

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 1 mg klofarabint tartalmaz.
Egy 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz.

Ismert hatású segédanyag

180 mg nátrium-kloridot tartalmaz 20 ml-es injekciós üvegenként, ami megfelel 3,6 mg/ml (0,2 mmol) nátriumnak.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

Tiszta, gyakorlatilag színtelen oldat, pH értéke 4,5–7,5 és ozmolaritása 270–310 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) szenvedő, legalább két terápiás protokollal történt kezelés után relapszusba vagy refrakter stádiumba került gyermekek kezelésére, ha semmilyen más terápiás lehetőség nincs, amely tartós választ eredményezhetne. A biztonságosságot és hatásosságot az első diagnózis felállításakor ≤ 21 éves betegekkel végzett vizsgálatokban értékelték (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát akut leukaemiás betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

Adagolás

Felnőttek (az időseket is ideértve)

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat a klofarabin biztonságosságának és hatásosságának a felnőtt betegekben való megállapítására (lásd 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekek és serdülők (1 éves vagy idősebb)

Az ajánlott dózis monoterápiában $52 \text{ mg/testfelület m}^2$, amelyet 5 egymást követő napon 2 órás intravénás infúzióban kell beadni. Az egyes kezelési ciklusokat megelőzően a testfelületet a beteg tényleges magassága és súlya alapján kell kiszámítani. A kezelési ciklusokat (az előző ciklus kezdőnapjától számítva) 2–6 hetenként kell megismételni a normál haematopoesis (azaz

ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$) és a szervfunkciók helyreállása után. Azoknál a betegeknél, akiknél jelentős toxicitás tapasztalható, 25%-os dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd alább). Jelenleg korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a háromnál több kezelési ciklusban részesülő betegekre vonatkozóan (lásd 4.4 pont).

A klofarabinra reagáló legtöbb betegnél 1 vagy 2 kezelési ciklus után mutatkozik terápiás válasz (lásd 5.1 pont). Éppen ezért azoknál a betegeknél, akiknek állapota hematológiai és/vagy klinikai szempontból két kezelési ciklus után nem javult, a kezelőorvosnak fel kell mérnie a kezelés folytatásával járó potenciális előnyöket és kockázatokat (lásd 4.4 pont).

Gyermekek < 20 kg

A szorongás és az ingerlékenység gyakoriságának csökkentése és a túlságosan magas maximális klofarabin koncentrációk elkerülése érdekében megfontolandó a 2 óránál hosszabb infúziós idő (lásd 5.2 pont).

Gyermekek < 1 év

Kisgyermekes esetében nincsenek adatok a klofarabin farmakokinetikájáról, biztonságosságáról vagy hatásosságáról. Ezért az 1 évnél fiatalabb betegekre vonatkozóan egy biztonságos és hatásos dózisajánlást még ki kell dolgozni.

Dóziscsökkentés haematológiai toxicitással érintett betegeknél

Amennyiben a kezelési ciklus kezdetétől számított hatodik hétre nem áll helyre az abszolút neutrofilszám, a lehetséges refrakter jelleg meghatározására csontvelő-aspirációt/biopsziát kell végezni. Amennyiben nem nyilvánvaló, hogy a leukémia továbbra is fennáll, a következő ciklusban az addigi dózis 25%-kal csökkentendő, miután az abszolút neutrofilszám elérte a $\geq 0,75 \times 10^9/l$ értéket. Amennyiben az abszolút neutrofilszám az utolsó ciklus kezdetétől számított több mint négy héten át $< 0,5 \times 10^9/l$, ajánlatos a dózist 25%-kal csökkenteni.

Dóziscsökkentés nem hematológiai toxicitással érintett betegeknél

Fertőző események

Amennyiben a betegnél klinikailag jelentős fertőzés alakul ki, a klofarabin-kezelés felfüggeszthető, ameddig a fertőzés klinikailag kontrolálttá nem válik. Ekkor a kezelés a teljes dózissal újraindítható. Egy második klinikailag jelentős fertőzés esetén a klofarabin-kezelést fel kell függeszteni, ameddig a fertőzés klinikailag kontrolálttá nem válik, majd a kezelés 25%-os dóziscsökkentés után indítható újra.

Nem fertőző események

Ha a betegeknél egy vagy többféle súlyos toxicitás jelentkezik (USA Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) általános toxicitás kritériumok (CTC) szerinti 3. fokozatú toxicitás a hányinger és a hányás kivételével), a kezelést addig el kell halasztani, ameddig a toxicitással érintett területen helyreállnak az alapértékek, illetve ameddig a toxicitás már nem tekinthető súlyosnak, és a klofarabin-kezelés folytatásának potenciális előnye meghaladja a kezelés folytatásának kockázatát. Ajánlatos a klofarabint 25%-os dóziscsökkentéssel alkalmazni.

Amennyiben a betegnél másodszor is ugyanilyen súlyos toxicitás jelentkezik, a kezelést addig kell elnapolni, ameddig a toxicitással érintett területen helyreállnak az alapértékek, illetve ameddig a toxicitás már nem tekinthető súlyosnak, és a klofarabin-kezelés folytatásának potenciális előnye meghaladja a kezelés folytatásának kockázatát. Ajánlatos a klofarabint további 25%-os dóziscsökkentéssel alkalmazni.

Annál a betegnél, akinél harmadszor is súlyos toxicitás lép fel, és a súlyos toxicitás 14 napon belül nem rendeződik (a kivételeket lásd fent), illetve akinél életet fenyegető vagy tartós károsodást okozó toxicitás tapasztalható (az USA NCI CTC szerinti 4. fokozatú toxicitás), meg kell szüntetni a klofarabin-kezelést (lásd 4.4 pont).

Különleges betegcsoportok

Vesekárosodásban szenvedő betegek

A rendelkezésre álló korlátozott adatok azt jelzik, hogy a klofarabin akkumulálódhat az olyan betegekben, akiknél csökkent a kreatinin-clearance (lásd 4.4 és 5.2 pont). A klofarabin ellenjavallott a súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (lásd 4.3 pont), és körültekintéssel alkalmazandó az enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedő betegeknek (lásd 4.4 pont).

Közepes mértékben károsodott veseműködésű betegeknek (kreatinin-clearance: 30 – < 60 ml/perc) 50%-os dóziscsökkentés szükséges (lásd 5.2 pont).

Májkárosodásban szenvedő betegek

Nincs tapasztalat májkárosodásban szenvedő betegeknek (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszerese, AST- és ALT-aktivitás: a normál érték felső határának több mint ötszöröse), és a máj toxicitás szempontjából egy potenciális célszerv. Ezért a klofarabin a súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek ellenjavallott (lásd 4.3 pont), és körültekintéssel alkalmazandó enyhe és közepes fokú májkárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az ajánlott dózist intravénás infúzióban kell beadni, bár a folyamatban lévő klinikai vizsgálatok során centrális vénás katétert alkalmaztak. Az Evoltra nem elegyíthető, illetve nem adható be egyidejűleg más gyógyszerekkel ugyanazt az intravénás szerelékelt használva (lásd 6.2 pont). A gyógyszer alkalmazás előtti hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Súlyos veseelégtelenségben vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknek.

Szoptatás (lásd 4.6 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Evoltra egy erős hatású daganatellenes szer, melynek potenciálisan jelentős hematológiai és nem hematológiai jellegű mellékhatásai vannak (lásd 4.8 pont).

A klofarabin-kezelésben részesülő betegeknek a következő paramétereket szigorúan monitorozni kell:

- Rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet és a trombocytaszámot; azoknál a betegeknek, akiknél cytopaenia alakul ki, még gyakoribb ellenőrzést kell végezni.
- Vese- és májfunkció a kezelés megkezdése előtt, az aktív kezelés során és azt követően. A klofarabin adagolását azonnal meg kell szakítani, ha a kreatinin-, a májenzimek- és/vagy a bilirubin szintjének jelentős mértékű növekedése figyelhető meg.
- Légzésfunkció, vérnyomás, folyadékegyensúly és testtömeg – az 5 napos klofarabin-adagolás során és közvetlenül az után.

