

ATRIANCE

▼ MR EF

Sandoz AS

Infusionsvätska, lösning 5 mg/ml
(Klar, färglös lösning.)

Antineoplastiska medel, antimetaboliter, purinanaloger.

Aktiv substans:

Nelarabin

ATC-kod:

L01BB07

Läkemedel från Sandoz AS omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Texten är baserad på produktresumé: 12/2022.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

Nelarabin är indicerat för behandling av patienter med akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) och T-cell lymfoblastlymfom (T-LBL), vars sjukdom inte svarat på eller recidiverat efter behandling med minst två kemoterapiregimer.

På grund av den lilla patientpopulationen med dessa sjukdomar är informationen som stöder dessa indikationer baserad på begränsade data.

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt Innehåll.

Dosering

Nelarabin får endast administreras i närvaro av läkare med erfarenhet av att använda cytotoxiska medel.

Dosering

Fullständig blodstatus inklusive trombocyter måste utföras regelbundet (se avsnitt Varningar och försiktighet och Biverkningar).

Vuxna och ungdomar (16 år och äldre)

Den rekommenderade dosen nelarabin för vuxna och ungdomar 16 år och äldre är 1500 mg/m^2 ges intravenöst under två timmar dag 1, 3 och 5, vilket upprepas var 21:a dag.

Barn och ungdomar (21 år och yngre)

Den rekommenderade dosen nelarabin för barn och ungdomar (21 år och yngre) är 650 mg/m^2 som ges intravenöst under en timme varje dag i 5 på varandra följande dagar, vilket upprepas var 21:a dag.

I kliniska studier har både 650 mg/m^2 och 1500 mg/m^2 använts hos patienter i åldersintervallet 16 till 21 år. Effekt och säkerhet var likvärdigt hos de båda behandlingarna. Förskrivande läkare ska överväga vilken behandling som är lämpligast när patienter i detta åldersintervall behandlas.

De kliniska farmakologiska data som finns att tillgå för patienter under 4 år är begränsade (se avsnitt Farmakokinetik).

Dosmodifiering

Nelarabin måste sättas ut vid första tecken på neurologiska händelser av grad 2 eller högre enligt National Cancer Institute Common Toxicity Criteria Adverse Event (NCI CTCAE). Att vänta med efterföljande doser är ett alternativ vid annan toxicitet, inklusive hematologisk toxicitet.

Särskilda patientgrupper

Äldre

Otillräckligt antal patienter i åldern 65 år eller äldre har behandlats med nelarabin för att kunna avgöra om de svarat annorlunda än yngre patienter (se avsnitt Varningar och försiktighet och Farmakokinetik).

Nedsatt njurfunktion

Nelarabin har inte undersökts hos individer med nedsatt njurfunktion. Nelarabin och 9- β -D-arabino-furanosylguanin (ara-G)

utsöndras delvis via njurarna (se avsnitt Farmakokinetik). Det finns inte tillräckligt med data som stödjer en rekommendation om dosjustering hos patienter med kreatininclearance Cl_{cr} mindre än 50 ml/min. Patienter med nedsatt njurfunktion måste följas noggrant med avseende på toxicitet när de behandlas med nelarabin.

Nedsatt leverfunktion

Nelarabin har inte undersökts hos patienter med nedsatt leverfunktion. Dessa patienter ska behandlas med försiktighet.

Administreringsätt

Nelarabin är endast avsett för intravenös användning och får inte spädas före administrering. Lämplig dos av nelarbin måste överföras till en infusionspåse av polyvinylklorid (PVC) eller etylvinylacetat (EVA) eller en glasbehållare och administreras intravenöst som en två-timmars infusion till vuxna patienter och som en en-timmas infusion till pediatrika patienter.

Varningar och försiktighet

NEUROLOGISKA BIVERKNINGAR

Svåra neurologiska biverkningar har rapporterats vid behandling med nelarabin. Dessa biverkningar inkluderade förändrat mentalt status inklusive svår somnolens, förvirring och koma, effekter på centrala nervsystemet inklusive kramper, ataxi och status epilepticus och perifer neuropati inklusive hypoestesi såsom domningar och parestesier men även motorisk svaghet och paralyt. Det finns även rapporter med biverkningar som förknippas med demyelinisering och ascenderande perifera neuropatier som liknar Guillain-Barrés syndrom (se avsnitt Biverkningar).

Neurotoxicitet är den dosbegränsande toxiciteten hos nelarabin. Fullständig återhämtning från dessa reaktioner har inte alltid skett när man slutat med nelarabin. Därför rekommenderas starkt en noggrann kontroll avseende neurologiska reaktioner och nelarabin måste sättas ut vid första tecken på neurologiska reaktioner av grad 2 eller högre enligt NCI CTCAE.

Patienter som tidigare eller samtidigt behandlats med intratekal kemoterapi eller tidigare behandlats med kraniospinal strålning löper potentiellt en ökad risk för neurologiska biverkningar (se avsnitt Dosering - dosmodifiering) och därför rekommenderas inte samtidig intratekal kemoterapi och/eller kraniospinal strålning.

