

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Evoltra 1 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 1 mg klofarabiinia.  
Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia.

### Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 180 mg natriumkloridia, mikä vastaa 3,6 mg (0,2 mmol) natriumia per ml.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten.

Kirkas, melkein väritön liuos, jonka pH on 4,5–7,5 ja osmolariteetti 270–310 mOsm/l.

## 4. KLIINISET TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

Akuutin lymfoplastisen leukemian (ALL) hoito lapsipotilailla, joiden sairaus on relapsoitunut tai hoitoresistentti vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen ja kun millään hoitomuodolla ei odoteta päästävän kestäväan pysyvään vasteeseen. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu potilailla, jotka olivat ≤ 21-vuotiaita alkudiagnoosin aikaan (ks. kohta 5.1).

### 4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt akuuttia leukemiaa sairastavien potilaiden hoitoon.

#### Annostus

#### Aikuispopulaatio (myös iäkkäät potilaat)

Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta aikuisilla potilailla ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2).

#### Pediatrinen populaatio

#### Lapset ja nuoret (≥ 1-vuotiaat)

Suositusannos monoterapiassa on 52 mg/m<sup>2</sup>/ihon pinta-alaa, ja se annetaan laskimoinfuusiona 2 tunnin aikana 5 peräkkäisenä päivänä. Ihon pinta-ala on laskettava potilaan pituuden ja painon perusteella ennen kunkin hoitajakson alkua. Hoitajakset toistetaan 2–6 viikon välein (laskettuna edellisen jakson aloituspäivästä) normaalin hematopoieesin toivuttua (ts. neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) ≥ 0,75 × 10<sup>9</sup>/l) ja elintoimintojen palaututtua alkuarvoihin. Annoksen pienentäminen 25 %:lla voi olla

tarpeen potilailla, joilla ilmenee merkittäviä haittavaikutuksia (ks. jäljempänä). Yli 3 hoitajaksoa saaneista potilaista on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.4).

Useimmat klofarabiinihoitoon reagoivat potilaat reagoivat 1 tai 2 hoitokerran jälkeen (ks. kohta 5.1). Tämän takia hoitavan lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisen edut ja haitat potilailla, joilla ei ilmene hematologista ja/tai kliinistä paranemista 2 hoitajakson jälkeen (ks. kohta 4.4).

*Lapset, paino < 20 kg*

> 2 tunnin infuusioaikaa voidaan harkita pelon ja ärsyntyvyyden oireiden vähentämiseksi ja kohtuuttoman suurien klofarabiinipitoisuuksien välttämiseksi (ks. kohta 5.2).

*Lapset, < 1-vuotiaat*

Klofarabiinin farmakokinetiikasta, turvallisuudesta ja tehosta imeväisikäisillä lapsilla ei ole tutkimustietoa. Siksi (< 1-vuotiaiden) potilaiden hoidossa käytettävää turvallista ja tehokasta annostussuosituksia ei ole vielä voitu antaa.

*Annoksen pienentäminen potilailla, joilla ilmenee vereen kohdistuvia haittavaikutuksia*

Jos ANC ei palaudu 6 viikon kuluessa hoitajakson aloittamisesta, on otettava luuydinaspiraatti tai biopsianäyte mahdollisen hoitoresistenssin toteamiseksi. Jos leukemian ei todeta olevan itsepintaista, on suositeltavaa, että seuraavan jakson annosta pienennetään 25 %:lla edellisestä annoksesta, kun ANC on palautunut arvoon  $\geq 0,75 \times 10^9/l$ . Jos potilaan ANC on  $< 0,5 \times 10^9/l$  yli 4 viikkoa viimeisen hoitajakson alusta, on suositeltavaa pienentää seuraavan jakson annosta 25 %:lla.

*Annoksen pienentäminen potilailla, joilla ilmenee muita kuin vereen kohdistuvia haittavaikutuksia*

*Infektiot*

Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävä infektio, klofarabiinia ei mahdollisesti pidä antaa, ennen kuin infektio on kliinisesti hallinnassa. Tällöin hoito voidaan aloittaa uudelleen täydellä annoksella. Jos ilmenee uudelleen kliinisesti tärkeä infektio, klofarabiinia ei pidä antaa, ennen kuin infektio on kliinisesti hallinnassa, ja hoito voidaan aloittaa uudelleen 25 % pienemmällä annoksella.

*Muut kuin infektiot*

Jos potilaalla ilmenee yksi tai usea haittavaikutus (US National Cancer Institute (NCI) -laitoksen yleiset toksisuuskriteerit - (CTC) 3. asteen haittavaikutukset lukuun ottamatta pahoinvointia ja oksentelua), hoitoa on lykättävä, kunnes haittavaikutukset häviävät ja potilaan tila paranee alkutilanteeseen tai tilanteeseen, jossa haittavaikutukset eivät enää ole vakavia ja klofarabiinihoidon jatkamisen mahdolliset edut ovat tärkeämpiä kuin riskit. Tällöin on suositeltavaa pienentää klofarabiinin annosta 25 %:lla.

Jos potilaalla ilmenee sama vaikea haittavaikutus toistamiseen, hoitoa on lykättävä, kunnes potilaan tila paranee alkutilanteeseen tai tilanteeseen, jossa haittavaikutus ei enää ole vakava ja klofarabiinihoidon jatkamisen mahdolliset edut ovat tärkeämpiä kuin riskit. On suositeltavaa pienentää klofarabiinin annosta vielä 25 %:lla.

Jos potilaalla ilmenee sama vaikea haittavaikutus kolmannen kerran eikä se häviä 14 päivän kuluessa (ks. edellä mainittuja poikkeuksia), tai hengenvaarallinen tai vammauttava toksisuus (US NCI CTC 4. asteen haittavaikutus), klofarabiinihoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

*Erityisryhmät*

*Munuaisten vajaatoimintapotilaat*

Saatavilla olevat niukat tutkimustiedot osoittavat, että klofarabiinia saattaa kertyä potilailla, joiden kreatiiniinipuhdistuma on pienentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Klofarabiinia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), ja sitä on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiiniinipuhdistuma  $30-60$  ml/min), annosta on pienennettävä 50 % (ks. kohta 5.2).

### *Maksan vajaatoimintapotilaat*

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini > 1,5 x ULN (normaalin yläraja) + ASAT ja ALAT > 5 x ULN) ei ole kokemusta. Maksa on herkkä lääkkeen haittavaikutuksille. Klofarabiinia ei saa siksi antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), ja sitä on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

### Antotapa

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Suositusannos annetaan laskimoinfuusiona, vaikka lääkettä onkin annettu myös keskuslaskimokatetrilla kliinisissä tutkimuksissa. Evoltra-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa samalla laskimoletkulla (ks. kohta 6.2). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen suodattamisesta ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkkeen käyttö potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Imettäminen (ks. kohta 4.6).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Evoltra on voimakas antineoplastinen lääke, joka saattaa aiheuttaa huomattavia hematologisia ja muita kuin hematologisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Klofarabiinia saavilla potilailla on seurattava huolellisesti seuraavia parametrejä:

- Täydellinen verenkuvaa ja trombosyyttiarvot on määritettävä säännöllisesti, useammin potilailla, joilla ilmenee sytopeniaa.
- Munuaisten ja maksan toiminta ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen. Klofarabiinin anto on lopetettava välittömästi, jos kreatiniini-, maksaentsyymi- ja/tai bilirubiiniarvot nousevat huomattavasti.
- Hengityksen tila, verenpaine, nestetasapaino ja potilaan paino koko klofarabiinihoidon ajan ja välittömästi 5 päivää sen jälkeen.

#### Veri ja imukudos

Luuydinsuppressiota on odotettavissa. Se on yleensä ohimenevää ja sen aste riippuu ilmeisesti annoksesta. Klofarabiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu vaikeaa luuytimen lamautumista, mukaan lukien neutropeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa. Mahdollisesti kuolemaan johtavia verenvuotoja, kuten aivojen, ruuansulatuskanavan ja keuhkojen verenvuotoja on raportoitu. Suurin osa näistä tapauksista liittyi trombosytopeniaan (ks. kohta 4.8). Lisäksi useimmilla kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli hematologisen järjestelmän toiminnanvajausta merkkinä leukemiasairaudesta. Potilaiden riski sairastua vaikeisiin opportunistisiin infektioihin, kuten vakavaan sepsikseen, on suurentunut, ja tähän liittyy suurentunut kuoleman vaara. Tämä johtuu sekä itse sairauden aiheuttamasta immuunivajavuudesta että klofarabiinin mahdollisesti aiheuttamasta pitkään kestävästä neutropeniavaiheesta. Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta ja hoitoon on ryhdyttävä viivytyksettä.

Klofarabiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu enterokoliittia, mukaan lukien neutropeenista koliittia, umpisuolitulehdusta ja *C. difficile*n aiheuttamaa koliittia. Koliittia on ilmaantunut eniten 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisestä yhdistelmäkemoterapiaan liittyen. Enterokoliitti saattaa johtaa nekroosiin, perforaatioon tai verenmyrkytyskomplikaatioihin ja siihen voi liittyä kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava enterokoliitin merkkien ja oireiden varalta.

Iho ja ihonalainen kudος

Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Klofarabiinin anto on lopetettava, jos ilmenee eksfoliatiivista tai suurirakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) ja immuunijärjestelmä Klofarabiinin anto vähentää nopeasti ääreisveren leukemiasolujen määrää. Klofarabiinia saavia potilaita on tutkittava ja seurattava siltä varalta, että heillä voi ilmetä tuumorilyysioireyhtymän ja sytokiinin vapautumisen oireita (esim. takypneaa, takykardiaa, hypotensiota, keuhkoedeemaa), jotka voisivat johtaa yleiseen tulehdusreaktioon (SIRS), hiussuonivuoto-oireyhtymään ja/tai elintoimintahäiriöön (ks. kohta 4.8).