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

Számítani kell csontvelő-szuppresszióra. Ez általában reverzibilis, és dózisfüggőnek tűnik. Súlyos csontvelő-szuppressziót, beleértve neutropeniát, anaemiát és trombocytopeniát figyeltek meg klofarabinnal kezelt betegeknek. Vérzésről, beleértve a cerebrális, emésztőrendszeri és pulmonalis vérzést is, számoltak be, amely halálos kimenetelű lehet. Az esetek többsége trombocytopeniával járt együtt (lásd 4.8 pont).

Emellett a kezelés kezdetén a klinikai vizsgálatokban résztvevő betegek többségénél a leukémia manifesztációjaként hematológiai károsodás jelentkezett. A betegek eleve legyengült immunrendszere és a klofarabin-kezelés eredményeként esetlegesen kialakuló tartós neutropenia miatt nő a súlyos opportunista fertőzések, így a potenciálisan halálos kimenetelű, súlyos szepszis kialakulásának kockázata. A betegeknél figyelni kell a fertőzésre utaló panaszokat és tüneteket, és azonnal kezelni kell őket.

Enterocolitis, így neutropeniás colitis, caecitis és *C. difficile* colitis előfordulásáról számoltak be a klofarabin-kezelés alatt. Ez gyakrabban fordult elő a kezelés megkezdésétől számított 30 napon belül és kombinációs kemoterápia esetén. Az enterocolitis necrosishoz, perforációhoz vagy szepszishez vezethet, amely akár halálos kimenetelű is lehet (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell az enterocolitis okozta panaszokat és tüneteket.

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Beszámoltak Stevens-Johnson szindrómáról (SJS) és toxikus epidermalis necrolysisről (TEN), beleértve a halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.8 pont). Meg kell szakítani a klofarabin alkalmazását, ha exofiliatív vagy hólyagos bőrkütés jelentkezik, vagy ha SJS-re vagy TEN-re van gyanú.

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is) és immunrendszeri betegségek és tünetek

A klofarabin alkalmazása a periférián lévő leukémiás sejtek gyors csökkenését eredményezi. A klofarabinnal kezelt betegeknél értékelni és monitorozni kell a tumor lysis szindróma és a citokin-release jeleit és tüneteit (pl.: tachypnoe, tachycardia, hypotensio, tüdőödéma), amelyek szisztémás gyulladáshoz vezet, amely a szisztémás gyulladásos válasz szindrómává (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS) „capillary leak” szindrómává (fokozott kapilláris-permeabilitás) és/vagy szervi diszfunkcióvá fejlődhetnek (lásd 4.8 pont).

- Fontolóra kell venni az allopurinol profilaktikus alkalmazását, amennyiben hyperuricaemia (tumor lysis) kialakulása várható.
- A tumor lysis és egyéb események hatásának csökkentése érdekében a betegeket intravénás folyadékpótlásban kell részesíteni a klofarabin 5 napos adagolása alatt.
- A szteroidok profilaktikus alkalmazása (pl. 100mg/m² hidrokortizon az 1-3. napon) hatékony lehet a SIRS vagy „capillary leak” szindróma okozta panaszok és tünetek megelőzésében.

A klofarabin adását azonnal be kell szüntetni, ha a betegnél megjelennek a SIRS „capillary leak” szindróma első jelei vagy tünetei, illetve ha jelentős szervi diszfunkció lép fel, és megfelelő támogató intézkedéseket kell tenni. A klofarabin-kezelést akkor is be kell szüntetni, ha a betegnél az alkalmazás 5 napja során bármilyen okból hypotensio alakul ki. A klofarabinnal való további kezelés, általában kisebb dózissal, akkor fontolható meg, amikor stabilizálták a beteg állapotát és a szervfunkció az alapértéken rendeződött.

A klofarabinra reagáló legtöbb betegnél 1 vagy 2 kezelési ciklus után mutatkozik terápiás válasz (lásd 5.1 pont). Éppen ezért azoknál a betegeknél, akiknek az állapota hematológiai és/vagy klinikai szempontból két kezelési ciklus után nem javult, a kezelőorvosnak fel kell mérnie a kezelés folytatásával járó potenciális előnyöket és kockázatokat.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A szívbetegségben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén befolyásolják a vérnyomást vagy a szív működését, a klofarabin-kezelés alatt szigorúan monitorozni kell (lásd 4.5 és 4.8 pont).

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

A veseelégtelenségben szenvedő gyermekkorú betegekre vonatkozóan (klinikai vizsgálatok során alkalmazott meghatározás szerint a szérum kreatinin: az életkorra vetített normál érték felső határának ≥ 2 -szerese) nem áll rendelkezésre klinikai vizsgálatból származó tapasztalat, és a klofarabin kiválasztása túlnyomórészt a veséken keresztül történik. A farmakokinetikai adatok azt jelzik, hogy a klofarabin akkumulálódhat az olyan betegeknél, akiknél csökkent a kreatinin-clearance (lásd

5.2 pont). Éppen ezért a klofarabin körültekintéssel alkalmazandó az enyhe és közepesen súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél (a dózismódosításra vonatkozóan lásd 4.2 pont). A klofarabin biztonságossági profilja nem ismert súlyosan beszűkült veseműködésű vagy vesepótló kezelésben részesülő betegeknél (lásd 4.3 pont). A vesetoxicitást okozó és a tubularis szekrécióval kiválasztott gyógyszerek, például a nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), amfotericin B, metotrexát, aminoszerek, szerves platina-vegyületek, foszkamet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir és valganciklovir egyidejű alkalmazását kerülni kell, különösen a klofarabin-kezelés 5 napja alatt: azokat a gyógyszereket kell előnyben részesíteni, amelyekről ismert, hogy nem okoznak vesetoxicitást (lásd 4.5 és 4.8 pont). Fertőzések, sepsis és tumor-lízis szindróma következményeképpen veseelégtelenséget vagy akut veseelégtelenséget figyeltek meg (lásd 4.8 pont). A betegeknél figyelni kell a vesetoxicitás jeleit és a klofarabin-kezelést szükség esetén meg kell szakítani.

Kombinációban alkalmazott klofarabin alkalmazása során a mellékhatások, különösen a fertőzés, a myelosuppressio (neutropenia) és a hepatotoxicitás előfordulási gyakoriságának emelkedését és súlyosságának fokozódását figyelték meg. Mindezek tekintetében a betegek szoros monitorozása szükséges, amikor a klofarabint kombinált rezsimben alkalmazzák.

A klofarabinnal kezelt betegeknél hányás és hasmenés fordulhat elő, ezért fel kell világosítani őket a kiszáradás elkerüléséhez szükséges teendőkről. A betegeket tájékoztatni kell arról, hogy forduljanak orvoshoz, ha szédülést tapasztalnak, ájulás kerülgeti őket, illetve csökken az ürített vizelet mennyisége. Fontolóra kell venni hányáscsillapító gyógyszerek profilaktikus alkalmazását.

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszerese; AST- és ALT-aktivitás: a normál érték felső határának több mint ötszöröse), és a máj toxicitás szempontjából potenciális célszerv. Éppen ezért a klofarabin körültekintéssel alkalmazandó az enyhe–mérsékelt májkárosodásban szenvedőknél (lásd 4.2 és 4.3 pont). A májtoxicus gyógyszerek egyidejű alkalmazását ahol csak lehetséges, kerülni kell (lásd 4.5 és 4.8 pont). Ha a betegnél IV. fokú neutropeniával járó 4 hétig, vagy annál hosszabb ideig tartó hematológiai toxicitás észlelhető (ANC <0,5 x 10⁹/l), akkor a következő ciklusban az adagot 25%-kal csökkenteni kell.

Annál a betegnél, akinél harmadszor is súlyos nem hematológiai toxicitás jelentkezik (USA NCI CTC 3. fokozatú toxicitás), és a súlyos toxicitás 14 napon belül nem rendeződik (az émelygés és a hányás kivételével), illetve akinél életet fenyegető vagy tartós károsodást okozó nem fertőző, nem hematológiai toxicitás tapasztalható (USA NCI CTC szerinti 4. fokozatú toxicitás), meg kell szüntetni a kezelést (lásd 4.2 pont).