Immunisering med levande vaccin har en möjlighet att orsaka infektion hos immunsupprimerade patienter. Immunisering med levande vacciner är därför inte rekommenderat.

Leukopeni, trombocytopeni, anemi och neutropeni (inklusive febril neutropeni) har förknippats med nelarabinbehandling. Fullständig blodstatus inklusive trombocyter måste utföras regelbundet (se avsnitt Dosering och Biverkningar).

Patienter som får nelarabin rekommenderas att få intravenös hydrering enligt gängse medicinsk praxis för behandling av hyperurikemi hos patienter med risk för tumörlyssyndrom. För patienter med risk för hyperurikemi, ska användning av allopurinol beaktas.

Äldre

Kliniska studier med nelarabin har inte omfattat tillräckligt stort antal patienter i åldern 65 år eller äldre för att kunna avgöra om de

svarar annorlunda jämfört med yngre patienter. I en undersökande analys, visade det sig att ökande ålder, speciellt 65 år och äldre, var förknippad med ökad förekomst av neurologiska biverkningar.

Karcinogenicitet och mutagenicitet

Tester av den karcinogena potentialen hos nelarabin har inte genomförts. Nelarabin är emellertid känt för att vara genotoxiskt för däggdjursceller (se avsnitt Prekliniska uppgifter).

Natriumvarning

Detta läkemedel innehåller 88,51 mg (3,85 mmol) natrium per injektionsflaska (50 ml), motsvarande 4,4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

Interaktioner

Nelarabin och ara-G hämmade inte på ett signifikant sätt aktiviteterna hos de huvudsakliga levercytokrom P450 (CYP) isoenzymerna CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, eller CYP3A4 *in vitro*.

Samtidig administrering av nelarabin i kombination med adenosindeaminashämmare till exempel pentostatin, rekommenderas inte. Samtidig administrering kan minska effekten av nelarabin och/eller förändra biverkningsprofilen hos de båda aktiva substanserna.

Graviditet

Det finns ingen eller begränsad mängd data från behandling av gravida kvinnor med nelarabin.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt Prekliniska uppgifter). Risken för människa är okänd, emellertid kommer exponering under graviditet troligtvis leda till anomalier och missbildningar av fostret.

Nelarabin ska användas under graviditet endast då det är absolut nödvändigt. Om en patient blir gravid under behandling med nelarabin ska hon informeras om den möjliga risken för fostret.

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Både sexuellt aktiva män och kvinnor ska använda effektiva preventivmetoder under behandlingen med nelarabin. Män med en partner som är gravid eller som kan bli gravid ska använda kondom under behandling med nelarabin och i minst tre månader efter avslutad behandling.

Amning

Det är inte känt huruvida nelarabin eller dess metaboliter utsöndras i modersmjölk. En risk för det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Amning ska avbrytas under behandling med Atriance.

Fertilitet

Effekten av nelarabin på fertiliteten hos människa är okänd. På grundval av substansens farmakologiska verkan är oönskade effekter på fertiliteten möjliga. Familjeplanering ska vid behov diskuteras med patienterna.

Trafik

Atriance har påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Patienter som behandlas med nelarabin löper en potentiell risk att drabbas av somnolens under, och i flera dagar efter behandlingen. Patienter måste varnas för att somnolens kan påverka förmågan att utföra kvalificerade uppgifter, till exempel att köra bil.

Biverkningar

Summering av säkerhetsprofilen

Säkerhetsprofilen från pivotala kliniska prövningar vid de rekommenderade doserna av nelarabin hos vuxna (1500 mg/m²) och barn (650 mg/m²) är baserad på data från 103 vuxna respektive 84 pediatrika patienter. De vanligast förekommande biverkningarna var trötthet, störningar i magtarmkanalen, hematologiska störningar, störningar i andningsvägarna, störningar i nervsystemet (sömnighet, perifera neurologiska störningar [sensoriska och motoriska], yrsel, hypoestesi, parestesi, huvudvärk) och pyrexia. Den dosbegränsande toxiciteten i samband med nelarabinbehandling är neurotoxicitet (se avsnitt Varningar och försiktighet).

Tabell över biverkningar

Följande indelning har använts för klassificering av frekvens: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10000$), och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

| Biverkningar | Vuxna (1500 mg/m²) N=103 | Barn (650 mg/m²) N=84 |
|--|--|---|
| Infektioner och infestationer | | |
| Infektion (inklusive men inte begränsad till sepsis, bakteriemi, pneumoni, svampinfektion) | Mycket vanliga: 40 (39%) | Mycket vanliga: 13 (15%) |
| Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper) | | |
| Tumörlyssyndrom (se även data från "compassionate use"-program och icke-pivotala studier) | Vanliga: 1 (1%) | Ej tillämplig |
| Blodet och lymfsystemet | | |
| Febril neutropeni | Mycket vanliga: 12 (12%) | Vanliga: 1 (1%) |
| Neutropeni | Mycket vanliga: 83 (81%) | Mycket vanliga: 79 (94%) |
| Leukopeni | Vanliga: 3 (3%) | Mycket vanliga: 32 (38%) |
| Trombocytopeni | Mycket vanliga: 89 (86%) | Mycket vanliga: 74 (88%) |
| Anemi | Mycket vanliga: 102 (99%) | Mycket vanliga: 80 (95%) |
| Metabolism och nutrition | | |
| Hypoglykemi | Ej tillämplig | Vanliga: 5 (6%) |
| Hypokalcemi | Vanliga: 3 (3%) | Vanliga: 7 (8%) |

