanger werden, muss sie über mögliche Gefahren für ihr ungeborenes Kind aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Nelarabin oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen soll während der Behandlung mit Atriance unterbrochen werden.

Fertilität

Die Wirkung von Nelarabin auf die menschliche Fertilität ist nicht bekannt. Auf Basis der pharmakologischen Wirkung des Arzneimittels sind Nebenwirkungen auf die Fertilität möglich. Soweit erforderlich sollte mit den Patienten die weitere Familienplanung besprochen werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Atriance hat großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Patienten haben unter der Behandlung mit Nelarabin ein potentielles Risiko, während der Behandlung und einige Tage danach an Somnolenz zu leiden. Die Patienten müssen gewarnt werden, dass Somnolenz die Durchführung anspruchsvoller Tätigkeiten wie Autofahren beeinflussen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil aus den klinischen Zulassungsstudien bei den empfohlenen Dosierungen von Nelarabin für Erwachsene (1.500 mg/m²) und Kinder (650 mg/m²) basiert auf den Daten von 103 Erwachsenen sowie 84 pädiatrischen Patienten. Die am häufigsten auftretenden unerwünschten Ereignisse waren Müdigkeit, Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, hämatologische Erkrankungen,

Atemwegserkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems (Somnolenz, periphere neurologische Störungen [sensorisch und motorisch], Schwindel, Hypoästhesie, Parästhesie, Kopfschmerzen) und Fieber. Neurotoxizität ist die dosislimitierende Toxizität einer Therapie mit Nelarabin (siehe Abschnitt 4.4).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Zur Einteilung der Nebenwirkungen wurde folgende Konvention zugrunde gelegt: Sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Nebenwirkungen	Erwachsene (1.500 mg/m²) N = 103	Kinder (650 mg/m²) N = 84
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion (einschließlich, aber nicht beschränkt auf: Sepsis, Bakteriämie, Pneumonie, Pilzinfektion)	Sehr häufig: 40 (39 %)	Sehr häufig: 13 (15 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)		
Tumor-Lyse-Syndrom (siehe auch Daten aus dem "Compassionate-Use"-Programm und den Nicht-Zulassungsstudien)	Häufig: 1 (1 %)	k. A.
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Febrile Neutropenie	Sehr häufig: 12 (12 %)	Häufig: 1 (1 %)
Neutropenie	Sehr häufig: 83 (81 %)	Sehr häufig: 79 (94 %)
Leukopenie	Häufig: 3 (3 %)	Sehr häufig: 32 (38 %)
Thrombozytopenie	Sehr häufig: 89 (86 %)	Sehr häufig: 74 (88 %)
Anämie	Sehr häufig: 102 (99 %)	Sehr häufig: 80 (95 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Hypoglykämie	k. A.	Häufig: 5 (6 %)
Hypokalzämie	Häufig: 3 (3 %)	Häufig: 7 (8 %)
Magnesiummangel	Häufig: 4 (4 %)	Häufig: 5 (6 %)
Hypokaliämie	Häufig: 4 (4 %)	Sehr häufig: 9 (11 %)
Anorexie	Häufig: 9 (9 %)	k. A.
Psychiatrische Erkrankungen		
Verwirrtheitszustand	Häufig: 8 (8 %)	Häufig: 2 (2 %)