A korábban haemopoeticus őssejt átültetésen (hematopoietic stem cell transplant – HSCT) átesett betegeknél az etopoziddal (100 mg/m²) és ciklofoszfammal (440 mg/m²) kombinációban alkalmazott klofarabin-kezelést (40 mg/m²) követően fokozott lehet a veno-occlusiv kórképre (veno-occlusive disease – VOD) emlékeztető hepatotoxicitás kockázata. Halálos kimenetelű VOD-esetekről számoltak be a forgalomba hozatal követő időszak alatt gyermekkorú és felnőtt betegeknél. Hepatitis és májelégtelenség, többek között fatális kimenetelű eseteiről is beszámoltak klofarabinnal kezelt betegeknél (lásd 4.8 pont).

A legtöbb beteg buszulfán, melfalán és/vagy ciklofoszfamid tartalmú kombinációs kondicionáló kezelésben és teljestest besugárzásban részesült. Súlyos hepatotoxikus eseményekről számoltak be egy jelenleg zajló I/II. fázisú kombinációs vizsgálatban, amelyben a klofarabin hatását vizsgálták relapszáló vagy kezelésre nem reagáló akut leukémiás gyermekeknél.

Jelenleg korlátozott adatok állnak rendelkezésre a klofarabin háromnál több kezelési ciklusban történő alkalmazásának biztonságosságáról és hatásosságáról.

Az Evoltra nátriumot tartalmaz.

Ez a gyógyszer 72 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 3,6%-ának. A gyógyszer maximális napi adagja megfelel a WHO által ajánlott maximális napi nátriumbevitel 23,4%-ának.

Az Evoltra nátriumtartalma magas. Erre különösen oda kell figyelni alacsony sótartalmú diétát tartó betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek, mindamelltt nem ismert, hogy klinikailag jelentős mértékben kölsönhatásba lépne egyéb gyógyszerekkel, vagy befolyásolná a laboratóriumi vizsgálat eredményeit.

A klofarabin citokróm P450 (CYP) enzimrendszeren keresztül történő metabolizációja nem kimutatható. Éppen ezért valószínűtlen, hogy interakcióba lépjen olyan hatóanyagokkal, amelyek gátolják vagy indukálják a citokróm P450 enzimeket. Emellett valószínűtlen, hogy a klofarabin az 52 mg/m²/nap adagban adott intravénás infúziót követően elért plazmakoncentráció mellett gátolná az 5 főbb humán CYP izoforma bármelyikét (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 és 3A4), vagy indukálna kettőt ezen izoformák közül (1A2 és 3A4). Ennek következtében nem várható, hogy befolyásolja azoknak a hatóanyagoknak a metabolizmusát, amelyek ezeknek az enzimeknek az ismert szubsztrátjai.

A klofarabin elsősorban a vesén keresztül választódik ki. Így a vesetoxicitást okozó és a tubularis szekrécióval kiválasztott gyógyszerek, mint például nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID-ok), amfotericin B, metotrexát, aminoszteroidok, szerves platina-vegyületek, foszkamet, pentamidin, ciklosporin, takrolimusz, aciklovir és valganciklovir egyidejű alkalmazását kerülni kell, különösen a klofarabin-kezelés 5 napja alatt (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

A máj a toxicitás szempontjából potenciális célszerv. Így a májtoxicitást okozó gyógyszerek egyidejű alkalmazását kerülni kell, ahol csak lehetséges (lásd 4.4 és 4.8 pont).

Azokat a betegeket, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén befolyásolják a vérnyomást vagy a szív működését, a klofarabin-kezelés alatt szigorúan monitorozni kell (lásd 4.4 és 4.8 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A fogamzásképes nőknek és a szexuálisan aktív férfiaknak a kezelés alatt biztonságos fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk.

Terhesség

A klofarabin terhes nőknél történő alkalmazására nincs adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, beleértve a teratogenitást is (lásd 5.3 pont). A terhesség alatt alkalmazott klofarabin komoly születési rendellenességeket okozhat. Ezért az Evoltra-t, különösen a terhesség első harmadában, csak akkor szabad alkalmazni, ha erre egyértelműen szükség van (vagyis csak akkor, ha az anya szempontjából a potenciális előny meghaladja a magzatot fenyegető veszélyt). Amennyiben a beteg a klofarabin-kezelés során lesz terhes, tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges veszélyről.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a klofarabin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejben. A klofarabinnak az anyatejben történő kiválasztódását nem vizsgálták állatoknál. Az anyatejjel táplált csecsemőknél azonban a potenciálisan komoly nemkívánatos hatások miatt az Evoltrával folytatott kezelést megelőzően abba kell hagyni a szoptatást és a kezelés alatt, illetve az után sem szabad szoptatni (lásd 4.3 pont).

Termékenység

A hím reprodukív szervekre gyakorolt dózisfüggő toxicitást egerek, patkányok és kutyák esetében figyeltek meg, női reprodukív szervekre gyakorolt toxicitást pedig egereken (lásd 5.3 pont). Miután a klofarabin-kezelésnek az ember fogamzóképességére gyakorolt hatása nem ismert, adott esetben a családtervezést a beteggel meg kell beszélni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A klofarabinnak a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket azonban tájékoztatni kell, hogy a kezelés során nemkívánatos hatásokat tapasztalhatnak, például szédülést, lebegés-érzést vagy ájulás közeli állapotot, és utasítani kell őket, hogy ilyen körülmények között ne vezessenek gépjárművet, illetve ne kezeljenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Majdnem minden beteg (98%) legalább egy olyan mellékhatást tapasztalt, ami a vizsgáló szerint a klofarabinnal hozható kapcsolatba. Leggyakrabban hányingerről (a betegek 61%-a), hányásról (59%), lázas neutropeniáról (35%), fejfájásról (24%), kiütésről (21%), hasmenésről (20%), pruritusról (20%), lázról (19%), kéz-láb szindrómáról (15%), fáradtságról (14%), szorongásról (12%), nyálkahártya-gyulladásról (11%) és kipirulásról (11%) számoltak be. Hatvannyolc beteg (59%) tapasztalt legalább egy, a klofarabinhoz kapcsolódó súlyos nemkívánatos eseményt. Egy beteg hagyott fel a kezeléssel a klofarabinnal összefüggésbe hozható IV. fokú hyperbilirubinaemia kialakulása következtében azt követően, hogy 52 mg/m²/nap klofarabint kapott. Három beteg halála következett be, amely a vizsgáló szerint klofarabin okozta súlyos mellékhatásokhoz kötött: egy beteg légzési distress, hepatocellularis károsodás és „capillary leak” szindróma, egy beteg VRE szepszis és többszervi elégtelenség, egy beteg pedig szepszis sokk és többszervi elégtelenség miatt halt meg.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az információ olyan klinikai vizsgálatokból származó adatokra támaszkodik, amelyekben 115 akut lymphoblastos leukémiában (ALL), illetve akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő (> 1 és ≤ 21 éves) beteg kapott legalább egy adag klofarabint az ajánlott napi, ötször 52 mg/m²-es adagban.

A mellékhatások szervrendszerenként csoportosítva, gyakoriság szerint (nagyon gyakori (≥1/10), gyakori (≥1/100 – <1/10), nem gyakori (≥1/1000 – <1/100), ritka (≥1/10 000 – <1/1000), nagyon ritka (<1/10 000)) vannak megadva az alábbi táblázatban. Az alábbi táblázatban a forgalomba hozatalt követő időszakban bejelentett mellékhatások is feltüntetésre kerültek a „nem ismert” (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisági kategóriában. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint vannak megadva.

Az előrehaladott ALL-ben vagy AML-ben szenvedő betegeknél fennállhat olyan zavaró hatású állapotok, amelyek a háttérben meghúzódó betegség sokféle tünete, a betegség progressziója és a számos egyéb gyógyszer egyidejű alkalmazása miatt megnehezíti a nemkívánatos hatások ok-okozati összefüggéseinek értékelését.