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Hypomagnesemi | Vanliga: 4 (4%) | Vanliga: 5 (6%) |
| Hypokalemi | Vanliga: 4 (4%) | Mycket vanliga: 9 (11%) |
| Anorexi | Vanliga: 9 (9%) | Ej tillämplig |
| Psykiska störningar | | |
| Förvirringstillstånd | Vanliga: 8 (8%) | Vanliga: 2 (2%) |
| Centrala och perifera nervsystemet | | |
| Krampanfall (bland annat konvulsioner, grand mal-anfall, status epilepticus) | Vanliga: 1 (1%) | Vanliga: 5 (6%) |
| Amnesi | Vanliga: 3 (3%) | Ej tillämplig |
| Somnolens | Mycket vanliga: 24 (23%) | Vanliga: 6 (7%) |
| Perifera neurologiska störningar (sensoriska och motoriska) | Mycket vanliga: 22 (21%) | Mycket vanliga: 10 (12%) |
| Hypoestesi | Mycket vanliga: 18 (17%) | Vanliga: 5 (6%) |
| Parestesi | Mycket vanliga: 15 (15%) | Vanliga: 3 (4%) |
| Ataxi | Vanliga: 9 (9%) | Vanliga: 2 (2%) |
| Balansrubbingar | Vanliga: 2 (2%) | Ej tillämplig |
| Tremor | Vanliga: 5 (5%) | Vanliga: 3 (4%) |
| Yrsel | Mycket vanliga: 22 (21%) | Ej tillämplig |
| Huvudvärk | Mycket vanliga: 15 (15%) | Mycket vanliga: 14 (17%) |
| Dysgeusi | Vanliga: 3 (3%) | Ej tillämplig |

| | | |
|--|--------------------------|--------------------------|
| Ögon | | |
| Dimsyn | Vanliga: 4 (4%) | Ej tillämplig |
| Blodkärl | | |
| Hypotoni | Vanliga: 8 (8%) | Ej tillämplig |
| Andningsvägar, bröstorg och mediastinum | | |
| Pleurautgjutning | Vanliga: 10 (10%) | Ej tillämplig |
| Väsande eller pipande andning | Vanliga: 5 (5%) | Ej tillämplig |
| Dyspné | Mycket vanliga: 21 (20%) | Ej tillämplig |
| Hosta | Mycket vanliga: 26 (25%) | Ej tillämplig |
| Magtarmkanalen | | |
| Diarré | Mycket vanliga: 23 (22%) | Vanliga: 2 (2%) |
| Stomatit | Vanliga: 8 (8%) | Vanliga: 1 (1%) |
| Kräkningar | Mycket vanliga: 23 (22%) | Vanliga: 8 (10%) |
| Buksmärta | Vanliga: 9 (9%) | Ej tillämplig |
| Förstoppning | Mycket vanliga: 22 (21%) | Vanliga: 1 (1%) |
| Illamående | Mycket vanliga: 42 (41%) | Vanliga: 2 (2%) |
| Lever och gallvägar | | |
| Hyperbilirubinemi | Vanliga: 3 (3%) | Vanliga: 8 (10%) |
| Förhöjda transaminaser | Ej tillämplig | Mycket vanliga: 10 (12%) |
| Förhöjt aspartatamino transferas | Vanliga: 6 (6%) | Ej tillämplig |

| Muskuloskeletala systemet och bindväv | | |
|---|--------------------------|-------------------------|
| Muskelsvaghet | Vanliga: 8 (8%) | Ej tillämplig |
| Myalgi | Mycket vanliga: 13 (13%) | Ej tillämplig |
| Artralgi | Vanliga: 9 (9%) | Vanliga: 1 (1%) |
| Ryggont | Vanliga: 8 (8%) | Ej tillämplig |
| Smärta i extremitet | Vanliga: 7 (7%) | Vanliga: 2 (2%) |
| Rabdomyolys, ökning av kreatin fosfokinas i blodet (se Data efter marknadsgodkännandet) | Sällsynt: Ej tillämplig | Sällsynt: Ej tillämplig |
| Njurar och urinvägar | | |
| Förhöjt kreatinin i blodet | Vanliga: 2 (2%) | Vanliga: 5 (6%) |
| Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället | | |
| Ödem | Mycket vanliga: 11 (11%) | Ej tillämplig |
| Gånggrubbning | Vanliga: 6 (6%) | Ej tillämplig |
| Perifert ödem | Mycket vanliga: 15 (15%) | Ej tillämplig |
| Pyrexia | Mycket vanliga: 24 (23%) | Vanliga: 2 (2%) |
| Smärta | Mycket vanliga: 11 (11%) | Ej tillämplig |
| Trötthet | Mycket vanliga: 51 (50%) | Vanliga: 1 (1%) |
| Asteni | Mycket vanliga: 18 (17%) | Vanliga: 5 (6%) |

Beskrivning av vissa biverkningar

Infektioner och infestationer

Det fanns en ytterligare biopsirapport som bekräftade progressiv multifokal leukoencefalopati i den vuxna populationen.