- Jos hyperurikemiaa on odotettavissa (tuumorilyysisyndrooman vuoksi), on harkittava ehkäisevästi allopurinolin antamista potilaalle.
- Potilaiden tulee saada laskimonsisäistä nesteytystä koko 5 päivän klofarabiinihoitajakson ajan tuumorilyysin ja muiden haittojen vähentämiseksi.
- Steroidiprofylaksia (esim. 100 mg/m<sup>2</sup> hydrokortisonia päivinä 1–3) saattaa ehkäistä SIRS- tai hiussuonivuoto-oireyhtymän oireita.

Klofarabiinin anto on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee SIRS-oireyhtymän, hiussuonivuoto-oireyhtymän tai vaikean elintoimintahäiriön varhaisoireita ja on ryhdyttävä tarvittaviin elintoimintojen tukitoimenpiteisiin. Klofarabiinihoito on lopetettava myös, jos potilaalle ilmaantuu hypotensio mistä tahansa syystä 5 hoitopäivän aikana. Klofarabiinihoidon jatkamista voidaan harkita, tavallisesti pienemmällä annoksella, kun potilaan tila on vakaantunut ja elintoiminnot palautuneet alkutilanteeseen.

Useimmat klofarabiinihoitoon reagoivat potilaat reagoivat 1 tai 2 hoitokerran jälkeen (ks. kohta 5.1). Tämän takia hoitavan lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisen edut ja haitat potilailla, joilla ei ilmene hematologista ja/tai kliinistä paranemista 2 hoitajakson jälkeen.

Sydän

Sydäntautipotilaita sekä verenpaineeseen ja sydämen toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti klofarabiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Munuaiset ja virtsatiet

Pediatristen munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniini  $\geq 2 \times$  ULN - ikä huomioiden) hoidosta ei ole kliinistä tutkimuskokemusta. Klofarabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että klofarabiinia saattaa kertyä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi klofarabiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 annoksen säätäminen). Klofarabiinin turvallisuusprofiilia ei ole määritetty potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö, tai potilaille, jotka saavat keuhkomunuaishoitoa (ks. kohta 4.3). Etenkin 5 päivän klofarabiinijakson aikana ei pidä käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joihin liittyy munuaistoksisuutta ja jotka erittyvät tubulaarisen sekreetion kautta, esim. tulehduskipulääkkeet amfoterisiini B, metotreksaatti, aminoglykosidit, organoplatinayhdisteet, foskarneetti, pendamidiini, siklosporiini, takrolimuusi, asikloviiri ja valgansikloviiri; ensisijaisesti on käytettävä lääkkeitä, joista tiedetään, etteivät ne ole munuaistoksisia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Munuaisten vajaatoimintaa tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu infektioiden, sepsiksen ja tuumorilyysioireyhtymän seurauksena (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistoksisuuden varalta ja klofarabiinihoito on lopetettava tarvittaessa.

Haittavaikutusten, etenkin infektioiden, luuydinlaman (neutropenia) ja maksatoksisuuden esiintyvyys ja vaikeusaste kasvavat käytettäessä klofarabiinia yhdistelmänä. Tämän vuoksi potilaita on seurattava huolella, kun klofarabiinia käytetään yhdistelmähoidossa.

Klofarabiinia saaville potilaille saattaa ilmetä oksentelua ja ripulia; siksi heille on annettava asianmukaiset ohjeet nestehukan välttämiseksi. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin, jos

heille ilmaantuu seuraavia oireita: huimausta, pyörtymiskohtauksia tai virtsan määrän vähenemistä. On syytä harkita ehkäisevien pahoinvointilääkkeiden käyttämistä.

#### Maksa ja sappi

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini  $> 1,5 \times \text{ULN}$  + AST ja ALT  $> 5 \times \text{ULN}$ ) ei ole kokemusta. Maksa on herkkä lääkkeen haittavaikutuksille. Klofarabiinia on siksi käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Maksan haittavaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on aina vältettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Jos potilaalla ilmenee 4. asteen hematologisen toksisuuden neutropeniaa (ANC  $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ ), joka kestää  $\geq 4$  viikkoa, annosta tulee pienentää 25 %:lla seuraavassa hoitajaksoissa.

Jos potilaalla ilmenee vaikea ei-hematologinen haittavaikutus (US NCI CTC 3. asteen haittavaikutus) kolmannen kerran, vaikea toksisuus, joka ei häviä 14 päivän kuluessa (lukuun ottamatta pahoinvointia/oksentelua), tai hengenvaarallinen tai vammauttava tartunnanvaaraton ei-hematologinen haittavaikutus (US NCI CTC 4. asteen haittavaikutus), klofarabiinihoito on lopetettava (ks. kohta 4.2).

Jos potilaalle on tehty aiemmin hematopoeettisten kantasolujen siirto (HSCT), hänellä saattaa olla suurempi maksatoksisuusriski. Tämä viittaa klofarabiinihoidon ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) jälkeiseen maksan veno-okklusiiviseen tautiin, kun klofarabiinia käytetään yhdessä etoposidin ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) ja syklofosamidin ( $440 \text{ mg/m}^2$ ) kanssa. Markkinoille tulon jälkeen lapsi- ja aikuispotilailla on raportoitu vakavia maksatoksisia kuolemaan johtaneita VOD-haittavaikutustapauksia, joiden katsottiin johtuneen klofarabiinista. Hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu klofarabiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Useimmat potilaista saivat esihoitona muita lääkkeitä, kuten busulfaania, melfalaania ja/tai syklofosfamidia yhdistettynä koko kehon sädehoitoon. Faasi I/II -yhdistelmä tutkimuksessa, jossa klofarabiinia tutkitaan uusiutunutta tai hoitoresistenttiä leukemiaa sairastavilla lapsipotilailla, on raportoitu vakavia maksatoksisia haittavaikutuksia.

Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta ei ole vielä riittävästi tietoa, jos sitä käytetään yli 3 hoitajakson verran.

#### Evoltra sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää 72 mg natriumia per injektio-pullo, mikä vastaa 3,6 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäisannosta. Tämän valmisteen päivittäinen enimmäisannos vastaa 23,4 %:a WHO:n suosittelemasta natriumin päivittäisestä enimmäisannosta. Evoltra-valmisteen sisältämä natriummäärä on suuri. Se pitää ottaa huomioon erityisesti niillä potilailla, joilla on vähäsuolainen ruokavalio.

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Lääkkeellä ei kuitenkaan tiedetä olevan kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa tai vaikutusta laboratoriokokeiden arvoihin.

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei metaboloivasti havaittavasti klofarabiinia. Siksi sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutusta muiden vaikuttavien aineiden kanssa, jotka estävät tai indusoivat sytokromi P450-entsyymejä. Lisäksi klofarabiini ei todennäköisesti estä yhtäkään ihmisen 5 tärkeimmistä CYP-isoformista (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) eikä indusoi kahta näistä isoformeista (1A2 ja 3A4)  $52 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$  -suuruusella laskimoinfuusiolla plasmassa saavutettavilla pitoisuuksilla. Näin ollen se ei todennäköisesti vaikuta näiden entsyymien substraatteina tunnettujen vaikuttavien aineiden metaboliaan.

Klofarabiini eliminoituu ensisijaisesti munuaisten kautta. Näin ollen etenkin 5 päivän klofarabiinijakson aikana ei pidä käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joihin liittyy munuaistoksisuutta, ja jotka erittyvät tubulaarisen sekreetin kautta, esim. tulehduskipulääkkeet, amfoterisiini B,

metotreksaatti, aminoglykosidit, organoplatinayhdisteet, foskarneetti, pendamidiini, siklosporiini, takrolimuusi, asikloviiri ja valgansikloviiri (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksa on herkkä lääkkeen haittatapahtumille. Näin ollen maksan haittatapahtumia aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on aina vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaita, jotka käyttävät verenpaineeseen ja sydämen toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä, on seurattava huolellisesti klofarabiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ja seksuaalisesti aktiivisten miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

##### Raskaus

Klofarabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Eläintutkimuksissa on todettu suvunjatkamiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Klofarabiini voi aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Siksi Evoltra-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, etenkin ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista (ts. äidin saama hyöty on tärkeämpää kuin sikiöön kohdistuvat haitat). Jos potilas tulee raskaaksi klofarabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista haitoista.

##### Imetys

Ei tiedetä, erittykö klofarabiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Klofarabiinin eritystä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Koska vakavat haittavaikutukset ovat kuitenkin mahdollisia imeväisillä, imettäminen on lopetettava ennen Evoltra-hoitoa sekä sen aikana tai jälkeen (ks. kohta 4.3).

##### Hedelmällisyys

Hiirillä, rotilla ja koirilla on todettu koiraan sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Naaraan sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu hiirillä (ks. kohta 5.3). Koska klofarabiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja, potilaan kanssa on syytä tarvittaessa keskustella perhesuunnittelusta.

#### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

Klofarabiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaalle on kuitenkin kerrottava, että hänellä voi ilmetä heitehuimausta, pyörrytystä, pyörtymistä hoidon aikana, ja häntä on neuvottava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita näissä olosuhteissa.