A klinikai vizsgálatok során ≥ 1/100 gyakorisággal (azaz > 1/115 betegnél), illetve a forgalomba hozatalt követően a klofarabinnal összefüggésben jelentkező mellékhatások	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<i>Gyakori:</i> szepszis sokk*, szepszis, bacteriaemia, tüdőgyulladás, herpes zoster, herpes simplex, orális candidiasis <i>Nem ismert gyakoriság:</i> <i>C. difficile</i> colitis

Jó-, rosszindulatú és nem meghatározott daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<i>Gyakori:</i> tumor-lysis szindróma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> lázas neutropenia <i>Gyakori:</i> neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> kiszáradás, anorexia, csökkent étvágy <i>Nem ismert gyakoriság:</i> hyponatremia
Pszichiátriai kórképek	<i>Nagyon gyakori:</i> szorongás <i>Gyakori:</i> izgatottság, nyugtalanság, a mentális állapot megváltozása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> fejfájás <i>Gyakori:</i> perifériás neuropathia, paraesthesia, aluszékonyság, szédülés, remegés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> hypacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	<i>Gyakori:</i> pericardialis folyadékgyülem*, tachycardia
Érbetegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> kipirulás* <i>Gyakori:</i> hypotonia*, haematoma, „capillary leak” szindróma,
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> tachypnoe, orrvérzés, dyspnoe, köhögés, légzési distressz
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	<i>Nagyon gyakori:</i> hányás, hasmenés, hányinger <i>Gyakori:</i> vérhányás, szájüregi vérzés, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, ínyvérzés, fekélyképződés a szájban, proctalgia, stomatitis <i>Nem ismert gyakoriság:</i> Pancreatitis, a szérum amiláz- és lipázszint emelkedése, enterocolitis, neutropeniás colitis, caecitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	<i>Gyakori:</i> hyperbilirubinaemia, sárgaság, veno-occlusiv kórkép, alanin- (ALT)* és aszpartát (AST)* aminotranszferáz-aktivitás növekedés, májelégtelenség <i>Nem gyakori:</i> hepatitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	<i>Nagyon gyakori:</i> láz, nyálkahártya-gyulladás, fáradtság <i>Gyakori:</i> többszervi elégtelenség, fájdalom, oedema, perifériás oedema, forróságérzet, rossz közérzet, hidegrázás, szisztémás gyulladással reagáló szindróma, ingerlékenység
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	<i>Nagyon gyakori:</i> pruritus, palmo-plantáris erythrocytosis szindróma <i>Gyakori:</i> petechia, generalizált bőrkiütés, erythema, viszkető bőrkiütés, alopecia, maculo-papulás bőrkiütés, generalizált erythema, erythemás bőrkiütés, bőr hyperpigmentatio, száraz bőr, fokozott izzadás, bőrhámlás <i>Nem ismert gyakoriság:</i> Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	<i>Gyakori:</i> mellkasi fájdalom, csontfájdalom, nyak- és hátfájás, végtagfájdalom, myalgia, arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	<i>Gyakori:</i> haematuria* <i>Gyakori:</i> veseelégtelenség, akut veseelégtelenség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	<i>Gyakori:</i> testtömeg-csökkenés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	<i>Gyakori:</i> zúzódás

* = lásd alább

**Minden olyan mellékhatás feltüntetésre került a táblázatban, amely legalább kétszer előfordult (azaz 2 vagy több reakció [1,7%])

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek

A klofarabinnal kezelt betegeknek megfigyelt leggyakoribb hematológiai laboratóriumi eltérések az anaemia (83,3%; 95/114); a leukopenia (87,7%; 100/114); a lymphopenia (82,3%; 93/113), a neutropenia (63,7%; 72/113) és a thrombocytopenia (80,7%; 92/114). Az események többsége 3.vagy alacsonyabb fokozatú volt.

A forgalomba hozatalt követő időszak alatt tartós cytopaeniák (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia és leukopenia) és csontvelő elégtelenségek előfordulásáról számoltak be. Vérzéses eseményeket figyeltek meg thrombocytopenia esetén. Vérzésről, beleértve a cerebralis, emésztőrendszeri és pulmonalis vérzést is, számoltak be, amely halálos kimenetelű lehet (lásd 4.4 pont).

Érbetegségek és tünetek

A 115-ből 64 beteg (55,7%) tapasztalt legalább egy, az érbetegségek és tünetek csoportjába tartozó nemkívánatos eseményt. A 115 betegből 23 észlelt a klofarabinnal összefüggésbe hozható érbetegséget; a leggyakrabban kipirulásról (13 eset, nem súlyos) és alacsony vérnyomásról (5 eset, melyből az összes súlyos volt; lásd 4.4 pont) számoltak be. A legtöbb bejelentetett alacsony vérnyomásos eset olyan betegek esetében fordult elő, akiknek emellett súlyos fertőzésük is volt.

Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek

A betegek 50% tapasztalt legalább egy, a szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek csoportjába tartozó nemkívánatos eseményt. 115betegből 11 esetében fordult elő a klofarabinnal összefüggésbe hozható esemény, amelyek közül egyik sem volt súlyos. A leggyakrabban jelentett szívbetegség vagy szívvel kapcsolatos tünet a tachycardia volt (35%) (lásd 4.4 pont). A tachycardia 6,1%-ban (115/7) volt összefüggésbe hozható a klofarabinnal. A cardialis mellékhatások többsége az első 2 ciklusban fordult elő.

Nemkívánatos eseményként a betegek 9%-ánál (115/10) számoltak be pericardialis folyadékgyülemlről és pericarditisről. A későbbiekben az események közül hármat hoztak a klofarabinnal összefüggésbe: pericardialis folyadékgyülem (2 eset, ebből egy súlyos) és pericarditis (1 eset, nem súlyos). A betegek legnagyobb részénél (10/8) a pericardialis folyadékgyülemet és a pericarditist aszimptomatikusnak és az echokardiográfiás vizsgálat során klinikailag jelentéktelennek vagy kis jelentőségűnek ítélték. A pericardialis folyadékgyülem azonban klinikailag jelentős volt két olyan betegnél, akiknél valamely kísérő hemodinamikai zavar állt fenn.

Fertőző betegségek és parazitaferőzések

A klofarabin-kezelést megelőzően a betegek 48%-ának volt egy vagy több fennálló fertőzése. A betegek 83%-a tapasztalt azonban legalább egy (gombás, vírusos és bakteriális) fertőzést a klofarabin-kezelést követően (lásd 4.4 pont). Huszonegy eseményt (18,3%) a klofarabinnal hoztak kapcsolatba, amelyek közül a katéterfertőzést (1 esemény), a szepszist (2 esemény) és a szeptikus sokkot (2 esemény, 1 beteg meghalt [lásd fenn]) súlyosnak tekintették.

A forgalomba hozatalt követő időszak alatt bakteriális, gombás és vírusfertőzésekről számoltak be, amelyek halálos kimenetelűek is lehetnek. Ezek a fertőzések szeptikus sokkhoz, légzési elégtelenséghez, veseelégtelenséghez és/vagy többszervi elégtelenséghez vezethetnek.

Vese- és húgyúti betegségek és tünetek

115 betegből 41 (35,7%) tapasztalt legalább egy, a vese- és húgyúti betegségek és tünetek csoportjába tartozó nemkívánatos eseményt. A leggyakrabban előforduló vesetoxicitás gyermekeknél az emelkedett kreatininszint volt. A betegek 8%-ánál fordult elő III. vagy IV. fokú emelkedett

kreatininszint. A vesetoxicitáshoz hozzájárulhatnak a vesekárosító hatású gyógyszerek, a tumor-lysis és a hypeuricaemia is (lásd 4.3 és 4.4 pont). Haematuria előfordulását összesen a betegek 13%-ánál figyelték meg. A 115 betegből 4 olyan esetben hozták összefüggésbe a vesével összefüggő nemkívánatos eseményt a klofarabinnal, amelyek közül egy sem volt súlyos: haematuria (3 eset) és akut veseelégtelenség (1 eset) (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek

A máj klofarabin-toxicitás szempontjából potenciális célszerv, és a betegek 25,2%-a tapasztalt legalább egy, a máj- és epebetegségek és tünetek csoportjába sorolt nemkívánatos eseményt (lásd 4.3 és 4.4 pont). Hat eseményt hoztak összefüggésbe a klofarabinnal, amelyek közül az akut cholecystitist (1 eset), a cholelithiasist (1 eset), a hepatocelluláris károsodást (1 eset, a beteg meghalt [lásd fent]), és hyperbilirubinaemiát (1 eset, a beteg abbahagyta a kezelést [lásd fent]) súlyosnak tekintettek. Két gyermek esetében (1,7%) a veno-occlusiv kórképet (VOD) összefüggésbe hozták a vizsgálati gyógyszerrel.

Halálos kimenetelű VOD-esetokról számoltak be a forgalomba hozatalt követő időszak alatt gyermekkorú és felnőtt betegeknél (lásd 4.4 pont).