Det har förekommit rapporter om ibland fatala opportunistiska infektioner hos patienter som fått behandling med nelarabin.

Centrala och perifera nervsystemet

Det har även förekommit rapporter om händelser som är förknippade med demyelinisering och ascenderande perifera neuropatier som liknar framträdandet vid Guillain-Barrés syndrom. Två patienter i barngruppen drabbades av fatala neurologiska händelser.

Data från NCI-studier/"compassionate use"-program och fas I-studier.

Förutom de biverkningar som sågs i de pivotala kliniska prövningarna, föreligger även data från 875 patienter från NCI-studier/"compassionate use"-program (694 patienter) och fas I-studier (181 patienter) med nelarabin. Följande ytterligare biverkningar förekom där:

Benigna och maligna neoplasier och ospecificerad

Tumörlyssyndrom - 7 fall (se avsnitt Dosering och Varningar och försiktighet).

Data efter marknadsgodkännandet

Rabdomyolys och ökning av kreatinfosfokinas i blodet har identifierats vid användning av nelarabin efter marknadsgodkännandet. Detta inkluderar såväl spontana fallrapporter som allvarliga biverkningar från pågående studier.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se.

Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Inga fall av överdosering har rapporterats.

Nelarabin har administrerats i kliniska prövningar upp till en dos om 75 mg/kg (cirka 2250 mg/m²) dagligen i 5 dagar till en barnpatient, upp till en dos om 60 mg/kg (cirka 2400 mg/m²) dagligen i 5 dagar till 5 vuxna patienter och upp till 2900 mg/m² till ytterligare två vuxna, dag 1, 3 och 5.

Symtom och tecken

En överdos av nelarabin skulle sannolikt leda till svår neurotoxicitet (eventuellt omfattande paralytisk och koma), myelosuppression och

skulle potentiellt kunna leda till att patienten avlider. Med en dos på 2200 mg/m² som ges dag 1, 3 och 5 var 21:a dag utvecklade 2 patienter en signifikant tilltagande sensorisk neuropati av grad 3. MRT-undersökningar av de 2 patienterna visade en bild överensstämmande med en demyeliniseringsprocess i halsryggraden.

Behandling

Det finns ingen känd antidot vid en överdosering av nelarabin. Stödjande vård enligt god klinisk praxis ska ges.

Farmakodynamik

Nelarabin är en prekursor till deoxiguanosinanalogen ara-G.

Nelarabin demetyleras snabbt av adenosindeaminas (ADA) till ara-G och fosforyleras sedan intracellulärt av deoxiguanosinkinase och deoxycytidinkinase till dess 5'-monofosfatmetabolit.

Monofosfatmetaboliten omvandlas därefter till den aktiva 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Ackumulering av ara-GTP i leukemiska blaster möjliggör preferentiell inkorporering av ara-GTP i deoxiribonukleinsyra (DNA), vilket leder till hämmad DNA-syntes. Detta leder i sin tur till celldöd. Andra mekanismer kan bidra till de cytotoxiska effekterna av nelarabin. *In vitro* är T-celler känsligare än B-celler för de cytotoxiska effekterna av nelarabin.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk studie på vuxna med recidiverande eller behandlingsresistent T-ALL och T-LBL

I en öppen studie som genomförts av Cancer and Leukaemia Group B och Southwest Oncology Group utvärderades säkerheten och

effekten av nelarabin hos 39 vuxna med akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) eller lymfoblastlymfom (T-LBL). Tjugoåtta (28) av de 39 vuxna patienterna hade fått recidiv eller var behandlingsresistenta mot minst två tidigare induktionsbehandlingar och var mellan 16 och 65 år (medelåldern var 34 år). Nelarabin administrerades intravenöst med en dos på $1500 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ under två timmar dag 1, 3 och 5, av en 21-dagars cykel. Fem av de 28 patienterna (18 %) [95 % CI: 6 %-37 %] som behandlades med nelarabin uppvisade komplett respons (andel blaster i benmärg ≤ 5 %, inga andra tecken på sjukdom och fullständig återhämtning av perifer blodstatus). Sammanlagt 6 patienter (21 %) [95 % CI: 8 %-41 %] uppvisade total respons med eller utan hematologisk återhämtning. Tiden till total respons hos båda responsklassificeringarna omfattade 2,9 till 11,7 veckor. Responsdurationen (hos båda responsklassificeringarna (n=5)) omfattade 15 till 195+ veckor. Mediantiden för totalöverlevnad var 20,6 veckor [95 % CI: 10,4-36,4]. Ettårsöverlevnaden var 29 % [95 % CI: 12 %-45 %].