#### **4.8 Haittavaikutukset**

##### Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Lähes kaikilla potilailla (98 %) ilmeni vähintään yksi haittavaikutus, jonka tutkimuslääkäri katsoi johtuvan klofarabiinista. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (61 % potilaista), oksentelu (59 % potilaista), kuumeinen neutropenia (35 %), päänsärky (24 %), ihottuma (21 %), ripuli (20 %), kutina (20 %), kuume (19 %), käsi-jalkaoireyhtymä (15 %), väsymys (14 %), ahdistus (12 %), limakalvotulehdus (11 %) ja punoitus (11 %). 68 potilaalla (59 %) ilmeni vähintään yksi vakava klofarabiiniin liittyvä haittavaikutus. Yksi potilas keskeytti hoidon 4. asteen hyperbilirubinemiaa takia, kun hän oli saanut klofarabiinia 52 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Hyperbilirubinemiaa katsottiin liittyneen klofarabiiniin. Tutkimuslääkäri katsoi kolmen potilaan kuoleman liittyneen klofarabiinihoitoon: yksi

potilas kuoli hengitysvaikeuden, maksasoluvaurion ja hiussuonivuoto-oireyhtymän takia; yhdellä potilaalla oli VRE-sepsis ja monen elimen vajaatoiminta; yksi potilas kuoli septisen sokin ja monen elimen vajaatoiminnan takia.

#### Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Tässä esitetyt tiedot perustuvat kliinistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Tutkimuksiin osallistui 115 potilasta (> 1- ja < 21-vuotiasta), joilla oli joko ALL tai akuutti myeloidi leukemia (AML) ja jotka saivat vähintään yhden annoksen klofarabiinia. He saivat suositusannoksen 52 mg/m<sup>2</sup>/vrk viisi kertaa. Haittavaikutukset on lueteltu alla esitetyssä taulukossa elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan (hyvin yleinen (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10 000)). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset sisältyvät myös taulukkoon; niiden esiintyvyyden luokka on "tuntematon" (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyssryhmässä laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Pitkälle edennyttä ALL- tai AML-leukemiaa sairastavilla voi olla muita häiriöitä, joiden takia haittavaikutusten syy-yhteyttä on vaikea määrittää, kun heillä on monenlaisia oireita perussairaudesta, sen etenemisestä ja lukuisten lääkkeiden annosta johtuvia oireita.

<b>Klofarabiinin aiheuttamiksi katsotut haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on ollut ≥ 1/1 000 (ts. &gt; 1/115 potilaasta) kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeiset haittatapahtumat</b>	
Infektiot	<i>Yleinen:</i> Septinen sokki*, sepsis, bakteremia, pneumonia, herpes zoster, herpes simplex, suun kandidiaasi <i>Tuntematon:</i> C. difficilen aiheuttama koliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	<i>Yleinen:</i> Tuumorilyysioireyhtymä*
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Kuumeinen neutropenia <i>Yleinen:</i> Neutropenia
Immuunijärjestelmä	<i>Yleinen:</i> Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleinen:</i> Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, kuivuma <i>Tuntematon:</i> Hyponatremia
Psykkiset häiriöt	<i>Hyvin yleinen:</i> Ahdistus <i>Yleinen:</i> Kiihtymys, levottomuus, mielialan muutos
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> Päänsärky <i>Yleinen:</i> Uneliaisuus, perifeerinen neuropatia, parestesia, heitehuimaus, vapina
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Yleinen:</i> Kuulon heikkeneminen
Sydän	<i>Yleinen:</i> Perikardiumin effuusio*, takykardia*
Verisuonisto	<i>Hyvin yleinen:</i> Punoitus* <i>Yleinen:</i> Hypotensio*, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hematooma



Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen:</i> Hengitysvaikeus, epistaksis, hengenahdistus, takypnea, yskä
Ruoansulatuselimistö	<i>Hyvin yleinen:</i> Oksentelu, pahoinvointi, ripuli <i>Yleinen:</i> Suun verenvuoto, ienverenvuoto, verioksentelu, vatsakipu, stomatiitti, ylävatsakipu, peräaukkokipu, suuhaavat <i>Tuntematon:</i> Haimatulehdus, seerumin amylaasi- ja lipaasitason nousu, enterokoliitti, neutropeeninen koliitti, umpisuolitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> Hyperbilirubinemia, ikterus, veno-okklusiivinen tauti, alaniini- (ALAT)* ja aspartaatti- (ASAT)* -aminotransferaasien lisääntyminen, maksan vajaatoiminta <i>Melko harvinainen:</i> Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> Väsymys, kuume, limakalvotulehdus <i>Yleinen:</i> Usean elimen vajaatoiminta, tulehdusreaktio-oireyhtymä*, kipu, vilunväristykset, ärtyneisyys, edeema, perifeerinen edeema, kuuma olo, epänormaali olo
Iho ja ihonalainen kudος	<i>Hyvin yleinen:</i> Käsi-jalkaoireyhtymä, kutina <i>Yleinen:</i> Makulopapulaarinen ihottuma, petekiat, eryteema, kutiava ihottuma, ihon hilseily, yleistynyt ihottuma, alopesia, ihon hyperpigmentaatio, yleistynyt eryteema, punoittava ihottuma, kuiva iho, liikkahikoilu <i>Tuntematon:</i> Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i> Raajakipu, lihaskipu, luukipu, rintakehän seinämän kipu, nivelkipu, niska- ja selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Yleinen:</i> Hematuria* <i>Yleinen:</i> Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Painonlasku
Vammat ja myrkytykset	<i>Yleinen:</i> Kontuusio

\* = ks. alla

\*\*Tähän taulukkoon on otettu mukaan kaikki vähintään kaksi kertaa (2 tai useampi tapahtuma (1,7 %)) esiintyneet haittavaikutukset

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

#### Veri ja imukudos

Klofarabiinilla hoidettujen potilaiden tavallisimmat hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuudet olivat anemia (83,3 %; 95/114); leukopenia (87,7 %; 100/114); lymfopenia (82,3 %; 93/113), neutropenia (63,7 %; 72/113) sekä trombosytopenia (80,7 %; 92/114). Useimmat näistä tapahtumista olivat luokkaa  $\geq 3$ .

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä sytopenioita (trombosytopeniaa, anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa) ja luuytimen vajaatoimintaa. Trombosytopeniatapauksissa on havaittu verenvuotoa. Verenvuotoja, kuten aivojen, ruoansulatuskanavan ja keuhkojen verenvuotoja on raportoitu ja ne ovat voineet liittyä kuolemantapauksiin (ks. kohta 4.4).

#### Verisuonisto

64 potilaalla 115:stä (55,7 %) oli ainakin yksi verisuoniston haittavaikutus. 23 potilaalla 115:stä ilmenneen verisuoniston haittavaikutuksen katsottiin liittyneen klofarabiiniin, ja yleisin haittavaikutus oli ihon punoitus (13 tapausta; eivät vakavia) ja hypotensio (5 tapausta; joista kaikki vakavia; ks. kohta 4.4). Useimmat näistä hypotensiotapauksista ilmenivät kuitenkin potilailla, joilla oli samanaikaisesti vakavia infektiota.

### Sydän

50 %:lla potilaista oli ainakin yksi sydänhäiriö. 11 potilaalla 115:stä katsottiin tapauksen liittyvän klofarabiiniin. Mikään tapauksista ei ollut vakava. Tavallisimmin ilmoitettu sydänhäiriö oli takykardia (35 %) (ks. kohta 4.4); 6,1 %:lla (7/115) potilaista takykardian katsottiin johtuvan klofarabiinista. Useimmat sydämen haittavaikutuksista esiintyivät ensimmäisen kahden hoitojakson aikana.

Perikardiaalista effuusiota ja perikardiittia ilmeni haittavaikutuksena 9 %:lla (10/115) potilaista. Kolmen näistä tapauksista katsottiin myöhemmin liittyneen klofarabiinihoitoon: perikardiaalinen effuusio (2 tapausta; 1 vakava) ja perikardiitti (1 tapaus; ei vakava). Useimpien potilaiden (8/10) perikardiaalista effuusiota ja perikardiittia pidettiin kaikukardiografialla tutkittuna oireettomana ja niiden kliinistä merkitystä vähäisenä tai olemattomana. Perikardiaalinen effuusio oli kuitenkin kliinisesti merkittävää 2 potilaalla, joilla oli hieman tähän liittyvää hemodynaamista vajaatoimintaa.

### Infektiot

48 %:lla potilaista oli yksi tai useita aktiivisia infektioita ennen klofarabiinihoidon aloittamista. Kaikkiaan 83 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi infektio klofarabiinihoidon jälkeen, sieni-, virus- ja bakteeri-infektiot mukaan lukien (ks. kohta 4.4). 21 tapauksen (18,3 %) katsottiin liittyvän klofarabiinihoitoon. Näistä haittavaikutuksista katetriperäisen infektion (1 tapaus), sepsiksen (2 tapausta) ja septisen sokin (2 tapausta; 1 potilas kuoli (ks. edellä olevaa tekstiä)) katsottiin olevan vakavia.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu bakteeri-, sieni- ja virusinfektioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Nämä infektiot voivat johtaa septiseen sokkiin, hengityksen vajaatoimintaan, munuaisten vajaatoimintaan ja/tai monielinräijöön.

### Munuaiset ja virtsatiet

41 potilaalla 115:stä (35,7 %) oli ainakin yksi munuais- ja virtsatiehäiriö. Yleisin lapsipotilailla esiintynyt munuaistoksinen vaikutus oli suurentunut kreatiniinipitoisuus. Kahdeksalla prosentilla potilaista ilmeni 3. tai 4. asteen kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Munuaistoksisuutta saattavat edistää munuaistoksiset lääkevalmisteet, tuumorilyysi ja tuumorilyysi, johon liittyy hyperurikemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Hematuriaa havaittiin kaikkiaan 13 %:lla potilaista. 4 potilaalla 115:stä ilmenneen haittavaikutuksen katsottiin johtuneen klofarabiinista. Yksikään haittavaikutus ei ollut vakava: hematuria (3 tapausta) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta (1 tapaus) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### Maksa ja sappitiet

Maksa on herkkä klofarabiinin haittavaikutuksille. 25,2 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi maksa-sappihäiriö (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Kuuden haittavaikutuksen katsottiin johtuneen klofarabiinista. Näistä haittavaikutuksista olivat vakavia akuutti kolekystiitti (1 tapaus), kolelitiaasi (1 tapaus), maksasolujen vaurio (1 tapaus; potilas kuoli (ks. edellä)) ja hyperbilirubinemia (1 tapaus; hoito lopetettiin (ks. edellä)). Kahden (1,7 %) lapsella esiintyneen veno-okklusiivisen (VOD) tautitapauksen katsottiin johtuvan tutkimuslääkkeestä.