Emellett a 113-ból 50, klofarabint kapó betegnél jelentkezett legalább súlyosan emelkedett (az USA NCI CTC szerint legalább 3. fokozatú) ALT-aktivitás, 100-ból 36-nál emelkedett AST-aktivitás és 114-ből 15-nél emelkedett bilirubinszint. Az ALT- és AST-aktivitás fokozódása legtöbbször a klofarabin beadásától számított 10 napon belül jelentkezett, és 15 napon belül visszatért a II. vagy az alacsonyabb fokozatnak megfelelő értékre. Azokban az esetekben, ahol rendelkezésre álltak utánkövetéses adatok azt tapasztalták, hogy az emelkedett bilirubinszint 10 napon belül visszatért a 2. vagy alacsonyabb fokozatnak megfelelő értékre.

Szisztémás gyulladós válasz szindróma (SIRS) vagy „capillary leak” szindróma

A gyermekkorú betegek 5%-ánál (115/6) számoltak be nemkívánatos eseményként SIRS-ről, „capillary leak” szindrómáról (a citokin felszabadulás okozta panaszok és tünetek pl. tachypnoe, tachycardia, hypotonia, tüdőödéma) (5 ALL, 1 AML) (lásd 4.4 pont). Tizenhárom esetben számoltak be tumor-lysis szindrómáról, „capillary leak” szindrómáról vagy SIRS-ről: SIRS (2 eset, mindkettőt súlyosnak ítélték), „capillary leak” szindróma (4 eset, közülük 3 súlyos és a gyógyszerrel összefüggő volt), és tumor-lysis szindróma (7 eset, amelyből 6-ot tekintettek a gyógyszerrel összefüggőnek és 3-at súlyosnak).

Kapilláris szivárgás szindróma eseteiről is beszámoltak a forgalomba hozatalt követő időszak alatt, amelyek egy halálos kimenetellel is jártak (lásd 4.4 pont).

Emésztőrendszeri betegségek és tünetek

Enterocolitis, így neutropeniás colitis, caecitis és *C. difficile* colitis előfordulásáról számoltak be a klofarabin-kezelés alatt. Az enterocolitis necrosishoz, perforációhoz vagy szepszishoz vezethet, amely akár halálos kimenetelű is lehet (lásd 4.4 pont).

A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei

Stevens - Johnson szindrómáról (SJS) és toxikus epidermalis necrolysisről (TEN) – ideértve halálos kimenetelű eseteket is – beszámoltak olyan betegeknél, akik klofarabint kaptak, vagy akiket a közelmúltban klofarabinnal kezeltek. Egyéb exfoliatív bőrelváltozásokról is beszámoltak.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Túladagolásról nem számoltak be. Azonban, a túladagolás lehetséges, várható jelei: hányinger, hányás, hasmenés és súlyos csontvelő-szuppresszió. Ez ideig az embernek adott legnagyobb napi adag 70 mg/m² volt, 5 egymást követő nap beadva (2 ALL-ban szenvedő beteg gyermeknek). Ezeknél a betegeknél a toxicitás jelei a következők voltak: hányás, hyperbilirubinaemia, emelkedett transzamináz-aktivitás és maculo-papulosus bőrkiütés.

Kezelés

Nincsen specifikusan alkalmazható ellenszer. Ajánlott a terápia azonnali beszüntetése, a körültekintő megfigyelés és a megfelelő támogató intézkedések bevezetése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: L01 Daganatellenes szerek, L01B antimetabolitok, ATC kód: L01BB06

Hatásmechanizmus

A klofarabin egy purin nukleozid antimetabolit. Tumorellenes hatását feltehetően hármas hatásmechanizmusának köszönheti:

- DNS polimeráz- α gátlás, ami a DNS-lánc elongáció és/vagy a DNS-szintézis/javítás megszakítását eredményezi,
- Ribonukleotid-reduktáz gátlás a celluláris dezoxinukleotid-trifoszfát-poolok (dNTP) csökkentésével,
- A mitokondriális membrán integritásának megbontása a citokróm C és egyéb proapoptotikus tényezők felszabadításával, ami programozott sejthalálhoz vezet még a nem osztódó lymphocyták esetén is.

A klofarabinnak először be kell diffundálnia vagy transzport segítségével be kell jutnia a célsejtekbe, ahol az intracelluláris kinázok először mono- és bifoszfáttá, majd végül az aktív konjugátumá, klofarabin 5'-trifoszfáttá foszforilálják. A klofarabin nagy affinitást mutat az egyik aktiváló foszforiláló enzimmal, a dezoxicitidin-kinázzal szemben, amely affinitás nagyobb, mint a természetes szubsztráté, a dezoxicitidiné.

Emellett a klofarabin nagyobb ellenállást mutat az adenzin-deamináz általi lebontással szemben, és kevésbé hajlamos a foszforolitikus hasadásra, mint az osztályába tartozó egyéb hatóanyagok, míg a klofarabin-trifoszfátnak a DNS-polimeráz- α -hoz és a ribonukleotid-reduktázhoz való affinitása hasonló, vagy nagyobb, mint a dezoxiadenozin-trifoszfaté.

Farmakodinámiás hatások

In vitro vizsgálatok kimutatták, hogy a klofarabin gátolja a sejtnövekedést és citotoxikus hatása van számos gyorsan proliferáló hematológiai és szolid tumoros sejtvonalban. Ugyancsak aktív volt a nyugalmi állapotú lymphocyták és makrofágokkal szemben. Emellett a klofarabin késlelteti a tumor növekedését és egyes esetekben a tumor regresszióját váltotta ki számos, egerekbe beültetett humán- és egértumor xenograft esetében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Klinikai hatásosság: A betegeknél megfigyelt válaszok módszeres értékelése érdekében egy nem-vak Független Válaszfelülvizsgáló Panel (IRRP) határozta meg az alábbi válaszadási mutatókat a Gyermekonkológiai Csoport által kidolgozott meghatározások alapján:

CR = Teljes remisszió	Az alábbi kritériumok mindegyikének megfelelő betegek: <ul style="list-style-type: none">• Nincs bizonyíték keringő blasztokra vagy extramedulláris betegségre• M1-es csontvelő ($\leq 5\%$ blaszt)• A perifériás vérkép-értékek helyreállása (thrombocyták $\geq 100 \times 10^9/l$ és ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$)
CRp = Teljes remisszió teljes thrombocyta restitúció nélkül	<ul style="list-style-type: none">• A CR-re vonatkozó valamennyi kritériumnak megfelelő betegek, kivéve a thrombocytaszám helyreállítását $> 100 \times 10^9/l$-ig
PR = részleges remisszió	Az alábbi kritériumok mindegyikének megfelelő betegek: <ul style="list-style-type: none">• A keringő blasztok teljes eltűnése• M2-es csontvelő ($\geq 5\%$ és $\leq 25\%$ blaszt) és normál progenitor sejtek megjelenése• M1-es csontvelő, amely nem felel meg a CR vagy a CRp kritériumainak
Összesített remissziós mutató (OR)	- (CR-es betegek száma + CRp-s betegek száma) \div Klofarabinnal kezelt, figyelembe vehető betegek száma

A klofarabin biztonságosságát és hatásosságát egy I. fázisú, nyílt címkés, nem összehasonlító, dóziseszkalációs vizsgálatban értékelték, amelyben 25 relapszusos vagy makacs leukaemiában szenvedő gyermekkorú beteg vett részt (17 ALL, 8 AML), akiknél a szokásos kezelési mód nem vált be, illetve akiknél semmilyen más terápia nem állt rendelkezésre. Az adagolás 11,25-nél kezdődött, ezt emelték 15, 30, 40, 52 és 70 mg/m²/nap dózisa intravénás infúzióban öt napon át, 2–6 hetente a toxicitástól és a válaszreakciótól függően. A 17 ALL beteg közül 9-et kezeltek klofarabinnal 52 mg/m²/nap adagolásban. A 17 ALL-ben szenvedő betegből kettőnél érték el teljes remissziót (12%, CR), kettőnél részleges remissziót (12%, PR) különféle dózisok mellett. A dózist korlátozó toxicitás a vizsgálatban hyperbilirubinaemiát, emelkedett transzamináz-szinteket és maculo-papulás bőrelváltozást jelentett, ami 70mg/m²/nap adag esetén jelentkezett (2 ALL-ban szenvedő beteg, lásd 4.9 pont).