Erkrankungen des Nervensystems		
Krampfanfälle (einschließlich Konvulsionen, Grand-Mal-Anfälle, Status epilepticus)	Häufig: 1 (1 %)	Häufig: 5 (6 %)
Amnesie	Häufig: 3 (3 %)	k. A.
Somnolenz	Sehr häufig: 24 (23 %)	Häufig: 6 (7 %)
Periphere neurologische Störungen (sensorisch und motorisch)	Sehr häufig: 22 (21 %)	Sehr häufig: 10 (12 %)
Hypoästhesie,	Sehr häufig: 18 (17 %)	Häufig: 5 (6 %)
Parästhesie	Sehr häufig: 15 (15 %)	Häufig: 3 (4 %)
Ataxie	Häufig: 9 (9 %)	Häufig: 2 (2 %)
Gleichgewichtsstörung	Häufig: 2 (2 %)	k. A.
Tremor	Häufig: 5 (5 %)	Häufig: 3 (4 %)
Schwindel	Sehr häufig: 22 (21 %)	k. A.
Kopfschmerzen	Sehr häufig: 15 (15 %)	Sehr häufig: 14 (17 %)
Geschmacksstörung	Häufig: 3 (3 %)	k. A.
Augenerkrankungen		
Verschwommene Wahrnehmung	Häufig: 4 (4 %)	k. A.
Gefäßerkrankungen		
Hypotonie	Häufig: 8 (8 %)	k. A.
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Pleuraerguss	Häufig: 10 (10 %)	k. A.
Giemen	Häufig: 5 (5 %)	k. A.
Dyspnoe	Sehr häufig: 21 (20 %)	k. A.
Husten	Sehr häufig: 26 (25 %)	k. A.
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Diarrhoe	Sehr häufig: 23 (22 %)	Häufig: 2 (2 %)
Entzündung der Mundschleimhaut	Häufig: 8 (8 %)	Häufig: 1 (1 %)
Erbrechen	Sehr häufig: 23 (22 %)	Häufig: 8 (10 %)
Bauchschmerzen	Häufig: 9 (9 %)	k. A.
Verstopfung	Sehr häufig: 22 (21 %)	Häufig: 1 (1 %)
Übelkeit	Sehr häufig: 42 (41 %)	Häufig: 2 (2 %)
Leber- und Gallenerkrankungen		
Hyperbilirubinämie	Häufig: 3 (3 %)	Häufig: 8 (10 %)
Erhöhte Transaminasenwerte	k. A.	Sehr häufig: 10 (12 %)
Erhöhte Aspartataminotransferasewerte	Häufig: 6 (6 %)	k. A.
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Muskelschwäche	Häufig: 8 (8 %)	k. A.
Myalgie	Sehr häufig: 13 (13 %)	k. A.
Arthralgie	Häufig: 9 (9 %)	Häufig: 1 (1 %)

Rückenschmerzen	Häufig: 8 (8 %)	k. A.
Gliederschmerzen	Häufig: 7 (7 %)	Häufig: 2 (2 %)
Rhabdomyolyse, Kreatinphosphokinase im Blut erhöht (siehe Daten nach Markteinführung)	Selten: k. A.	Selten: k. A.
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		
Erhöhte Kreatininwerte im Blut	Häufig: 2 (2 %)	Häufig: 5 (6 %)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Ödem	Sehr häufig: 11 (11 %)	k. A.
Gangstörung	Häufig: 6 (6 %)	k. A.
Peripheres Ödem	Sehr häufig: 15 (15 %)	k. A.
Fieber	Sehr häufig: 24 (23 %)	Häufig: 2 (2 %)
Schmerzen	Sehr häufig: 11 (11 %)	k. A.
Müdigkeit	Sehr häufig: 51 (50 %)	Häufig: 1 (1 %)
Asthenie	Sehr häufig: 18 (17 %)	Häufig: 5 (6 %)

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Es gab einen einzelnen zusätzlichen Bericht einer durch Biopsie bestätigten progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie in der Erwachsenengruppe.

Es gab Berichte mitunter tödlich verlaufender opportunistischer Infektionen bei Patienten unter einer Nelarabin-Therapie.

Erkrankungen des Nervensystems

Es liegen Berichte über mit Demyelinisierung verbundene Nebenwirkungen und aufsteigende periphere Neuropathien ähnlich einem Guillain-Barré-Syndrom vor.

Ein Patient in der pädiatrischen Gruppe erlitt ein tödlich verlaufendes neurologisches Ereignis in Form eines Status epilepticus.