Markkinoille tulon jälkeen lapsi- ja aikuispotilailla on raportoitu kuolemaan johtaneita VOD-tapauksia (ks. kohta 4.4).

Lisäksi klofarabiinia saaneilla 50 potilaalla 113:sta oli vähintään vakavasti (vähintään US NCI CTC 3. aste) suurentunut ALAT, 36:lla 100:sta suurentunut ASAT ja 15:llä 114:stä suurentunut bilirubiiniarvo. ALAT- ja ASAT-arvot suurenivat tavallisesti 10 vuorokauden kuluessa klofarabiinin annosta, ja ne palasivat  $\leq 2$ . asteeseen 15 vuorokauden kuluessa. Saatavilla olevien seurantatietojen mukaan suurin osa bilirubiiniarvon suurenemistapauksista palasi  $\leq 2$ . asteeseen 10 vuorokauden kuluessa.

### Yleistynyt tulehdusreaktio (SIRS) tai hiussuonivuoto-oireyhtymä

SIRS-oireyhtymää, hiussuonivuoto-oireyhtymää (sytokiinioireyhtymän oireita, esim. takypnea, takykardia, hypotensio, keuhkoedeema) on ilmoitettu haittavaikutuksena 5 %:lla (6/115) lapsipotilaista (5 ALL, 1 AML) (ks. kohta 4.4). Kolmessatoista tapauksessa on ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymästä,

hiussuonivuoto-oireyhtymästä tai tulehdusreaktio-oireyhtymästä; SIRS (2 tapausta; kumpaakin pidettiin vakavana), hiussuonivuoto-oireyhtymä (4 tapausta; 3:a pidettiin vakavana ja lääkkeestä johtuvina) ja tuumorilyysioireyhtymä (7 tapausta; 6:ta pidettiin lääkkeestä johtuvina ja 4 vakavaa).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksia (ks. kohta 4.4).

#### Ruoansulatuselimistö

Klofarabiinihoidon aikana on raportoitu enterokoliittia, mukaan lukien neutropeenista koliittia, umpisuolitulehdusta ja *C. difficile*n aiheuttamaa koliittia. Enterokoliitti saattaa johtaa nekroosiin, perforaatioon tai verenmyrkytyskomplikaatioihin ja siihen voi liittyä kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4).

#### Iho ja ihonalainen kudokset

Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, joita hoidettiin tai joita oli äskettäin hoidettu klofarabiinilla. Muistakin eksfoliativisista tiloista on raportoitu.

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

Tähän mennessä ei ole raportoitu yhtään yliannostustapausta. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat todennäköisesti kuitenkin pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vakava luuydinlama. Tähän mennessä suurin ihmiselle annettu vuorokausiannos on ollut 70 mg/m<sup>2</sup> 5 päivän ajan (2 ALL-lapsipotilasta). Näillä potilailla on todettu haittavaikutuksina oksentelua, hyperbilirubinemiaa, transaminaasiarvojen suurenemista ja makulopapulaarista ihottumaa.

### Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei ole. On suositeltavaa lopettaa lääkkeen antaminen sekä tarkkailla potilaan tilaa huolellisesti ja antaa tarvittavaa elintoimintojen tukihoidoa.

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, antimetaboliitit, ATC-koodi: L01BB06.

#### Vaikutusmekanismi

Klofarabiini on puriininukleosidin antimetaboliitti. Sen syöpävaikutuksen katsotaan perustuvan 3 mekanismiin:

- DNA polymeeraasi  $\alpha$ :n estäminen, joka aiheuttaa DNA-ketjun pidentymisen ja/tai DNA-synteesin / korjauksen loppumisen.
- Ribonukleotidireduktaasin esto, johon liittyy solun deoksinukleotiditriposfaatti (dNTP) -varastojen pieneminen.

- Mitokondrioiden kalvon heikkeneminen, johon liittyy sytokromi C:n ja muiden proapoptoottisten tekijöiden vapautuminen, mikä johtaa ohjelmoituun solukuolemaan myös jakautumattomissa lymfosyyteissä.

Klofarabiinin on ensin diffundoiduttava tai kulkeuduttava kohdesoluihin, jossa se sitten fosforyloituu mono- ja bifosfaatiksi solunsisäisten kinaasien vaikutuksesta, ja lopulta aktiiviseksi konjugaatiksi, klofarabiini-5'-trifosfaatiksi. Klofarabiinilla on yhteen aktivoivaan fosforyloivaan entsyymiin, deoksitydiinikinaasiin suuri affiniteetti, joka on suurempi kuin luonnolliseen substraattiin, deoksitydiiniin.

Lisäksi klofarabiinilla on suurempi resistenssi adenosinideaminaasin aiheuttamalle solun degraadatiolle ja pienempi alttius fosforolyttiselle jakautumiselle kuin muilla luokkansa vaikuttavilla aineilla, kun taas klofarabiinitrifosfaatin affiniteetti DNA-polymeraasi  $\alpha$ :han ja ribonukleotidireduktaasiin on samanlainen tai suurempi kuin deoksiadenosiinitrifosfaatin.

### Farmakodynaamiset vaikutukset

*In vitro* -tutkimuksissa on todettu, että klofarabiini estää solukasvua useissa nopeasti lisääntyvissä hematologisissa ja kiinteiden tuumorien solulinjoissa ja on niille sytotoksinen. Se on myös vaikuttanut passiivisiin lymfosyytteihin ja makrofageihin. Lisäksi klofarabiini on viivästyttänyt tuumorien kasvua, ja joissakin tapauksissa aiheuttanut tuumorien pientymistä ihmisen ja jyrsijöiden tuumoriksenografeissa, jotka on implantoitu hiiriin.

### Kliininen teho ja turvallisuus

*Kliininen teho:* Potilailla todettujen hoitovasteiden järjestelmällistä arviointia varten avoin itsenäinen hoitovasteiden arviointipaneeli (IRRP) on määrittänyt lasten onkologiaryhmän (COG) laatimien määritelmien perusteella seuraavat hoitovastearvot:

CR = täydellinen remissio	Potilailla, jotka täyttivät kaikki seuraavat kriteerit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ei merkkejä verenkierron blasteista tai ekstramedullaarisesta sairaudesta</li> <li>• M1-luuydin (<math>\leq 5\%</math> blasteja)</li> <li>• Perifeeristen veriarvojen palautuminen (trombosyytit <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> ja ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>
CRp = täydellinen remissio, mutta ei täydellistä trombosyyttien korjautumista	• Potilaat täyttävät kaikki CR-kriteerit, paitsi trombosyyttien korjautumisen arvoon $> 100 \times 10^9/l$
PR = osittainen remissio	Potilailla, jotka täyttivät kaikki seuraavat kriteerit: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Blastien täydellinen katoaminen verestä</li> <li>• M2-luuydin (<math>\geq 5\%</math> ja <math>\leq 25\%</math> blasteja) ja normaalit progenitorisolut</li> <li>• M1-luuydin, joka ei täytä CR- tai CRp-kriteeriä</li> </ul>
Kokonaisremissio (OR) -luku	• $(\text{CR-potilaat} + \text{CRp-potilaat}) \div \text{klofarabiinia saamaan valittavissa olevat potilaat}$

Klofarabiinin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin I-vaiheen, avoimessa, ei-vertailevassa annoksensuurentamistutkimuksessa 25 lapsipotilaalla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti leukemia (17 ALL; 8 AML) ja joihin ei tavanomainen hoito tehonnut tai joille ei ollut saatavana muuta hoitoa. Lääkkeen antaminen alkoi annoksella 11,25 mg, jota suurennettiin asteittain 15, 30, 40, 52 ja 70 mg/m<sup>2</sup>/vrk-annokseen, joka annettiin 5 päivän aikana joka 2.–6. viikko riippuen haittavaikutuksista ja hoitovasteesta. Yhdeksän 17 ALL-potilaasta sai klofarabiinia 52 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Kahdella 17 ALL-potilaasta ilmeni täydellinen remissio (12 %; CR) ja 2:lla osittainen remissio (12 %; PR) eri annoksilla. Annosta rajoittavat haittavaikutukset tässä tutkimuksessa olivat hyperbilirubinemia, transaminaasiarvojen suureneminen ja makulopapulaarinen ihottuma 70 mg/m<sup>2</sup>/vrk -annoksella (2 ALL-potilasta; ks. kohta 4.9).

Klofarabiinia tutkittiin monikeskuksisessa II-vaiheen avoimessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli määrittää kokonaisremissio (OR) suuria esihoitoannoksia saaneilla potilailla ( $\leq 21$ -vuotiaita alkudiagnoosin aikana), joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL, ranskalais-amerikkalais-brittiläisluokituksen mukaan määriteltynä. Suurin siedetyksi todettu annos edellä kuvatussa I-vaiheen tutkimuksessa, 52 mg/m<sup>2</sup>/vrk, annettiin laskimoinfuusiona 5 peräkkäisenä päivänä joka 2.–6. viikko. Taulukossa on esitetty tämän tutkimuksen tärkeimmät lääkkeen tehoa koskevat tulokset.