Egy multi-centrumos, II. fázisú, nyílt, nem összehasonlító klofarabin vizsgálatot végeztek a francia-amerikai-brit osztályozás szerint relapszusos vagy refrakter ALL-ben szenvedő, korábban intenzíven kezelt (a kezdeti diagnóziskor ≤ 21 éves) betegeknél az OR (összesített remissziós) mutató meghatározására. Az I. fázisú vizsgálatban meghatározott, 52 mg/m²/nap klofarabin dózis feletti maximális tolerált dózist adták intravénás infúzióban 5 napon át, 2–6 hetente. Az alábbi táblázat az ebben a vizsgálatban született kulcsfontosságú hatásossági eredményeket foglalja össze.

Az ALL-ban szenvedő betegek nem részesülhettek nagyobb terápiás hatású kezelésben, kétszer vagy többször kellett relapszusba és/vagy refrakter stádiumba kerülniük, ami azt jelenti, hogy náluk legalább 2 korábbi kezelési protokollal sem érték remissziót. A kísérletbe történő felvételt megelőzően a 61 betegből 58 (95%) már részesült 2–4 indukciós kezelésben és a 61 betegből 18-nál (30%) már legalább egyszer végeztek hematológiai őssejt-transzplantációt (HSCT). A kezelt betegek (37 fiú, 24 leány) átlagéletkora 12 év volt.

A klofarabin beadása után az alapvonal, mérhető abszolút blaszt számot mutató 33 betegből 31-nél (94%) drámai és gyors csökkenés következett be a perifériás leukémiás sejtekben. Az összesített remissziót (CR + CRp) elérő 12 beteg átlagos túlélési ideje 66,6 hét volt az adatgyűjtés fordulónapján. Az ALL különféle immun-fenotípusaiban mutatkozott válasz, ideértve a pre-B-sejteket és a T-sejteket. Bár a transzplantációs ráta nem volt vizsgálati végpont, a 61 betegből 10 (16%) a klofarabin-kezelés után HSCT-t kapott (3 beteg CR, 2 beteg CRp, 3 beteg PR után, 1 beteg azt követően, hogy az IRRP

sikertelennek minősítette a kezelést, és 1 beteg akkor, amikor az IRRP értékelhetetlennek minősítette). A válasz időtartama nem értékelhető azoknál a betegeknél, akik HSCT-t kaptak.

A relapszusos vagy refrakter ALL-ban szenvedő (az első diagnózis felállításakor ≤ 21 éves), legalább két korábbi kezelési rezsimen átesett beteg kulcsfontosságú vizsgálatának hatásmeghatározó eredményei				
Válaszkategória	ITT* betegek (n = 61)	A remisszió időtartamának közéértéke (hét) 95% CI	A súlyosbodásig eltelt idő közéértéke (hét)** 95% CI	Teljes túlélési idő közéértéke (hét) 95% CI
Teljes remisszió (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 – -)
Sikertelen kezelés	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 – 5,1)	7,6 (6,7 – 12,6)
Nem értékelhető	10 (16%)	N/A		
Összes beteg	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 – 6,1)	12,9 (7,9 – 18,1)

*ITT = beválasztás szerinti [intention-to-treat]
 **Az utolsó utánkövetés időpontjában életben lévő és remisszióban lévő betegek számát az adott időpillanatban részleges információként kezelték az elemzés során.

Egyedi remissziós és túlélési adatok a CR-t és CRp-t elérő betegeknél			
Legjobb válasz	A teljes remisszióig eltelt idő (hét)	A remisszió időtartama (hét)	Teljes túlélés (hét)
Olyan betegek, akik nem estek át transzplantáción			
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
Olyan betegek, akik transzplantáción estek át a remisszió alatt*			
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+
Olyan betegek, akik transzplantáción estek át alternatív terápiát vagy relapszust követően*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* A remisszió időtartama a transzplantáció időpontjában törlésre került
 ** A beteg alternatív terápia után esett át transzplantáción
 *** A beteg relapszus után esett át transzplantáción

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre teljes körű információ.

Az Európai Gyógyszerügynökség minden rendelkezésére bocsátott új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és eloszlás

A klofarabin farmakokinetikáját 40 relapszusos és refrakter ALL-ben vagy AML-ben szenvedő 2 és 19 éves életkor közötti betegnél vizsgálták. A betegeket egyetlen I. fázisú (n = 12), vagy két II. fázisú (n = 14 / n = 14) biztonságossági és hatásossági vizsgálatba sorolták, akik intravénás infúzióban több dózist kaptak (lásd 5.1 pont).

Farmakokinetika a relapszusos vagy refrakter ALL-ben vagy AML-ben szenvedő, 2 és 19 éves életkor közötti betegekben a klofarabin többféle dózisének intravénás infúzióval történő beadását követően		
Paraméter	Becslések nem kompartment analízis alapján (n = 14 / n = 14)	Becslések egyéb analízis alapján
Eloszlás::		
Megoszlási térfogat (steady state)	172 l/m ²	
Plazmafehérje-kötés		47,1%
Szérum albumin		27,0%
Elimináció:		
Klofarabin t _{1/2β}	5,2 óra	
Klofarabin-trifoszfát t _{1/2}		> 24 óra
Szisztémás clearance	28,8 l/h/m ²	
Renális clearance	10,8 l/h/m ²	
Vizelettel kiválasztott adag	57%	

A többváltozós elemzés megmutatta, hogy a klofarabin farmakokinetikája súlyfüggő, és bár a fehérvérsejt-szám esetében megállapították, hogy hatással van a klofarabin farmakokinetikájára, ez nem elégséges ahhoz, hogy a beteg fehérvérsejt-száma alapján egyedi dózist állapítsanak meg. A klofarabin 52 mg/m² intravénás infúzióban beadott adagja széles súlytartományban eredményezett egyenértékű expozíciót. A C_{max} azonban fordítottan aránylik a beteg súlyához, és ezért kisgyermekeknél az infúziós kezelés végén magasabb C_{max}-érték mutatkozik, mint egy tipikus, 40 kg súlyú gyermeknél, a testfelület m²-ére vetített ugyanakkora klofarabin adag esetén. Ennek megfelelően a < 20 kg súlyú gyermekeknek megfontolandó a hosszabb infúziós idő (lásd 4.2 pont).

Biotranszformáció és elimináció

A klofarabin renális és nem-renális kiválasztás kombinációjával eliminálódik. Huszonnégy óra elteltével az adag kb. 60%-a választódik ki változatlanul a vizelettel. A klofarabin clearance sokkal magasabbnak tűnik, mint a glomeruláris filtrációs ráta, ami a filtrációra és a tubularis szekrécióra utal, mint a vesében zajló eliminációs mechanizmusra. Miután azonban a klofarabin kimutatható módon nem a citokróm P450 (CYP) enzimrendszerben metabolizálódik, a nem-renális elimináció útjai jelenleg még ismeretlenek.

Nem figyeltek meg nyilvánvaló farmakokinetikai különbséget az ALL-ban vagy az AML-ben szenvedő, illetve a férfi- és nőbetegeknek.

Ebben a populációban nem állapítottak meg összefüggést a klofarabin vagy a klofarabin-trifoszfát expozíció, valamint a hatásosság vagy a toxicitás között.

Különleges betegcsoportok

Felnőttek (> 21 év és < 65 év)

Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat a klofarabin biztonságosságának és hatásosságának a felnőtt betegekben való megállapítására. A relapszusos vagy refrakter AML-ben szenvedő felnőtteknél a klofarabin farmakokinetikája azonban egyetlen 40 mg/m² klofarabin dózis 1 órás intravénás infúzióban való beadását követően összehasonlítható volt a relapszusos vagy refrakter ALL-ben vagy

AML-ben szenvedő 2–19 éves betegeknél fent leírtakkal 52 mg/m² klofarabin 2 órás intravénás infúzióban, 5 napon át való beadását követően.