Daten aus NCI-Studien/aus dem "Compassionate-Use"-Programm und Phase-I-Studien

Zusätzlich zu den in den Zulassungsstudien beobachteten Nebenwirkungen liegen auch Daten von 875 Patienten aus NCI-Studien/aus dem "Compassionate-Use"-Programm (694 Patienten) und aus Phase-I-Studien (181 Patienten) mit Nelarabin vor. Folgende Nebenwirkungen wurden zusätzlich beobachtet:

Gutartige und bösartige Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)

Tumor-Lyse-Syndrom – 7 Fälle (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4)

Daten nach Markteinführung

Rhabdomyolyse und erhöhte Kreatinphosphokinase-Spiegel im Blut wurden nach der Zulassung von Nelarabin identifiziert. Dies schließt sowohl Spontanmeldungen als auch schwerwiegende unerwünschte Ereignisse aus laufenden klinischen Studien ein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Es wurde kein Fall einer Überdosierung berichtet.

Nelarabin wurde in klinischen Studien einem pädiatrischen Patienten in einer Dosis bis zu 75 mg/kg (ungefähr 2.250 mg/m²) täglich über 5 Tage, 5 erwachsenen Patienten in Dosen bis zu 60 mg/kg (ungefähr 2.400 mg/m²) täglich über 5 Tage und weiteren 2 Erwachsenen bis zu 2.900 mg/m² an den Tagen 1, 3 und 5 gegeben.

Anzeichen und Symptome

Es ist wahrscheinlich, dass eine Überdosierung von Nelarabin zu schwerer Neurotoxizität (möglicherweise einschließlich Paralyse und Koma), Myelosuppression und potenziell zum Tod führen kann. Bei einer Dosis von 2.200 mg/m², an den Tagen 1, 3 und 5 alle 21 Tage gegeben, entwickelten 2 Patienten eine signifikante aufsteigende sensorische Neuropathie vom Grad 3. In Kernspinuntersuchungen dieser 2 Patienten wurden Befunde, die mit einem demyelinisierenden Prozess des zervikalen Rückenmarks übereinstimmen, nachgewiesen.

Behandlung

Es ist kein Gegenmittel bei Überdosierung von Nelarabin bekannt. Unterstützende Maßnahmen entsprechend guter klinischer Praxis sollten bei Bedarf eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetabolite, Purin-Analoga,
ATC-Code: L01BB07

Nelarabin ist eine Vorstufe des Desoxyguanosinanalogs ara-G. Nelarabin wird rasch durch die Adenosindeaminase (ADA) zu ara-G demethyliert und danach intrazellulär durch die Desoxyguanosinkinase und Desoxycytidinkinase zu seinem 5'-Monophosphat-Metaboliten phosphoryliert. Der Monophosphat-Metabolit wird anschließend zum aktiven 5'-Triphosphat ara-GTP umgewandelt. Eine Akkumulation von ara-GTP in leukämischen Blasten ermöglicht den bevorzugten Einbau von ara-GTP in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und führt in der Folge zur Hemmung der DNA-Synthese. Dies führt zum Zelltod. Andere Mechanismen könnten ebenfalls zur zytotoxischen Wirkung von Nelarabin beitragen. *In vitro* reagieren T-Zellen auf die zytotoxische Wirkung von Nelarabin empfindlicher als B-Zellen.

Klinische Wirksamkeit und klinische Daten

Studien an Erwachsenen

In einer offenen Studie, die von der Cancer and Leukaemia Group B und von der Southwest Oncology

Group durchgeführt wurde, wurde die Sicherheit und Wirksamkeit von Nelarabin bei 39 Erwachsenen mit akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) oder lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL) untersucht. 28 von 39 erwachsenen Patienten im Alter von 16 bis 65 Jahren (im Mittel 34 Jahre) erlitten ein Rezidiv nach mindestens zwei vorangegangenen Induktionsschemata oder waren gegen diese refraktär. Nelarabin wurde intravenös in einer Dosis von 1.500 mg/m² über zwei Stunden an den Tagen 1, 3 und 5 eines 21-Tage-Zyklus gegeben. Bei 5 von den 28 mit Nelarabin behandelten Patienten (18 %) [95 % KI: 6 %-37 %] wurde eine komplette Remission (Blastenzahl im Knochenmark \leq 5 %, keine weiteren Anzeichen der Krankheit, vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbilds) erzielt. Bei insgesamt 6 Patienten (21 %) [95 % KI: 8 %-41 %] wurde eine komplette Remission mit oder ohne hämatologische Wiederherstellung erzielt. Die Zeit bis zum Erreichen einer kompletten Remission nach beiden Ansprechkriterien lag im Bereich von 2,9 bis 11,7 Wochen. Die Dauer des Ansprechens (nach beiden Ansprechkriterien, n = 5) betrug zwischen 15 und 195+ Wochen. Die mediane Gesamtüberlebenszeit betrug 20,6 Wochen [95 % KI: 10,4-36,4]. Die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 29 % [95 % KI: 12 %-45 %].