ALL-potilaiden mukaanottokriteereinä oli, että heitä ei voitu ottaa mahdollisesti paremmin parantavaan hoitoon ja että heillä oli toinen tai jokin sitä seuraava relapsi ja/tai olivat hoitoresistenttejä, ts. heillä ei ollut remissiota vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen. Ennen tutkimukseen tuloa 58 (95 %) 61 potilaasta oli saanut 2–4 eri induktiohoitoa, ja 18:lla (30 %) oli ollut vähintään yksi aikaisempi hematologinen kantasolusiirto (HSCT). Hoidettujen potilaiden (37 poikaa, 24 tyttöä) keski-ikä oli 12 vuotta.

Klofarabiinin anto aiheutti hyvin huomattavan ja nopean vähenemisen perifeeristen leukemiasolujen määrässä 31:llä (94 %) 33 potilaasta, joilla oli mitattava absoluuttinen blastiarvo alkutilanteessa. 12 potilaalla, joilla saavutettiin kokonaisremissio (CR + CRp), oli keskimääräinen eloonjäämisaika 66,6 viikkoa mitattuna tutkimuksen päätepestepäivän perusteella. Hoitovasteita todettiin ALL:in eri immunofenotyypeissä, kuten esi-B-soluissa ja T-soluissa. Vaikka siirtosuhde ei ollut tutkimuksen pääteaste, 10 (16 %) 61 potilaasta sai HSCT-hoidon klofarabiinihoidon jälkeen (3 CR:n jälkeen, 2 CRp:n jälkeen, 3 PR:n jälkeen, 1 potilas, joka todettiin hoitoresistentiksi IRRP:n perusteella ja 1, jota ei katsottu voitavan arvioida IRRP:n perusteella). Hoitovasteiden kestoja ei ole voitu tarkasti laskea HSCT:n saaneilla potilailla.

<b>Avaintutkimuksen tehokkuustulokset potilailla (<math>\leq 21</math>-vuotiailla alkudiagnoosin aikaan), relapsoitunut tai hoitoresistentti akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen</b>				
<b>Hoitovaste-kategoria</b>	<b>ITT* -potilaat (n = 61)</b>	<b>Remission keskimääräinen kesto (viikkoa) (95 % CI)</b>	<b>Keskimääräinen aika taudin etenemiseen (viikkoa)** (95 % CI)</b>	<b>Keskimääräinen kokonaiseloon- jäämisaika (viikkoa) (95 % CI)</b>
Kokonaisremissio (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7–47,9)	38,2 (15,4–56,1)	69,5 (58,6– -)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1– -)	56,1 (13,7– -)	72,4 (66,6– -)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6–38,3)	37,0 (9,1–42)	53,7 (9,1– -)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0– -)	14,4 (7,0– -)	33,0 (18,1– -)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6–47,9)	28,7 (13,7–56,1)	66,6 (42,0– -)
Ei hoitovastetta	33 (54 %)	Ei tietoa	4,0 (3,4–5,1)	7,6 (6,7–12,6)
Ei arvioitavissa	10 (16 %)	Ei tietoa		
Kaikki potilaat	61 (100 %)	Ei tietoa	5,4 (4,0–6,1)	12,9 (7,9–18,1)

\*ITT = tarkoitus hoitaa.  
\*\*Viimeisessä seurannassa elossa ja remissiossa olevat potilaat tarkistettiin tässä aikapisteessä analyysiä varten.

**Yksilöllinen remission kesto ja eloonjäämistiedot potilailla, jotka saavuttivat CR:n tai**

**CRp:n**

Paras vaste	Aika OR:ään (viikkoina)	Remission kesto (viikkoina)	Kokonaiseloonjäämisaika (viikkoina)
<b>Potilaat, joille ei tehty kantasolusiirtoa</b>			
CR	5,7	4,3	66,6
CR	14,3	6,1	58,6
CR	8,3	47,9	66,6
CRp	4,6	4,6	9,1
CR	3,3	58,6	72,4
CRp	3,7	11,7	53,7
<b>Potilaat, joille tehtiin kantasolusiirto remission jatkuessa*</b>			
CRp	8,4	11,6+	145,1+
CR	4,1	9,0+	111,9+
CRp	3,7	5,6+	42,0
CR	7,6	3,7+	96,3+
<b>Kantasolusiirto vaihtoehdoisen hoidon tai relapsin jälkeen*</b>			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

\* Remission kesto tarkistettu kantasolun siirron yhteydessä

\*\* Potilas sai kantasolusiirron vaihtoehdoisen hoidon jälkeen

\*\*\* Potilas sai kantasolusiirron relapsin jälkeen

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Imeytyminen ja jakautuminen

Klofarabiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin 2–19-vuotiailla 40 potilaalla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL tai AML. Potilaat otettiin yhteen I-vaiheen (n = 12) tai kahteen II-vaiheen (n = 14 / n = 14) turvallisuus- ja tehotutkimukseen ja he saivat useita annoksia klofarabiinia laskimoinfuusiona (ks. kohta 5.1).

<b>2–19-vuotiaiden relapsoitunutta tai hoitoresistenttiä ALL- tai AML-leukemiaa sairastavien potilaiden farmakokinetiikka useiden laskimoinfuusiona annettujen klofarabiiniannosten jälkeen</b>		
Parametri	Muuhun kuin aitioanalyysiin perustuvat arviot (n = 14 / n = 14)	Muuhun analyysiin perustuvat arviot
<b>Jakaantuminen:</b>		
Jakaantumistilavuus (vakaa tila)	172 l/m <sup>2</sup>	
Plasman proteiineihin sitoutuminen		47,1 %
Seerumin albumiini		27,0 %
<b>Eliminaatio:</b>		
β-klofarabiinin puoliintumisaika	5,2 tuntia	
Klofarabiinitrifosfaatin puoliintumisaika		> 24 tuntia
Systeeminen puhdistuma	28,8 l/h/m <sup>2</sup>	
Munuaispuhdistuma	10,8 l/h/m <sup>2</sup>	
Virtsassa eliminoitunut annos	57 %	

Monimuuttuja-analyysi osoitti, että klofarabiinin farmakokinetiikka riippuu potilaan painosta, ja vaikka valkosoluarvon (WBC) todettiin vaikuttavan klofarabiinin farmakokinetiikkaan, tämä ei näytä olevan riittävä syy potilaan annoksen säätämiseksi valkosoluarvon perusteella.

Laskimoinfuusiona 52 mg/m<sup>2</sup> klofarabiinia aiheutti samanlaisen altistumisen hyvin eripainoisilla potilailla. C<sub>max</sub> on kuitenkin kääntäen verrannollinen potilaan painoon, ja siksi pienikokoisilla lapsilla saattaa olla suurempi C<sub>max</sub>-arvo infuusion lopussa kuin tyypillisellä 40 kg painavalla lapsella, kun heille on annettu sama klofarabiiniannos per m<sup>2</sup>. Täten < 20 kg painavilla lapsilla on syytä käyttää pitempiä infuusioaikoja (ks. kohta 4.2).

### Biotransformaatio ja eliminaatio

Klofarabiini eliminoituu sekä munuaisten kautta että muuta reittejä. 24 tunnin kuluttua noin 60 % annoksesta on erittynyt muuttumattomana virtsassa. Klofarabiinin puhdistuma näyttää olevan paljon suurempi kuin GFR (munuaiskierästen suodatusnopeus), mikä viittaa siihen, että suodatus ja tubuluseritys ovat munuaisten eliminaatiomekanismeja. Koska sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei kuitenkaan metaboloi klofarabiinia havaittavissa määrin, muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation reitit ovat toistaiseksi selvittämättä.

Klofarabiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu havaittavaa eroa ALL- ja AML-potilaiden eikä miesten ja naisten välillä.

Tässä potilasväestössä ei ole todettu klofarabiini- ja klofarabiinitrifosfaattialtistuksen eikä tehokkuuden ja toksisuuden riippuvuussuhdetta.

### Eriyiset potilasryhmät

#### Aikuiset (> 21- ja < 65-vuotiaat)

Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta aikuisilla potilailla ei ole riittävästi tietoa. Klofarabiinin farmakokinetiikka aikuisilla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti AML, 1 tunnin aikana annetun yhden 40 mg/m<sup>2</sup> -laskimoinfuusioannoksen jälkeen oli samanlaista kuin on todettu 2–19-vuotiailla potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL tai AML 2 tunnin aikana 5 peräkkäisenä päivänä annetun 52 mg/m<sup>2</sup> -laskimoinfuusioannoksen jälkeen.

#### Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

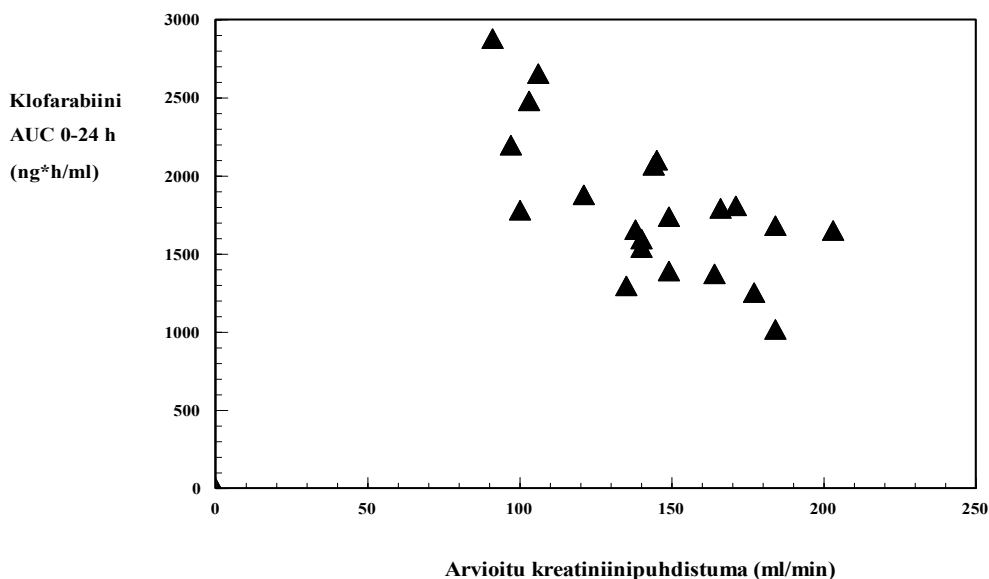
Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta 65-vuotiailla ja sitä iäkkäämmillä potilailla ei ole riittävästi tietoa.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tähän mennessä ei ole saatu riittävästi tietoa klofarabiinin farmakokinetiikasta pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt. Nämä niukat tutkimustiedot osoittavat kuitenkin, että klofarabiinia saattaa kertyä näillä potilailla (ks. alla oleva kuvio).