Idősek (≥ 65 év)

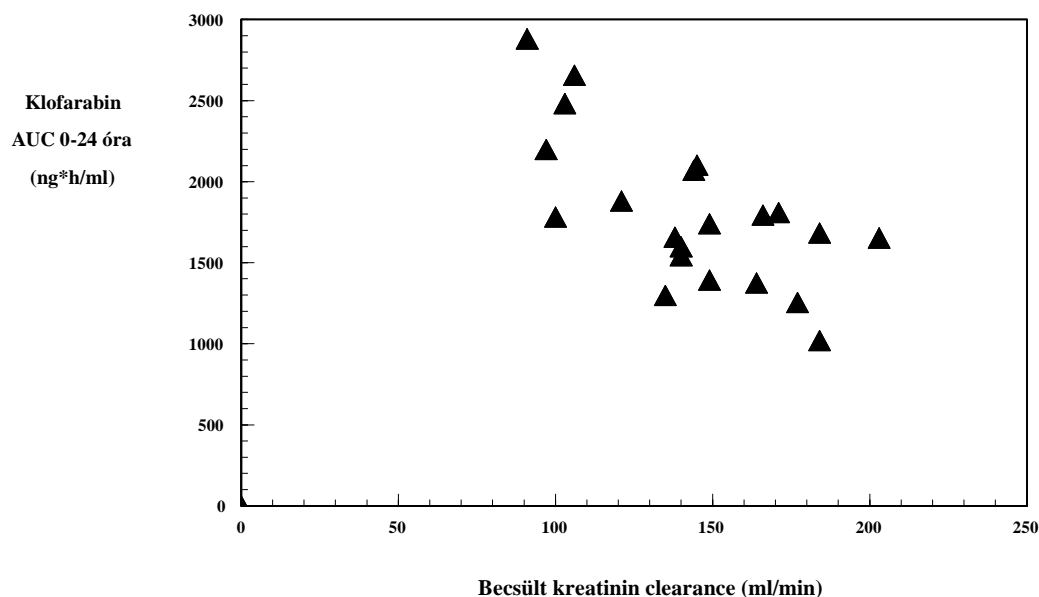
Jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat a klofarabin biztonságosságának és hatásosságának megállapítására 65 éves vagy annál idősebb betegeknél.

Vesekárosodás

Mindez ideig elégtelen adatok állnak rendelkezésre klofarabin farmakokinetikáját illetően a csökkent a kreatinin-clearance-szel rendelkező gyermekkorú betegekről. Mindazonáltal a korlátozott adatok azt jelzik, hogy a klofarabin felhalmozódhat ezekben a betegeknél (lásd az alábbi ábrát).

A felnőtt- és gyermekkorú betegek populációjára vonatkozó farmakokinetikai adatok azt valószínűsítik, hogy a stabil közepesen beszűkült veseműködésű betegek (kreatinin-clearance: 30 - < 60 ml/perc) 50%-os dóziscsökkentés esetén hasonló mértékű klofarabin-expozíciót kapnak, mint a normál vesefunkciójú betegek a szokásos dózis esetén.

Becsült kreatinin-clearance a relapszusos vagy refrakter ALL-ban vagy AML-ben szenvedő, 2 és 19 év közötti betegeknél a klofarabin AUC_{0-24 óra} (görbe alatti terület) alapértéke szerint (n = 11 / n = 12) a klofarabin több dózisének intravénás infúzióban történt beadását követően (kreatinin-clearance becslése a Schwartz-képlet alkalmazásával)



Májkárosodás

Nincs tapasztalat májelégtelenségben szenvedő betegeknél (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszeres, az AST- és ALT-aktivitás a normál érték felső határának több mint ötszöröse), és a mája toxicitás szempontjából potenciális célszerv (lásd 4.3 és 4.4 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klofarabinnal egereken, patkányokon és kutyákon végzett toxikológiai vizsgálatok rámutattak, hogy a toxicitás fő célszervei a gyorsan növekvő szövetek.

Patkányokban a cardiomyopathiának megfelelő szívre gyakorolt hatást figyeltek meg, melyek hozzájárultak az ismételt kezelési ciklusok után a szívmegeállás jeleihez. E toxicitások előfordulási

gyakorisága egyaránt függött a klofarabin beadott dózisától és a kezelés időtartamától. Ezekről a klinikai expozíciónál kb. 7–13-szor, illetve 16–35-ször magasabb expozíciós szinteknél (C_{max}) számoltak be (3 vagy több adagolási ciklus, illetve egy vagy több adagolási ciklus után). Az alacsonyabb dózisoknál látott minimális hatások tehát azt sugallják, hogy a szívet érintő toxicitásnak van egy küszöbértéke, és a nemlineáris plazma farmakokinetika a patkányoknál szerepet játszhat a megfigyelt hatásokban. Az emberek esetében a potenciális kockázat nem ismert.

Patkányoknál a klinikai görbe alatti területnél (AUC) 3–5-ször magasabb expozíciós szinteknél a klofarabin 6 adagolási ciklusa után glomerulo-nephropathiaról számoltak be. Ezt a glomerulus bazális membrán kismértékű megvastagodása jellemezte, csak enyhe tubuláris károsodással járt és nem kötődött a plazma kémiai változásaihoz.

A klofarabin krónikus alkalmazását követően patkányokban hepatikus hatásokat figyeltek meg. Ezek valószínűleg degeneratív és regeneratív változások egymásra vetülését jelentik a kezelési ciklusok eredményeként, és nem kötődtek a plazma kémiai változásaihoz. Magas dózisok akut alkalmazását követően kutyákban figyeltek meg a hepatikus hatások histológiai bizonyítékát, de ezeket sem kísérték a plazma kémiai változásai.

Egerekben, patkányokban és kutyákban dóziszfüggő toxicitást figyeltek meg hím reproduktív szervekben. E hatások között szerepelt patkányokban a herecsatornácskák epitheliumának kétoldali degenerációja a spermaticus visszamaradásával és a kötőszöveti sejtek atrófiája hatalmas expozíciós szinteknél ($150 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$) és kutyákban a mellékhere sejt degenerációja és a herecsatornácskák epitheliumának degenerációja klinikailag releváns expozíciós szinteknél ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ klofarabin).

Késleltetett petefészek atrófia vagy degeneráció és a méhnyálkahártya apoptózisa volt megfigyelhető nőtény egerekben a klofarabin egyetlen alkalmazott, $225 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ dózisa mellett.

A klofarabin teratogén volt patkányokban és nyulakban. Patkányokban a klinikai expozíciós szint ($54 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$) 2–3-szorosát eredményező, nyulakban $12 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ klofarabin dózis mellett az implantáció utáni elhullás növekedéséről, csökkent embrionális súlyról és csökkent alomnagyságról számoltak be, a fejlődési rendellenességek megnövekedése (bruttó külső, lágszövetes) és a csontrendszer elváltozásai mellett (ideértve a késleltetett csontképződést). (Nyulak esetében nincsenek expozíciós adatok.) A fejlődést érintő toxicitás küszöbértéke patkányok esetén $6 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$, nyulak esetén $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$. Patkányoknál az a szint, amely mellett anyai toxicitás még nem volt megfigyelhető $18 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ volt, míg nyulaknál ez a szint meghaladta a $12 \text{ mg/m}^2/\text{nap}$ értéket. Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

A genotoxicitás-vizsgálatok azt mutatták, hogy a klofarabin a bakteriális fordított mutációs vizsgálatban nem volt mutagén, de klasztogén hatásokat váltott ki a nem-aktivált kromoszóma aberrációs vizsgálatban a CHO-sejtekben (kínai aranyhórcsög petefészeksejtek) és az *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatban.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

A felhígított koncentrátum kémiai és fizikai 2°C–8°C-on és szobahőmérsékleten (legfeljebb 25°C-on) 3 napig marad stabil. Mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző feltételekért a felhasználó felel, ami 2°C–8°C-on 24 óránál általában nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált, aszeptikus feltételek mellett történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nem fagyasztható!

A gyógyszer hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú injekciós üveg brómbutil gumidugóval, lepattintható polipropilén lappal és alumínium kupakkal. A dobozba csomagolt injekciós üvegek 20 ml koncentrátumot tartalmaznak oldatos infúzióhoz. Minden egyes doboz 1, 3, 4, 10 vagy 20 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az alkalmazásra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt fel kell hígítani. Steril 0,2 mikrométeres fecskendőszűrőn át kell szűrni, majd 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú intravénás nátrium-klorid infúziós oldattal – a táblázatban megadott példának megfelelően – a teljes térfogatra fel kell hígítani. A végleges hígítási térfogat azonban változhat a beteg klinikai állapotától és a kezelőorvos döntésétől függően. (Amennyiben a 0,2 mikrométeres fecskendőszűrő alkalmazása nem lehetséges, a koncentrátumot egy 5 mikrométeres szűrőn először át kell szűrni, hígítani, majd egy 0,22 mikrométeres szerelékbe illesztett szűrőn keresztül kell beadni.