Studien an Kindern und Jugendlichen

In einer offenen multizentrischen Studie, die von der Childrens Oncology Group durchgeführt wurde, wurde Nelarabin intravenös über eine Stunde an 5 aufeinander folgenden Tagen an 151 Patienten im Alter von \leq 21 Jahren gegeben, davon 149 mit rezidivierter oder refraktärer akuter lymphoblastischer T-Zell-Leukämie (T-ALL) oder rezidiviertem oder refraktärem lymphoblastischem T-Zell-Lymphom (T-LBL). Vierundachtzig (84) Patienten, von denen zuvor 39 mit zwei oder mehr Induktionsschemata und 31 mit einem Induktionsschema behandelt worden waren, erhielten 650 mg Nelarabin/m²/Tag intravenös über eine Stunde an 5 aufeinander folgenden Tagen alle 21 Tage.

Von den 39 Patienten, die zuvor zwei oder mehr Induktionsschemata erhalten hatten, wurde bei 5 (13 %) [95 % KI: 4 %-27 %] eine komplette Remission (Blastenzahl im Knochenmark \leq 5 %, keine weiteren Anzeichen der Krankheit, vollständige Wiederherstellung des peripheren Blutbilds) und bei 9 (23 %) [95 % KI: 11 %-39 %] eine komplette Remission mit oder ohne vollständige hämatologische Wiederherstellung erzielt. Die Dauer der Remission nach beiden Ansprechkriterien lag zwischen 4,7 und 36,4 Wochen, das mediane Gesamtüberleben betrug 13,1 Wochen [95 % KI: 8,7-17,4], die Überlebensrate betrug nach einem Jahr 14 % [95 % KI: 3 %-26 %].

Insgesamt wurde bei dreizehn (42 %) der 31 Patienten, die zuvor mit einem Induktionsschema behandelt worden waren, eine komplette Remission erzielt. Davon hatten neun von diesen 31 Patienten auf das vorangegangene Induktionsschema nicht angesprochen (refraktäre Patienten). Bei vier (44 %) der neun refraktären Patienten konnte durch Nelarabin eine komplette Remission erzielt werden.

Dieses Arzneimittel wurde unter „Außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nelarabin ist eine Vorstufe des Desoxyguanosinanalogs ara-G. Nelarabin wird rasch durch die Adenosindeaminase (ADA) zu ara-G demethyliert und danach intrazellulär durch die Desoxyguanosinkinase und Desoxycytidinkinase zu seinem 5'-Monophosphat-Metaboliten phosphoryliert. Der Monophosphat-Metabolit wird anschließend zum aktiven 5'-Triphosphat ara-GTP umgewandelt. Eine Akkumulation von ara-GTP in leukämischen Blasten ermöglicht den bevorzugten Einbau von ara-GTP in die Desoxyribonukleinsäure (DNA) und führt in der Folge zur Hemmung der DNA-Synthese. Dies führt zum Zelltod. Andere Mechanismen könnten ebenfalls zur zytotoxischen Wirkung von Nelarabin beitragen. *In vitro* reagieren T-Zellen auf die zytotoxische Wirkung von

Nelarabin empfindlicher als B-Zellen.

Mittels einer übergreifenden Analyse aus den Daten aus vier Phase-I-Studien wurde die Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G bei Patienten unter 18 Jahren und bei erwachsenen Patienten mit refraktärer Leukämie oder Lymphom charakterisiert.