Aikuis- ja lapsipotilaiden farmakokineettiset tiedot osoittavat, että potilaat, joilla on vakaa keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–<60 ml/min) ja jotka saavat 50 % pienennettyä annosta, saavuttavat samanlaisen klofarabiinialtistuksen kuin potilaat, joilla on normaali munuaisten toiminta ja jotka saavat vakioannosta.

**Klofarabiinin AUC<sub>0-24 h</sub> -arvo alkutilanteen mukaan arvioidun kreatiniinipuhdistuman mukaan 2–19-vuotiailla potilailla, joilla on ollut relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL tai AML (n = 11 / n = 12) heidän saatuaan useita klofarabiiniannoksia laskimoinfuusiona (kreatiniinipuhdistuma laskettu Schwartzin kaavan mukaan)**



### Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini > 1,5 x ULN + AST ja ALT > 5 x ULN) ei ole kokemusta. Maksa on herkkä lääkkeen haittavaikutuksille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Klofarabiinia koskevissa toksisuustutkimuksissa on todettu, että toksisuutta kohdistuu eniten nopeasti lisääntyviin kudoksiin.

Rotilla on todettu kardiomyopatian aiheuttamaksi katsottuja sydänvaikutuksia, jotka ovat ilmenneet sydämen vajaatoiminnan merkkeinä useiden hoitokertojen jälkeen. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus riippui sekä klofarabiiniannoksesta että hoidon kestosta. Niitä ilmoitettiin altistustasoista ( $C_{max}$ ), jotka olivat noin 7-13-kertaisia (3 tai useamman hoitokertojen jälkeen) tai 16-35-kertaisia (yhden tai usean hoitokertojen jälkeen) verrattuna kliiniseen altistukseen. Pienillä annoksilla todetut vähäiset vaikutukset viittaavat siihen, että sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten osalta on olemassa kynnyks ja rotilla todettu epälineaarinen farmakokinetiikka voi osaltaan vaikuttaa todettuihin vaikutuksiin. Lääkkeen mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Glomerulonefropatiaa on todettu rotilla, joille on annettu 3-5 kertaa kliinistä AUC-arvoa suurempia annoksia, kuuden klofarabiinihoitokertojen jälkeen. Sille oli ominaista glomerulusten tyvikalvon lievä paksuneminen ja vain vähäinen tubulusvaurio, eikä siihen liittynyt seerumin kemiallisia muutoksia.

Rotilla on todettu maksavaikutuksia, kun niille on annettu pitkän ajan klofarabiinia. Nämä vaikutukset edustavat todennäköisesti degeneratiivisten ja regeneratiivisten muutosten mukaantuloa hoitokertojen aiheuttamina, eikä niihin liity seerumin kemiallisia muutoksia. Koirilla on todettu maksan kudosvaikutuksia suurilla akuuteilla annoksilla, mutta niihinkään ei ole liittynyt seerumin kemiallisia muutoksia.

Urosten sukuelimiin kohdistuvia annoksesta riippuvia haittavaikutuksia on todettu hiirillä, rotilla ja koirilla. Näitä vaikutuksia ovat olleet molemminpuolinen siementiehyen epiteelin degeneraatio spermatidien retentioon liittyen ja interstiaalisolujen atrofiaa rotilla erittäin suurilla annoksilla.



(150 mg/m<sup>2</sup>/vrk) sekä epididymiksen solujen degeneraatio ja siementiehyen epiteelin degeneraatio koirilla kliinisesti merkittävillä annoksilla ( $\geq 7,5$  mg/m<sup>2</sup>/vrk klofarabiinia).

Naarashiirillä on todettu munasarjojen viivästynyttä atrofiaa tai degeneraatiota ja kohdun limakalvon apoptoosia ainoalla käytetyllä klofarabiiniannoksella, joka oli 225 mg/m<sup>2</sup>/vrk.

Klofarabiinin on todettu olevan teratogeeninen rotille ja kaneille. Rotilla, jotka saivat annoksia, jotka aiheuttivat noin 2-3-kertaisen altistuksen kliiniseen altistukseen (54 mg/m<sup>2</sup>/vrk) verrattuna, ja kaneilla, jotka saivat klofarabiinia 12 mg/m<sup>2</sup>/vrk, todettiin implantaation jälkeistä katoa, sikiön painon pienentymistä ja poikueiden pienentymistä sekä epämuodostumien lisääntymistä (vaikeita ulkoisia, pehmytkudoksen epämuodostumia) ja luuston muutoksia (kuten luutumisen hidastumista). (Kanien altistumisesta ei ole tutkimustietoa.) Poikasten kehitykseen vaikuttavan toksisuuden kynnyksenä pidettiin 6 mg/m<sup>2</sup>/vrk rotilla ja 1,2 mg/m<sup>2</sup>/vrk kaneilla. Emoon kohdistuvan toksisuuden havaittavissa olematon vaikutustaso oli rotilla 18 mg/m<sup>2</sup>/vrk ja kaneilla yli 12 mg/m<sup>2</sup>/vrk. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

Genotoksisuustutkimuksissa on todettu, että klofarabiini ei ole mutageeninen bakteerien takaisinmutaatiotutkimuksessa, mutta sillä oli klastogeenisia vaikutuksia aktivoitumattomassa kromosomivirhetutkimuksessa kiinanhamsterin munasarja (CHO) -soluissa sekä *in vivo* rotalla tehdyssä mikrotumatutkimuksessa.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Natriumkloridi  
Injektionesteisiin käytettävä vesi

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin paitsi kohdassa 6.6 mainittuihin.

### **6.3 Kesto aika**

3 vuotta

Laimennettu konsentraatti on kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaa 3 päivää 2-8 °C ja huonelämpötilassa (enintään 25 °C). Mikrobiologisista syistä se olisi käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä lääkettä normaalisti pidä säilyttää yli 24 tuntia 2-8 °C, ellei sitä ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

### **6.4 Säilytys**

Ei saa jäätyä.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)**

Tyyppin I lasia oleva injektioipullo, jossa on bromobutyylinen kumisuljin, polypropyleeninen nostokorkki ja alumiininen suojuus. Injektioipulloissa on 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja ne on pakattu laatikkoon. Yksi laatikko sisältää 1, 3, 4, 10 tai 20 injektioipulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

### Erityiset varotoimet annolle

Evoltra 1 mg/ml -infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen antamista. Se on suodatettava steriilin 0,2 mikrometrin ruiskusuodattimen läpi ja sitten laimennettava i.v.-infuusioon tarkoitettulla natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %), jolloin saadaan seuraavassa taulukossa annetut kokonaistilavuudet. Lopullinen laimennostilavuus voi kuitenkin vaihdella potilaan tilan ja lääkärin harkinnan mukaan. (Jos 0,2 mikrometrin ruiskusuodatin ei sovi käytettäväksi, konsentraatti on esisuodatettava 5 mikrometrin suodattimella, laimennettava ja sitten annettava 0,22 mikrometrin in-line-suodattimen läpi.)

<b>Laimennusehdotus suositellun 52 mg/m<sup>2</sup>/vrk klofarabiiniannoksen perusteella</b>		
<b>Kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Konsentraatti (ml)*</b>	<b>Kokonaislaimennos</b>
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45-2,40	75,4-124,8	150 ml
2,41-2,50	125,3-130,0	200 ml
*Yksi ml konsentraattia sisältää 1 mg klofarabiinia. Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia. Siksi, jos potilaan kehon pinta-ala on ≤ 0,38 m <sup>2</sup> , tarvitaan yhden injektiopullon osittainen sisältö suositeltavaa vuorokausiannosta varten. Jos potilaan kehon pinta-ala taas on > 0,38 m <sup>2</sup> , tarvitaan 1-7 injektiopullon sisältö suositeltavaa vuorokausiannosta varten.		

Laimennetun konsentraatin on oltava kirkas, väritön liuos. Tarkista ennen lääkkeen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä se ole värjähtynyt.

### Käsittelyohjeet

Valmistetta on käsiteltävä syöpälääkkeiden käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti. Sytotoksisia lääkkeitä on käsiteltävä varoen.

Evoltra-valmistetta käsiteltäessä on suositeltavaa käyttää kertakäyttökäsineitä ja -suojaavaatetusta. Jos valmistetta joutuu silmiin, iholle tai limakalvolle, huuhtelee se välittömästi pois runsaalla määrällä vettä.

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä Evoltra-valmistetta.

### Hävittäminen

Evoltra on kertakäyttöinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Alankomaat

## 8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/06/334/001 3 injektiopulloa  
EU/1/06/334/002 4 injektiopulloa  
EU/1/06/334/003 10 injektiopulloa  
EU/1/06/334/004 20 injektiopulloa

EU/1/06/334/005 1 injektiopullo

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 29. toukokuuta 2006  
Myyntiluvan uudistamispäivämäärä: 14. tammikuuta 2016

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla  
<http://www.ema.europa.eu/>.