Klinisk studie på pediatrika patienter med recidiverande eller behandlingsresistent T-ALL och T-LBL

I en öppen multicenterstudie som genomförts av Childrens Oncology Group administrerades nelarabin intravenöst under 1 timme i 5 dagar till 151 patienter ≤ 21 år, av vilka 149 hade fått recidiv eller behandlingsresistent akut lymfatisk leukemi av T-cellstyp (T-ALL) eller T-lymfoblastlymfom (T-LBL). Åttiofyra (84) patienter, av vilka 39 hade fått två eller fler tidigare induktionsbehandlingar och 31 hade fått en tidigare induktionsbehandling, behandlades med nelarabin $650 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ intravenöst under 1 timme dagligen i 5 på varandra följande dagar, vilket upprepades var 21:a dag.

Av de 39 patienter som hade fått två eller fler tidigare induktionsbehandlingar uppvisade 5 (13 %) [95 % CI: 4 %-27 %] komplett respons (andel blaster i benmärg \leq 5 %, inga andra tecken på sjukdom och fullständig återhämtning av perifer blodstatus) och 9 (23 %) [95 % CI: 11 %-39 %] uppvisade komplett respons med eller utan hematologisk återhämtning.

Responsdurationen hos båda responsklassificeringarna omfattade 4,7 till 36,4 veckor och medianöverlevnad var 13,1 veckor [95 % CI: 8.7-17.4] och ettårsöverlevnaden var 14 % [95 % CI: 3 %-26 %].

Tretton (42 %) av de 31 patienter som tidigare hade fått en induktionsbehandling uppvisade komplett respons totalt sett. Nio av dessa 31 patienter hade inte svarat på en tidigare induktion (behandlingsresistenta patienter). Fyra (44 %) av de nio behandlingsresistenta patienterna uppvisade komplett respons på nelarabin.

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om "godkännande i undantagsfall".

Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

Farmakokinetik

Nelarabin är en prekursor till deoxiguanosinanalogen ara-G. Nelarabin demetyleras snabbt av adenosindeaminas (ADA) till

ara-G och fosforyleras sedan intracellulärt av deoxiguanosinkinaser och deoxycytidinkinaser till dess 5'-monofosfatmetabolit. Monofosfatmetaboliten omvandlas därefter till den aktiva 5'-trifosfatformen, ara-GTP. Ackumulering av ara-GTP i leukemiska blaster möjliggör preferentiell inkorporering av ara-GTP i deoxiribonukleinsyra (DNA), vilket leder till hämmad DNA-syntes. Detta leder i sin tur till celldöd. Andra mekanismer kan bidra till de cytotoxiska effekterna av nelarabin. *In vitro* är T-celler känsligare än B-celler för de cytotoxiska effekterna av nelarabin.

Farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G hos patienter under 18 år och vuxna patienter med behandlingsresistent leukemi eller lymfom karakteriserades i en korsstudieanalys med hjälp av data från fyra fas I-studier.

Absorption

Vuxna

C_{\max} för ara-G i plasma uppträdde generellt i slutet av nelarabininfusionen och var i allmänhet högre än C_{\max} för nelarabin, vilket talar för en snabb och omfattande omvandling av nelarabin till ara-G.

Efter infusion av nelarabin 1500 mg/m^2 under två timmar hos vuxna patienter var genomsnittligt (%CV) C_{\max} och AUC_{inf} för nelarabin i plasma $13,9 \text{ } \mu\text{M}$ (81 %) respektive $13,5 \text{ } \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (56 %). Genomsnittligt C_{\max} och AUC_{inf} för ara-G i plasma var $115 \text{ } \mu\text{M}$ (16%) respektive $571 \text{ } \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (30 %).

Intracellulärt C_{\max} för ara-GTP sågs inom 3 till 25 timmar dag 1. Genomsnittligt (%CV) intracellulärt C_{\max} och AUC för ara-GTP var 95,6 μM (139 %) och 2214 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (263 %) vid denna dos.

Pediatrik population

Efter infusion av nelarabin 400 eller 650 mg/m^2 under en timme hos 6 pediatrika patienter var genomsnittligt (%CV) C_{\max} och AUC_{inf} för nelarabin i plasma, justerat för en dos på 650 mg/m^2 , 45,0 μM (40 %) respektive 38,0 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (39 %). Genomsnittligt C_{\max} och AUC_{inf} för ara-G i plasma var 60,1 μM (17 %) respektive 212 $\mu\text{M}\cdot\text{h}$ (18 %).

Distribution

Nelarabin och ara-G distribueras i stor utsträckning i kroppen baserat på kombinerade farmakokinetiska fas I-data vid nelarabindoser på 104 till 2,900 mg/m^2 . När det gäller nelarabin var genomsnittligt (%CV) V_{SS} 115 l/m^2 (159 %) och 89,4 l/m^2 (278 %) hos vuxna patienter respektive pediatrika patienter. Genomsnittligt V_{SS}/F -värde för ara-G var 44,8 l/m^2 (32 %) och 32,1 l/m^2 (25 %) hos vuxna patienter respektive pediatrika patienter.