Resorption

Erwachsene

Im Allgemeinen traten die C_{\max} -Werte von ara-G im Plasma am Ende der Nelarabin-Infusion auf und waren generell höher als die C_{\max} -Werte von Nelarabin, was auf eine schnelle und weitgehende Umwandlung von Nelarabin in ara-G schließen lässt. Nach Infusion von 1.500 mg Nelarabin/m² über zwei Stunden bei erwachsenen Patienten betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %) C_{\max} - und AUC_{inf} -Werte von Nelarabin im Plasma 13,9 µM (81 %) bzw. 13,5 µM.h (56 %). Die mittleren C_{\max} - und AUC_{inf} -Werte von ara-G im Plasma betragen 115 µM (16 %) bzw. 571 µM.h (30 %).

Die intrazelluläre C_{\max} von ara-G trat innerhalb von 3 bis 25 Stunden am Tag 1 auf. Die mittleren (Variationskoeffizient in %) intrazellulären C_{\max} - und AUC -Werte von ara-GTP betragen 95,6 µM (139 %) und 2214 µM.h (263 %) bei dieser Dosis.

Kinder und Jugendliche

Nach Infusion von 400 oder 650 mg/m² Nelarabin über eine Stunde bei 6 pädiatrischen Patienten betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %) C_{\max} - und AUC_{inf} -Werte von Nelarabin im Plasma, auf 650 mg/m² normiert, 45,0 µM (40 %) bzw. 38,0 µM (39 %). Die mittleren C_{\max} - und AUC_{inf} -Werte von ara-G im Plasma betragen 60,1 µM (17 %) bzw. 212 µM.h (18 %).

Verteilung

Auf Basis der kombinierten Pharmakokinetik-Daten aus der Phase I mit Nelarabin-Dosen von 104 bis 2.900 mg/m² zeigen Nelarabin und ara-G ein beträchtliches Verteilungsvolumen. Spezifisch für Nelarabin betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %) V_{ss} -Werte 115 l/m² (159 %) bei erwachsenen bzw. 89,4 l/m² (278 %) bei pädiatrischen Patienten. Für ara-G betragen die mittleren (Variationskoeffizient in %) V_{ss} -Werte 44,8 l/m² (32 %) bei erwachsenen bzw. 32,1 l/m² (25 %) bei pädiatrischen Patienten.

Nelarabin und ara-G binden nicht wesentlich an menschliche Plasmaproteine (weniger als 25 %) *in vitro*, die Bindung ist bis in den Bereich von 600 µM unabhängig von den Nelarabin- oder ara-G-Konzentrationen.

Sowohl nach täglicher Gabe von Nelarabin als auch nach Gabe an den Tagen 1, 3 und 5 wurde keine Akkumulation von Nelarabin oder ara-G im Plasma beobachtet.

Die intrazellulären ara-GTP-Konzentrationen in leukämischen Blasten waren über einen längeren Zeitraum nach der Gabe von Nelarabin quantifizierbar. Intrazelluläres ara-GTP akkumuliert nach wiederholter Gabe von Nelarabin. Beim Tag-1-3-5-Schema waren die C_{\max} - und $AUC_{(0-t)}$ -Werte am Tag 3 ungefähr 50 % bzw. 30 % höher als die C_{\max} - und $AUC_{(0-t)}$ -Werte an Tag 1.

Biotransformation

Der Hauptweg der Metabolisierung von Nelarabin verläuft über die O-Demethylierung durch die Adenosindeaminase zum ara-G, aus dem durch Hydrolyse Guanin entsteht. Darüber hinaus wird ein Teil des Nelarabins zum Methylguanin hydrolysiert, aus dem durch O-Demethylierung Guanin entsteht. Aus Guanin wird durch N-Desaminierung Xanthin gebildet, das weiter zur Harnsäure oxidiert wird.

Elimination

Nelarabin und ara-G werden rasch aus dem Plasma mit einer Halbwertszeit von ungefähr 30 Minuten bzw. 3 Stunden eliminiert. Diese Ergebnisse wurden bei Patienten mit refraktärer Leukämie oder Lymphom gefunden, denen eine Dosis von 1.500 mg Nelarabin/m² (Erwachsene) oder 650 mg/m² (Kinder) gegeben wurde.