## **LIITE II**

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT  
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT  
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA  
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN  
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN  
KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY  
MYYNTILUPA**

## A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36, avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Ranska

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

### • Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

### • Riskinhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

## E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON POIKKEUSOLOSUHTEISSA MYÖNNETTY MYYNTILUPA

Koska tämä myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 8 kohdan nojalla, myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Myyntiluvan haltijan on toimitettava vuosittain päivitys kaikesta uudesta tehoa ja turvallisuutta koskevasta tiedosta hoidettaessa pediatria potilaita, joilla on akuutti lymfoblastileukemia (ALL), joiden sairaus on relapsoitunut tai hoitoresistentti	Toimitetaan vuosittain määräaikaisen

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
vähintään kahden aikaisemman hoitjakson jälkeen ja kun millään muulla hoitomuodolla ei odoteta päästävän pysyvään vasteeseen.	turvallisuuska tsauksen kanssa

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**



**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Evoltra 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
klofarabiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Natriumkloridi ja injektioneesteisiin käytettävä vesi. Natriummäärä on suuri.  
Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
20 mg/20 ml

1 injektiopullo  
3 injektiopulloa  
4 injektiopulloa  
10 injektiopulloa  
20 injektiopulloa

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon.

Suodatettava ja laimennettava ennen käyttöä.  
Kertakäyttöön.

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POIS LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytostaatti

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Ei saa jäätyä.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Kaikki käyttämätön lääke tai jätemateriaali on hävitettävä voimassa olevien määräysten mukaisesti.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Alankomaat

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/06/334/001 3 injektiopulloa  
EU/1/06/334/002 4 injektiopulloa  
EU/1/06/334/003 10 injektiopulloa  
EU/1/06/334/004 20 injektiopulloa  
EU/1/06/334/005 1 injektiopullo

**13. ERÄNUMERO**

Lot:

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

**15. KÄYTTÖOHJEET**

**16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT:**  
**INJEKTIOPULLO**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Evoltra 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten  
klofarabiini  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Lue pakkausseloste ennen lääkkeen käyttöä

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP:

**4. ERÄNUMERO**

Lot:

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

20 mg/20 ml

**6. MUUTA**

Genzyme Europe B.V.

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

### Evoltra 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten klofarabiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

1. Mitä Evoltra on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Evoltra-valmistetta
3. Miten Evoltra-valmistetta käytetään
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Evoltra-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Evoltra on ja mihin sitä käytetään

Evoltra sisältää vaikuttavaa ainetta klofarabiinia. Klofarabiini kuuluu syöpälääkkeiden ryhmään. Se vaikuttaa estämällä epänormaalien valkosolujen kasvua ja tappaa ne lopulta. Se vaikuttaa parhaiten soluihin, jotka lisääntyvät nopeasti, kuten syöpäsolut.

Evoltra-valmistetta annetaan akuuttia lymfoblastista leukemiaa (ALL) sairastaville lapsille, murrosikäisille ja nuorille aikuisille, jotka ovat enintään 21-vuotiaita, kun aikaisemmat hoidot eivät ole tehonneet tai ovat lakanneet tehoamasta. Akuutin lymfoblastisen leukemian aiheuttaa eräiden valkosolutyyppien epänormaali kasvu.

#### 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Evoltra-valmistetta

##### Älä käytä Evoltra-valmistetta

- jos olet allerginen klofarabiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos imetät (lue jäljempänä oleva kohta Raskaus ja imettäminen)
- jos sinulla on vaikeita munuais- tai maksahäiriöitä.

**Kerro lääkärille, jos jokin edellä mainittu kohta koskee sinua.** Jos olet Evoltra-valmisteella hoidettavan lapsen äiti tai isä, **kerro lääkärille, jos jokin edellä mainittu kohta koskee lastasi.**

#### Varoitukset ja varotoimet

**Kerro lääkärille, jos jokin seuraavista kohdista koskee sinua.** Evoltra ei ehkä sovi sinulle:

- jos sinulla on aikaisemmin tätä lääkettä käyttäessäsi ollut vakava reaktio
- jos sinulla on munuaissairaus tai on ollut
- jos sinulla on maksasairaus tai on ollut
- jos sinulla on sydänsairaus tai on ollut.

**Kerro lääkärille tai hoitajallesi välittömästi**, jos sinulla ilmenee jokin seuraavista häiriöistä, koska tällöin voi olla välttämätöntä lopettaa hoitosi:

- jos sinulla on kuumetta tai lämpötilan nousua – koska klofarabiini vähentää luuytimessä valmistuvien verisolujen tuotantoa, voit olla tavallista alttiimpi infektioille
- jos sinulla on hengitysvaikeuksia, hengität tiheään tai hengästyit helposti
- jos tunnet pulssisi kiihtyneen
- jos sinulla on huimausta (pyöritystä) tai pyörtyilet – tämä saattaa johtua alhaisesta verenpaineesta
- jos voit pahoin tai sinulla on ripulia (löysät ulosteet)
- jos virtsasi on epätavallisen tummaa – juo paljon vettä välttääksesi nestevajauksen
- jos sinulla on rakkulaista ihottumaa tai suun haavaumia
- jos ruokahalusi vähenee, sinulla on pahoinvointia (tunnet olevasi sairas), oksennat, sinulla on ripuli, tummaa virtsaa ja vaaleaa ulostetta, vatsakipua, keltaisuutta (ihon ja silmien keltaisuus) tai olet yleisesti huonovointinen, koska nämä voivat olla oireita maksatulehduksesta (hepatiitti) tai maksavauriosta (maksan vajaatoiminta)
- jos virtsaneritys on vähäistä tai loppuu, tai jos sinulla on uneliaisuutta, pahoinvointia, oksentelua, hengästyneisyyttä, ruokahaluttomuutta ja/tai heikkoutta (nämä voivat olla äkillisen munuaisten vajaatoiminnan/munuaisten vajaatoiminnan merkkejä).

**Jos olet Evoltra-valmisteella hoidettavan lapsen äiti tai isä, kerro lääkärille, jos jokin edellä mainittu kohta koskee lastasi.**

**Evoltra-hoidon aikana** lääkärisi tekee säännöllisesti verikokeita ja muita kokeita seurataksesi terveydentilaasi. Vaikutustapansa takia tämä lääke vaikuttaa vereesi ja muihin elimiin.

**Kerro lääkärille ehkäisystäsi.** Nuorten miesten ja naisten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja sen jälkeen. Katso jäljempänä olevaa kohtaa Raskaus ja imettäminen. Evoltra saattaa vahingoittaa miesten ja naisten sukuelimiä. Pyydä lääkäriäsi selittämään, miten sukuelimiäsi ja hedelmällisyyttäsi voidaan suojata hoidon aikana ja jälkeen.

#### **Muut lääkevalmisteet ja Evoltra**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sydänlääkkeitä
- verenpainelääkkeitä
- munuaisten tai maksan toimintaan vaikuttavia lääkkeitä
- muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

#### **Raskaus ja imetys**

Klofarabiinia ei saa käyttää raskauden aikana, ellei se ole selvästi tarpeen.

**Hedelmällisessä iässä olevat naiset:** Käytä tehokasta ehkäisyä klofarabiinihoidon aikana.

Klofarabiini voi vahingoittaa sikiötä, jos raskaana oleva nainen käyttää sitä. Jos olet raskaana tai tulet raskaaksi klofarabiinihoidon aikana, **ota välittömästi yhteys lääkäriin.**

Miehen on myös käytettävä tehokasta ehkäisyä, kun häntä tai hänen partneriaan hoidetaan klofarabiinilla.

Jos imetät, sinun on lopetettava imetys ennen hoidon aloittamista etkä saa imettää klofarabiinihoidon aikana etkä 3 kuukauteen klofarabiinihoidon päättymisen jälkeen.

#### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Älä aja autoa tai käytä työkaluja tai koneita, jos tunnet huimausta, pyöritystä tai pyörtyilet.

#### **Evoltra sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 72 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) yhdessä injektio-pullossa. Tämä vastaa 3,6 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle. Keskustele apteekkihenkilökunnan tai lääkärin kanssa, jos käytät tätä valmistetta 5 injektio-pulloa tai enemmän päivässä hoitajakson aikana pitkäaikaisesti erityisesti, jos sinua on ohjeistettu noudattamaan vähäsuolaista ruokavaliota.

### 3. Miten Evoltra-valmistetta käytetään

Evoltra-hoidon on sinulle määrännyt lääkäri, joka on erikoistunut leukemian hoitoon.

**Lääkärisi määrää sinulle sopivan annoksen** riippuen pituudestasi, painostasi ja terveydentilastasi. Ennen kuin saat Evoltra-valmistetta, se laimennetaan natriumkloridiliuoksessa (suolaa ja vettä). Kerro lääkärille, jos sinulla on natriumrajoitus ruokavaliossasi, koska tämä voi vaikuttaa lääkkeen antoon.

**Lääkärisi antaa sinulle Evoltra-valmistetta kerran joka päivä 5 päivän ajan.** Se annetaan infuusiona pitkällä ohuella letkulla, joka menee laskimoon (tiputuksella) tai pieneen ihon alle asennettuun laskimoporttiin (port-a-cath -katetriin), jos sinulla (tai lapsellasi) on sellainen. Infuusio annetaan 2 tunnin kuluessa. Jos sinä (tai lapsesi) painat alle 20 kg, infuusioaika voi olla pitempi.

Lääkärisi tarkkailee terveydentilaasi ja voi muuttaa annostasi hoitovasteesi mukaan. Juo paljon vettä välttääksesi nestevajauksen.

#### **Jos käytät enemmän Evoltra-valmistetta kuin sinun pitäisi**

Jos luulet saaneesi lääkettä liikaa, kerro tästä lääkärille välittömästi.