Nelarabin och ara-G binder inte starkt till humana plasmaproteiner (mindre än 25 %) *in vitro* och bindningen är oberoende av nelarabin- eller ara-G-koncentrationer upp till 600 μM .

Ingen ackumulering av nelarabin eller ara-G observerades i plasma efter nelarabinadministrering antingen dagligen eller dag 1, 3 och 5.

Intracellulära koncentrationer av ara-GTP i leukemiska blaster var kvantifierbara under en längre tid efter administrering av nelarabin. Intracellulär ara-GTP ackumulerades med upprepade administrering av nelarabin. Vid dosering dag 1, 3 och 5 var C_{\max} och $AUC_{(0-t)}$ dag 3 cirka 50 % respektive 30 % högre än C_{\max} och $AUC_{(0-t)}$ dag 1.

Metabolism

Den viktigaste metabolismvägen för nelarabin är O-demetylering av adenosindeaminas för att bilda ara-G, som genomgår hydrolys för att bilda guanin. Dessutom hydrolyseras en viss mängd nelarabin för att bilda meytlguanin, som O-demetyleras för att bilda guanin. Guanin N-deamineras för att bilda xantin, som sedan oxideras för att producera urinsyra.

Eliminering

Nelarabin och ara-G elimineras snabbt från plasma med en halveringstid på cirka 30 minuter respektive 3 timmar. Dessa resultat visades hos patienter med behandlingsresistent leukemi eller lymfom som fick en dos nelarabin på 1500 mg/m^2 (vuxna) eller en dos på 650 mg/m^2 (barn).

Kombinerade farmakokinetiska fas I-data vid nelarabindoser på 104 till 2900 mg/m^2 visar att genomsnittligt (%CV) clearance (Cl) för

nelarabin är 138 l/h/m^2 (104 %) och 125 l/h/m^2 (214 %) hos vuxna patienter respektive pediatrika patienter, dag 1 (n = 65 vuxna, n = 21 pediatrika patienter).

Skenbart clearance av ara-G (Cl/F) är jämförbar mellan de två grupperna [$9,5 \text{ l/h/m}^2$ (35 %) hos vuxna patienter och $10,8 \text{ l/h/m}^2$ (36 %) hos pediatrika patienter] dag 1.

Nelarabin och ara-G elimineras delvis via njurarna. Hos 28 vuxna patienter, 24 timmar efter nelarabininfusionen dag 1, var den genomsnittliga urinutsöndringen av nelarabin och ara-G 5,3 % respektive 23,2 % av den administrerade dosen. Renalt clearance var i genomsnitt $9,0 \text{ l/h/m}^2$ (151 %) för nelarabin och $2,6 \text{ l/h/m}^2$ (83 %) för ara-G hos 21 vuxna patienter.

På grund av att tidsförloppet för intracellulär ara-GTP var förlängt, kunde inte dess halveringstid avseende eliminering beräknas exakt.

Pediatrik population

De kliniska farmakologiska data som finns att tillgå för patienter under 4 år är begränsade.

Kombinerad farmakokinetiska data från fas I vid nelarabindoser på 104 till 2900 mg/m^2 visar att clearance (Cl) och V_{ss} för nelarabin och ara-G är jämförbara mellan de två grupperna. Ytterligare data beträffande farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G i barnpopulationen återfinns i andra avsnitt.

Kön

Kön har inte någon effekt på farmakokinetiken hos nelarabin eller ara-G. Intracellulärt C_{\max} och $AUC_{(0-t)}$ för ara-GTP vid samma dosnivå var i genomsnitt 2 till 3 gånger större hos vuxna kvinnliga patienter än hos vuxna manliga patienter.

Etnisk härkomst

Effekten av etnisk härkomst på farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G har inte undersökts specifikt. I en farmakokinetisk/farmakodynamisk korsstudieanalys hade inte etnisk härkomst någon uppenbar effekt på farmakokinetiken hos nelarabin, ara-G eller intracellulär ara-GTP.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken hos nelarabin och ara-G har inte undersökts specifikt hos patienter med nedsatt njurfunktion eller hos patienter som fått hemodialys. Nelarabin utsöndras i liten omfattning av njuren (5 till 10 % av den administrerade dosen). Ara-G utsöndras i större omfattning av njuren (20 till 30 % av den administrerade nelarabindosen). Vuxna och barn i kliniska studier delades in i tre grupper efter graden av nedsatt njurfunktion: normal med Cl_{cr} större än 80 ml/min ($n = 56$), lätt med Cl_{cr} motsvarande 50 till 80 ml/min ($n = 12$) och måttlig med Cl_{cr} mindre än 50 ml/min ($n = 2$). Genomsnittlig skenbar clearance (Cl/F) av ara-G var cirka 7 % lägre hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion (se avsnitt Dosering). Det finns inga data att tillgå för att råd om dos ska kunna ges till patienter med lägre Cl_{cr} än 50 ml/min.