Die kombinierten Pharmakokinetikdaten aus der Phase I mit Nelarabin-Dosen von 104 bis 2.900 mg/m² weisen die mittleren (Variationskoeffizient in %) Clearance (CL)-Werte für Nelarabin mit 138 l/h/m² (104 %) bzw. 125 l/h/m² (214 %) bei erwachsenen bzw. pädiatrischen Patienten am Tag 1 (Erwachsene n = 65; pädiatrische Patienten n = 21) aus. Die scheinbare Clearance von ara-G (CL/F) ist zwischen beiden Gruppen am Tag 1 vergleichbar [9,5 l/h/m² (35 %) bei erwachsenen Patienten und 10,8 l/h/m² (36 %) bei pädiatrischen Patienten].

Nelarabin und ara-G werden teilweise über die Nieren ausgeschieden. 24 Stunden nach der Nelarabin-Infusion am Tag 1 betrug bei 28 erwachsenen Patienten die mittlere Urinexkretion von Nelarabin bzw. ara-G 5,3 % bzw. 23,2 % der verwendeten Dosis. Die renale Clearance betrug im Durchschnitt 9,0 l/h/m² (151 %) für Nelarabin und 2,6 l/h/m² (83 %) für ara-G bei 21 erwachsenen Patienten.

Da der zeitliche Verlauf der intrazellulären ara-GTP-Konzentrationen verlängert war, konnte die Eliminationshalbwertszeit nicht exakt bestimmt werden.

Kinder und Jugendliche

Es sind nur begrenzte klinisch-pharmakologische Daten bei Patienten unter 4 Jahren verfügbar.

Die kombinierten Pharmakokinetikdaten aus der Phase I mit Nelarabin-Dosen von 104 bis 2.900 mg/m² lassen eine Vergleichbarkeit der Clearance (CL)- und V_{ss}-Werte für Nelarabin und ara-G zwischen den Gruppen erkennen. Weitere Daten zur Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G bei Kindern und Jugendlichen sind in anderen Unterabschnitten enthalten.

Geschlecht

Das Geschlecht hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nelarabin oder ara-G im Plasma. Die intrazellulären C_{max}- und AUC_(0-t)-Werte von ara-GTP lagen bei gleicher Dosisstufe im Schnitt bei erwachsenen Patientinnen 2- bis 3fach höher als bei erwachsenen männlichen Patienten.

Ethnische Zugehörigkeit

Der Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G wurde nicht speziell untersucht. In einer studienübergreifenden pharmakokinetischen/pharmakodynamischen Analyse hatte die ethnische Zugehörigkeit keinen offensichtlichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nelarabin, ara-G oder von intrazellulärem ara-GTP.

Nierenfunktionsstörungen

Die Pharmakokinetik von Nelarabin und ara-G wurde nicht speziell bei niereninsuffizienten oder Hämodialyse-Patienten untersucht. Nelarabin wird nur in geringem Ausmaß (5 bis 10 % der verwendeten Dosis) über die Nieren ausgeschieden. Ara-G wird in größerem Ausmaß (20 bis 30 % der verwendeten Nelarabin-Dosis) über die Nieren ausgeschieden. In den klinischen Studien wurden Erwachsene und Kinder in drei Gruppen eingestuft: normale Nierenfunktion mit einer CL_{cr} größer als 80 ml/min (n = 56), leichte Nierenfunktionsstörung mit einer CL_{cr} im Bereich von 50 bis 80 ml/min (n = 12) und mäßige Nierenfunktionsstörung mit einer CL_{cr} von weniger als 50 ml/min (n = 2). Die mittlere scheinbare Clearance (CL/F) von ara-G war bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung um etwa 7 % niedriger als bei Patienten mit normaler Nierenfunktion (siehe Abschnitt 4.2). Es liegen keine Daten für eine Dosierungsempfehlung bei Patienten mit einer CL_{cr} unter 50 ml/min vor.