#### **Jos unohdat käyttää Evoltra-valmistetta**

Lääkärisi kertoo sinulle, milloin sinulle annetaan lääkettä. Jos sinusta tuntuu, että sinulta on jäänyt yksi annos saamatta, kerro tästä lääkärille välittömästi.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

#### **Hyvin yleiset (voi ilmetä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä):**

- ahdistus, päänsärky, kuume, väsymys
- pahoinvointi ja oksentelu, ripuli (löysät ulosteet)
- ihon punoitus, kutina ja ihotulehdus, limakalvotulehdus suussa ja muilla alueilla
- sinulla voi olla tavallista enemmän infektioita, koska Evoltra voi vähentää tiettyjen solutyypin määrää
- ihottuma, joka saattaa olla kutiava, punainen, kivulias tai hilseilevä kämmenissä ja jalkapohjissa, tai pieniä punaisia tai purppuranvärisiä pisteitä ihon alla.

#### **Yleiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 10:sta):**

- veri-infektiot, keuhkotulehdus, vyöruusu, implantti-infektiot, suuinfektiot kuten sammas ja kylmänkyhmyt
- veren kemialliset muutokset, valkosoluarvojen muutokset
- allergiset reaktiot
- janon tunne ja virtsan tummuminen tai väheneminen, ruokahalun väheneminen tai puute, laihtuminen
- kiihtymys, ärsyyntyneisyys, levottomuus
- raajojen tunnottomuus tai heikkous, ihon tunnottomuus, uneliaisuus, heitehuimaus, vapina
- kuulo-ongelmat
- nesteen kertyminen sydämen ympärille, pulssin kiihtyminen
- alhainen verenpaine, pahasta mustelmasta johtuva kyhmy
- hiussuonivuoto, hengityksen kiihtyminen, verenvuoto nenästä, hengitysvaikeudet, hengästyneisyys, yskä
- veriyskökset, mahakipu, peräsuolikipu



- verenvuoto pään sisällä, vatsassa, suolistossa tai keuhkoissa, suussa tai ikenissä, suuhaavat, suun limakalvotulehdus
- ihon ja silmien keltaisuus (ikterus) tai muut maksahäiriöt
- mustelmat, hiuskato, ihon värimuutokset, epänormaali hikoilu, kuiva iho ja muut ihohäiriöt
- rintakehän seinämän tai luiden kipu, niska- tai selkäkipu, raaja-, lihas- tai nivelkipu
- verivirtsaisuus
- elinten vajaatoiminta, kipu, lisääntynyt lihasjännitys, nesteiden kerääntyminen ja turvotus elimistössä kuten käsissä ja jaloissa, mielialamuutokset, kuuma, kylmä tai epänormaali olo
- klofarabiini voi vaikuttaa joidenkin aineiden pitoisuuksiin veressä. Lääkärisi tekee säännöllisesti verikokeita seurataksesi terveydentilaasi
- maksavaurio (maksan vajaatoiminta)
- virtsaneritys vähäistä tai ei lainkaan virtsaneritystä, uneliaisuus, pahoinvointi, oksentelu, hengästyneisyys, ruokahaluttomuus ja/tai heikkous (äkillisen munuaisten vajaatoiminnan tai munuaisten vajaatoiminnan mahdollisia merkkejä).

### **Melko harvinaiset (voi ilmetä enintään 1 henkilöllä 100:sta)**

- maksatulehdus (hepatiitti).

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

## **5. Evoltra-valmisteen säilyttäminen**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän, EXP, jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Ei saa jäätyä.

Kun Evoltra on valmisteltu ja laimennettu, pitäisi valmiste käyttää välittömästi tai 24 tunnin kuluessa, jos sitä säilytetään jääkaapissa (2-8 °C).

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Evoltra sisältää**

**Vaikuttava aine** on klofarabiini. Yksi ml sisältää 1 mg klofarabiinia. Yksi 20 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia.

Muut aineet ovat natriumkloridi ja injektionesteisiin käytettävä vesi.

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot**

Evoltra on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Se on kirkas, melkein väritön liuos, joka valmistellaan ja laimennetaan ennen käyttöä. Lääke toimitetaan 20 ml lasi-injektiopulloissa. Injektiopulloissa on 20 mg klofarabiinia, ja se on pakattu laatikkoon. Yhdessä laatikossa on 1, 3, 4, 10 tai 20 injektiopulloa. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

**Myyntiluvan haltija**

Genzyme Europe B.V.  
Paasheuvelweg 25  
1105 BP Amsterdam  
Alankomaat  
Puh: +31 (0)35 699 12 00  
Fax: +31 (0) 35 694 32 14

**Valmistaja**

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE  
30-36, avenue Gustave Eiffel  
37100 Tours  
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**Lietuva**

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"  
Tel. +370 5 275 5224

**България**

SANOFI BULGARIA EOOD  
Тел: +359 (0) 2 9705300

**Luxembourg/Luxemburg**

Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00  
(Belgique/Belgien)

**Česká republika**

sanofi-aventis, s.r.o.  
Tel: +420 233 086 111

**Magyarország**

sanofi-aventis Zrt.  
Tel: +36 1 505 0050

**Danmark**

Sanofi A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Malta**

Sanofi S.r.l.  
Tel: +39 02 39394275

**Deutschland**

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel.: 0800 04 36 996  
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

**Nederland**

Genzyme Europe B.V.  
Tel: +31 20 245 4000

**Eesti**

sanofi-aventis Estonia OÜ  
Tel. +372 6 273 488

**Norge**

sanofi-aventis Norge AS  
Tlf: + 47 67 10 71 00

**Ελλάδα**

sanofi-aventis AEBE  
Τηλ: +30 210 900 1600

**Österreich**

sanofi-aventis GmbH  
Tel: + 43 1 80 185 - 0

**España**

sanofi-aventis, S.A.  
Tel: +34 93 485 94 00

**Polska**

sanofi-aventis Sp. z o.o.  
Tel.: +48 22 280 00 00

**France**

sanofi-aventis France  
Tél : 0 800 222 555  
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

**Hrvatska**

sanofi-aventis Croatia d.o.o.  
Tel: +385 1 600 34 00

**Ireland**

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI  
Tel: +353 (0) 1 4035 600

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Sanofi S.r.l.  
Tel: 800536389

**Κύπρος**

sanofi-aventis Cyprus Ltd.  
Τηλ: +357 22 871600

**Latvija**

sanofi-aventis Latvia SIA  
Tel: +371 67 33 24 51

**Portugal**

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.  
Tel: +351 21 35 89 400

**România**

Sanofi Romania SRL  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

**Slovenija**

sanofi-aventis d.o.o.  
Tel: +386 1 560 4800

**Slovenská republika**

sanofi-aventis Slovakia s.r.o.  
Tel.: +421 2 33 100 100

**Suomi/Finland**

Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Sverige**

Sanofi AB  
Tel: +46 (0)8 634 50 00

**United Kingdom**

Sanofi  
Tel: +44 (0) 845 372 7101

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu> ja Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimean verkkosivuilla <https://www.fimea.fi>. Siellä on myös linkkejä muille harvinaisten sairauksien ja harvinaislääkkeiden www-sivuille.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Erityiset varotoimet annolle

Evoltra 1 mg/ml -infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen antamista. Se on suodatettava steriilin 0,2 mikrometrin ruiskusuodattimen läpi ja sitten laimennettava i.v.-infuusioon tarkoitettulla natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %), jolloin saadaan seuraavassa taulukossa annetut kokonaistilavuudet. Lopullinen laimennostilavuus voi kuitenkin vaihdella potilaan tilan ja lääkärin harkinnan mukaan. (Jos 0,2 mikrometrin ruiskusuodatin ei sovi käytettäväksi, konsentraatti on esisuodatettava 5 mikrometrin suodattimella, laimennettava ja sitten annettava 0,22 mikrometrin in-line-suodattimen läpi.)

<b>Laimennusehdotus suositellun 52 mg/m<sup>2</sup>/vrk klofarabiiniannoksen perusteella</b>		
<b>Kehon pinta-ala (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Konsentraatti (ml)*</b>	<b>Kokonaislaimennos</b>
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45–2,40	75,4–124,8	150 ml
2,41–2,50	125,3–130,0	200 ml
*Yksi ml konsentraattia sisältää 1 mg klofarabiinia. Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia. Siksi, jos potilaan kehon pinta-ala on ≤ 0,38 m <sup>2</sup> , tarvitaan yhden injektiopullon osittainen sisältö suositeltavaa vuorokausiannosta varten. Jos potilaan kehon pinta-ala taas on > 0,38 m <sup>2</sup> , tarvitaan 1–7 injektiopullon sisältö suositeltavaa vuorokausiannosta varten.		

Laimennetun konsentraatin on oltava kirkas, väritön liuos. Tarkista ennen lääkkeen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä se ole värjäytynyt.

Laimennettu konsentraatti on kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaa 3 päivää 2–8 °C ja huonelämpötilassa (enintään 25 °C). Mikrobiologisista syistä se olisi käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä lääkettä normaalisti pidä säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C, ellei sitä ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa. Ei saa jäätyä.

### Käsittelyohjeet

Valmistetta on käsiteltävä syöpälääkkeiden käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti. Sytotoksisia lääkkeitä on käsiteltävä varoen.

Evoltra-valmistetta käsiteltäessä on suositeltavaa käyttää kertakäyttökäsineitä ja -suojavaatetusta. Jos valmistetta joutuu silmiin, iholle tai limakalvolle, huuhtelee se välittömästi pois runsaalla määrällä vettä.

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä Evoltra-valmistetta.

### Hävittäminen

Evoltra on kertakäyttöinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.