Äldre

Åldern har ingen effekt på farmakokinetiken hos nelarabin eller ara-G. Nedsatt njurfunktion, vilken är vanligare hos äldre, kan minska clearance av ara-G (se avsnitt Dosering).

Prekliniska uppgifter

Följande effekter sågs i toxikologiska studier vid exponeringar nära klinisk exponering: Nelarabin gav upphov till histopatologiska förändringar i det centrala nervsystemet (vita substansen vakuolisering och degenerativa förändringar i cerebrum, cerebellum och ryggmärgen) hos apor efter daglig behandling med nelarabin i 23 dagar, vid exponeringar som låg under terapeutisk exponering hos människa. Nelarabin visade cytotoxicitet *in vitro* mot monocyter och makrofager.

Karcinogenicitet

Tester av den karcinogena potentialen hos nelarabin har inte genomförts.

Mutagenicitet

Nelarabin var mutagent för L5178Y/TK muslymfomceller med och utan metabol aktivering.

Reproduktionstoxicitet

Jämfört med kontrollerna orsakade nelarabin en ökad incidens av fostermisbildningar, anomalier och förändringar hos kaniner när

det gavs i doser om cirka 24 % av dos för människa (vuxna), baserat på mg/m^2 , under den organbildande perioden. Gomspalt sågs hos kaniner som fick en dos som var cirka 2 gånger större än dos för människa, avsaknad av tummar hos kaniner som fick en dos som var cirka 79 % av dos för människa medan avsaknad av gallblåsa, accessorisk lunglob, sammanväxta eller extra sternebrae och fördröjd ossifikation sågs vid samtliga doser. Viktökning hos modern och fostrets kroppsvikt minskade hos kaniner som fick en dos cirka 2 gånger den vuxna humana dosen.

Fertilitet

Inga studier har genomförts på djur för att utvärdera effekterna av nelarabin på fertiliteten. Inga biverkningar sågs emellertid i testiklar eller äggstockar hos apor som fick nelarabin intravenöst vid doser upp till cirka 32 % av dos för människa (vuxna), baserat på mg/m^2 , i 30 på varandra följande dagar.

Innehåll

Kvalitativ och kvantitativ sammansättning

Varje ml av lösningen innehåller 5 mg nelarabin.

Varje injektionsflaska innehåller 250 mg nelarabin.

Hjälpämne med känd effekt

Varje ml av lösningen innehåller 1,770 mg (77 mikromol) natrium.

Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor
Saltsyra (för att justera pH)
Natriumhydroxid (för att justera pH)

Blandbarhet

Ej relevant.

Miljöpåverkan

Nelarabin

Miljörisk: Användning av nelarabin har bedömts medföra försumbar risk för miljöpåverkan.

Nedbrytning: Nelarabin är potentiellt persistent.

Bioackumulering: Nelarabin har låg potential att bioackumuleras.

Detaljerad miljöinformation

Environmental Risk Classification

Predicted Environmental Concentration (PEC)

PEC is calculated according to the following formula:

$$\text{PEC } (\mu\text{g/L}) = \frac{(A \cdot 10^9 \cdot (100 - R))}{(365 \cdot P \cdot V \cdot D \cdot 100)} = 1.5 \cdot 10^{-6} \cdot A(100 - R)$$

$$\text{PEC} = 2.89 \times 10^{-6} \mu\text{g/L} = 0.00289 \text{ ng/L}$$

Where:

A = 0.01925 kg (total sold amount API in Sweden year 2018, data from IQVIA).

R = 0% removal rate (conservatively, it has been assumed there is no loss by adsorption to sludge particles, by volatilization, hydrolysis or biodegradation)

$P = \text{number of inhabitants in Sweden} = 9 \cdot 10^6$

$V \text{ (L/day)} = \text{volume of wastewater per capita and day} = 200$ (ECHA default) (Reference 1)

$D = \text{factor for dilution of waste water by surface water flow} = 10$ (ECHA default) (Reference 1)

Predicted No Effect Concentration (PNEC)

Ecotoxicological studies

Green Algae (Scenedesmus subspicatus):

IC50 96h (growth) > 100,000 µg/L (OECD 201) (Reference 3)

NOEC = 100,000 µg/L

Water flea (Daphnia magna):

Acute toxicity

EC50 48 h (immobility) = 1,070,000 µg/L (OECD 202) (Reference)

Water flea:

Chronic toxicity

No data

Rainbow Trout (Oncorhynchus mykiss):

Acute toxicity

LC50 96 h (lethality) > 100,000 µg/L (OECD 203) (Reference 4)

Fish:

Chronic toxicity

No data

Other ecotoxicity data:

Microorganisms in activated sludge:

EC50 3 h (inhibition) > 1,000,000 µg/L @ 3 hrs (OECD 209)

(Reference 6)

$PNEC = 100,000/1,000 = 100 \mu\text{g/L}$

PNEC (ug/L) = lowest EC50/1000, where 1000 is the assessment factor applied for three acute-term EC50s. The EC50 for alga and fish are greater than values and therefore the Algal NOEC has been used for this calculation since it is the most sensitive of the three tested species.