Ältere Patienten

Das Alter hat keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Nelarabin oder ara-G. Eine Reduzierung der Nierenfunktion, wie sie häufig bei Älteren vorkommt, kann die Clearance von ara-G verringern (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, aber bei Tieren nach Exposition im humantherapeutischen Bereich auftraten und als möglicherweise relevant für die klinische Anwendung zu bewerten sind, waren wie folgt: Nelarabin verursachte histopathologische Veränderungen im zentralen Nervensystem (Vakuolisierung der weißen Substanz und degenerative Veränderungen im Großhirn, Kleinhirn und in der Wirbelsäule) von Affen nach 23-tägiger Behandlung mit Nelarabin bei einer Exposition unterhalb der humantherapeutischen Exposition. Nelarabin wirkte *in vitro* zytotoxisch auf Monozyten und Makrophagen.

Karzinogenität

Studien zur Karzinogenität von Nelarabin wurden nicht durchgeführt.

Mutagenität

Nelarabin war an L5178Y/TK-Mauslymphomzellen mit oder ohne metabolische Aktivierung mutagen.

Reproduktionstoxizität

Im Vergleich zur Kontrolle verursachte Nelarabin bei Kaninchen in Dosen, die ungefähr 24 % der humantherapeutischen Dosis auf einer mg/m^2 -Basis entsprachen, während der Organogenese eine erhöhte Häufigkeit von fötalen Missbildungen, Anomalien und Veränderungen. Bei Kaninchen wurden nach Gabe einer Dosis, die ungefähr dem 2-Fachen der Dosis für Erwachsene entsprach, Gaumenspalten, nach Gabe einer Dosis, die ungefähr 79 % der Dosis für Erwachsene entsprach, fehlende Daumen und in allen Dosisstufen fehlende Gallenblasen, akzessorische Lungenlappen, fusionierte oder zusätzliche Rippen sowie eine verzögerte Knochenbildung gesehen. Nach Gabe einer Dosis, die ungefähr dem 2-Fachen der Dosis für Erwachsene entsprach, waren bei Kaninchen maternale Gewichtszunahme und fötale Körpergewichte reduziert.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Wirkung von Nelarabin auf die Fertilität durchgeführt. Jedoch wurden keine Nebenwirkungen an den Hoden und Ovarien von Affen festgestellt, denen Nelarabin intravenös in Dosen bis zu 32 % der Dosis für Erwachsene auf einer mg/m^2 -Basis 30 Tage hintereinander gegeben wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Anbruch der Durchstechflasche ist Atriance bis zu 8 Stunden bei bis zu 30°C haltbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Aufbewahrungsbedingungen nach Anbruch des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Durchsichtige Durchstechflaschen (Typ I) mit Bromobutylgummistopfen, versiegelt mit einem Aluminiumverschluss.

Jede Durchstechflasche enthält 50 ml Lösung. Atriance ist in Packungen zu 6 Durchstechflaschen erhältlich.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Die übliche Vorgehensweise beim Umgang mit zytotoxischen antineoplastischen Arzneimitteln und ihrer Entsorgung ist zu beachten:

- Die Mitarbeiter sind in der Handhabung und Abgabe dieses Arzneimittels zu unterweisen.
- Schwangere Mitarbeiterinnen sind vom Umgang mit diesem Arzneimittel auszuschließen.
- Das Personal sollte beim Umgang mit diesem Arzneimittel bzw. bei Abgabe dieses Arzneimittels geeignete Schutzkleidung mit Gesichtsmaske, Schutzbrille und Handschuhen tragen.
- Alle Gegenstände, die zur Anwendung oder Reinigung verwendet werden, einschließlich der Handschuhe, sind in Abfallbehältern für kontaminiertes Material einer Hochtemperaturverbrennung zuzuführen. Jeglicher Flüssigabfall von der Herstellung der Nelarabin-Infusionslösung kann mit viel Wasser abgeleitet werden.
- Bei versehentlichem Haut- oder Augenkontakt ist sofort mit großen Mengen Wassers zu spülen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/07/403/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 22. August 2007

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 16. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

04/2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.