Environmental risk classification (PEC/PNEC ratio)

$PEC/PNEC = 2.89 \times 10^{-6} \mu\text{g/L} / 100 \mu\text{g/L} = 2.89 \times 10^{-8}$, i.e. $PEC/PNEC \leq 0.1$ which justifies the phrase "Use of nelarabine has been considered to result in insignificant environmental risk."

Degradation

Biotic degradation

Ready degradability:

No data

Inherent degradability:

40% ultimate (DOC removal) degradation in 14 days (OECD 302).
(Reference 5)

100% primary (parent removal) degradation in 14 days (OECD 302).

Soil degradation

22.62% - 30.41% degradation in 64 days (TAD 3.12). (Reference 8)

Abiotic degradation

Hydrolysis:

Half-Life at pH 7, 9.5 Hours (FDA TAD 3.09) (Reference 4)

Half-Life at pH 5, 21.3 Days

Half-Life at pH 9, 3.5 Hours

Photolysis:

No data

Justification of chosen degradation phrase:

Nelarabine is not readily degradable or inherently degradable. The phrase "Nelarabine is potentially persistent" is thus chosen.

Bioaccumulation

Partitioning coefficient:

Log Pow < 1 (OECD 107) (Reference 7)

Justification of chosen bioaccumulation phrase:

Since log Dow < 4 at pH 7, the substance has low potential for bioaccumulation.

Excretion (metabolism)

The principal route of metabolism for nelarabine is O-demethylation by adenosine deaminase to form ara-G, which undergoes hydrolysis to form guanine. In addition, some nelarabine is hydrolysed to form methylguanine, which is O-demethylated to form guanine. Guanine is N-deaminated to form xanthine, which is further oxidized to yield uric acid. Nelarabine and ara-G are rapidly eliminated from plasma with a half-life of approximately 30 minutes and 3 hours, respectively.

Nelarabine and ara-G are partially eliminated by the kidneys. In 28 adult patients, 24 hours after nelarabine infusion on day 1, mean urinary excretion of nelarabine and ara-G was 5.3 % and 23.2 % of the administered dose, respectively. Renal clearance averaged 9.0

l/h/m² (151 %) for nelarabine and 2.6 l/h/m² (83%) for ara-G in 21 adult patients. Because the timecourse of intracellular ara-GTP was prolonged, its elimination half-life could not be accurately estimated (Reference 2).

PBT/vPvB assessment

Nelarabine does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP.

All three properties, i.e. 'P', 'B' and 'T' are required in order to classify a compound as PBT (Reference 1). Nelarabine does not fulfil the criteria for PBT and/or vBvP based on log Pow < 4.

References

- ECHA, European Chemicals Agency. 2008 Guidance on information requirements and chemical safety assessment.
- Pharmacokinetic properties: Metabolism and Elimination. Summary of Product Characteristics Atriance (Nelarabin) 5mg/ml solution for infusion. GlaxoSmithKline, June 2013.
- Manson PS. 506U78: Inhibition of Growth to the Alga *Selenastrum capricornutum* Report No. 1990/375. Covance Laboratories Limited, July 2004.
- Manson PS. 506U78: Acute toxicity to *Oncorhynchus mykiss*. Report No. 1990/374. Covance Laboratories Limited, July 2004.
- Muth H. 506U78: Evaluation of the Antimicrobial Effectiveness of 506U78 Injection, 5mg/mL. Report No. RD1999/00083/00. Glaxo Wellcome Research and Development, May 1999.
- Burwood C. 506U78: Assessment of inherent biodegradability by measurement of dissolved organic carbon elimination Report No. 1990/400. Covance Laboratories Limited, July 2004.
- Material Safety Data Sheet for Nelarabine. SDS number 123572. GlaxoSmithKline plc, May 2013.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Hållbarhet

3 år.

Atriance är hållbart i upp till 8 timmar vid upp till 30°C efter att injektionsflaskan öppnats.

Särskilda anvisningar för destruktion

Normala rutiner för korrekt hantering och destruktion av cytotoxiska läkemedel mot cancer ska användas:

- Personalen ska få utbildning i hur man hanterar och transporterar läkemedlet.
- Gravid personal ska inte arbeta med detta läkemedel.
- Personal som handhar detta läkemedel under hantering/transport ska använda skyddskläder, inklusive mask, skyddsglasögon och handskar.
- Allt material som används vid administrering eller rengöring, inklusive handskar, ska placeras i påsar för högriskavfall för att brännas vid hög temperatur. Flytande avfall från beredningen av nelarabin infusionsvätska kan spolas ned med stora mängder vatten.
- Oavsiktlig kontakt med huden eller ögonen ska behandlas omedelbart med stora mängder vatten.

Ej använt läkemedel och avfall skall kasseras enligt gällande anvisningar.

Egenskaper hos läkemedelsformen

Infusionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

Förpackningsinformation

Infusionsvätska, lösning 5 mg/ml Klar, färglös lösning.

1 x 50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), EF

6 x 50 milliliter injektionsflaska (fri prissättning), *tillhandahålls ej*