Javasolt hígítási ütemezés a klofarabin javallott 52 mg/m²/nap dózisa alapján		
Testfelület nagysága (m²)	Koncentrátum (ml)*	Teljes hígított térfogat
≤ 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

*A koncentrátum minden egyes millilitere 1 mg klofarabint tartalmaz. Minden 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz. Ezért a ≤ 0,38 m² testfelületű betegek esetén egy injekciós üveg tartalmának csak egy része szükséges a klofarabin ajánlott napi dóziséhoz az előállításához. Azoknál a betegeknél azonban, akiknek a testfelülete > 0,38 m², 1–7 injekciós üveg tartalma szükséges a klofarabin ajánlott napi dóziséhoz az előállításához.

A felhígított koncentrátumnak tiszta, színtelen oldatnak kell lennie. Az alkalmazás előtt szemrevételezéssel meg kell állapítani, hogy láthatók-e szilárd szemcsék vagy elszíneződés.

A kezelésre vonatkozó utasítások

Be kell tartani a daganatellenes szerek megfelelő kezelésére vonatkozó eljárásokat. A citotoxikus gyógyszereket óvatosan kell kezelni.

Az Evoltra előkészítése során ajánlatos eldobható kesztyűt és védőruházatot használni. Amennyiben a készítmény szembe, bőrre vagy a nyálkahártyára kerül, azonnal bő vízzel le kell öblíteni.

Terhes nők nem foghatják a kezükbe az Evoltra-t.

Megsemmisítés

Az Evoltra kizárólag egyszeri felhasználásra való. Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/334/001 3 injekciós üveg
EU/1/06/334/002 4 injekciós üveg
EU/1/06/334/003 10 injekciós üveg
EU/1/06/334/004 20 injekciós üveg
EU/1/06/334/005 1 injekciós üveg

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2006. május 29.

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2016. január 14.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA
VONATKOZÓAN**
- E. FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK
TELJESÍTÉSÉRE VONATKOZÓ SPECIÁLIS
KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTTMEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI
ENGEDÉLY ESETÉBEN**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Nagy-Britannia

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont)

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**E FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE
VONATKOZÓ SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉG A KIVÉTELES KÖRÜLMÉNYEK
KÖZÖTT MEGADOTT FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ESETÉBEN**

Miután ezt a gyógyszert a kivételes körülmények fennállása miatt hagyták jóvá a 726/2004/EK rendelet 14. cikkének (8) bekezdése szerint a forgalomba hozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül meg kell tennie az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárt napja
A forgalomba hozatali engedély jogosultjának évente frissítenie kell a gyógyszer hatásosságára és biztonságosságára vonatkozó minden új információt, akut lymphoblastos leukaemiában szenvedő, legalább két terápiás protokollal történt kezelés után relapszusba vagy refrakter stádiumba került olyan gyermekeknél, akiknél vélhetően semmilyen más terápiás lehetőség nincs, amely tartós választ eredményezhetne.	Évente, az időszakos gyógyszer-biztonsági jelentések benyújtásával egyidejűleg.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
klofarabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: Nátrium-klorid és injekcióhoz való víz. Nátriumtartalma magas.
További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
20 mg/20 ml

1 db injekciós üveg
3 db injekciós üveg
4 db injekciós üveg
10 db injekciós üveg
20 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás.

Használat előtt hígítandó.
Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/06/334/001 3 injekciós üveg
EU/1/06/334/002 4 injekciós üveg
EU/1/06/334/003 10 injekciós üveg
EU/1/06/334/004 20 injekciós üveg
EU/1/06/334/005 1 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC:

SN:

NN:

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
klofarabin
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 mg/20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Genzyme Europe B.V.

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz klofarabin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Evoltra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Evoltra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Evoltrát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Evoltrát tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Evoltra és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Evoltra hatóanyaga a klofarabin. A klofarabin az ún. rákellenes gyógyszerek családjába tartozó készítmény. Úgy hat, hogy gátolja a kóros fehérvérsejtek növekedését, és végső soron elpusztítja azokat. A legjobban a gyorsan osztódó sejtek ellen hat, mint amilyenek a rákos sejtek is.

Az Evoltra-t olyan akut limfoblasztos leukémiában (ALL) szenvedő, (1 évesnél idősebb) gyermekek, serdülők, és legfeljebb 21 éves fiatal felnőtt betegek kezelésére használják, akiknél a korábbi kezelések egyáltalán nem vagy egy idő után már nem hoztak javulást. Az akut limfoblasztos leukémiát bizonyos fajta fehérvérsejtek kóros növekedése okozza.

2. Tudnivalók az Evoltra alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Evoltra-t

- **ha allergiás** a klofarabinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére;
- **ha szoptat** (olvassa el alább a „Terhesség és szoptatás” c. részt);
- **ha súlyos vese- vagy májproblémái vannak.**

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fenti feltételek bármelyike fennáll Önnél. Ha az Ön gyermekét Evoltrával kezelik, tájékoztassa a kezelőorvost, ha a fentiek bármelyike fennáll gyermekénél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél. Lehet, hogy az Evoltra nem megfelelő az Ön számára:

- **ha a gyógyszer korábbi alkalmazása során Önnél súlyos reakció jelentkezett;**
- **ha vesebetegségben szenved,** vagy szenvedett;
- **ha májbetegségben szenved,** vagy szenvedett;
- **ha szívbetegségben szenved,** vagy szenvedett.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következők bármelyikét tapasztalja, mert lehet, hogy le kell állítani a kezelést:

- ha hőemelkedése van vagy lázas – mivel a klofarabin csökkenti a csontvelőben képződő vérsejtek számát, esetleg könnyebben kaphat el fertőzéseket;
- ha légzési nehézsége, szapora légzése vagy légszomja van;
- ha szívritmusa megváltozik;
- ha szédül (lebegés-érzése van) vagy ájulás környékezi – ez az alacsony vérnyomás tünete lehet;
- ha hányingere vagy hasmenése (laza széklete) van;
- ha vizelete a szokásosnál sötétebb – fontos, hogy a kiszáradás megelőzése érdekében sok vizet igyon;
- ha hólyagos kiütés vagy szájuregi fekély jelentkezik Önnél.
- ha elveszti az étvágyát, hányingere van (émelyeg), hány, hasmenése van, sötét színű a vizelete és világos színű a széklete, fáj a hasa, besárgult (a bőr és a szemek sárgasága), vagy ha rossz az általános közérzete, ezek a májgyulladás (hepatitisz) vagy a májkárosodás (májelégtelenség) tünetei lehetnek.
- ha kevés vizeletet ürít vagy nincs vizelete, vagy ha álmos, hányingere van, hány, légszomja van, étvágytalan és/vagy gyengének érzi magát (ezek az akut veseelégtelenség/veseelégtelenség jelei lehetnek).

Ha az Ön gyermekét Evoltrával kezelik, **tájékoztassa a kezelőorvost, ha a fentiek bármelyike fennáll gyermekénél.**

Az Evoltrával folytatott kezelés során kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatot és egyéb vizsgálatokat végeztet állapotja figyelemmel kísérése érdekében. Ez a gyógyszer – hatásmódja miatt – hatással van az Ön vérére és egyéb szerveire.

Beszéljen kezelőorvosával a fogamzásgátlásról. A fiatal férfiaknak és nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és után. Lásd később a „Terhesség és szoptatás” c. részt. Az Evoltra károsíthatja mind a férfi, mind a női nemi szerveket. Kérje meg kezelőorvosát, ismertesse Önnel, hogy mit lehet tenni az Ön védelmében, vagy, hogy családot alapíthasson.

Egyéb gyógyszerek és az Evoltra

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott:

- szívbetegségre szedett gyógyszerről;
- vérnyomás kezelésére szedett gyógyszerről;
- olyan gyógyszerről, amely a májára vagy veséire hat;
- bármilyen egyéb gyógyszerről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt a klofarabint tilos alkalmazni, kivéve, ha egyértelműen szükséges.

Fogamzóképes nők: Önnek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a klofarabinnal folytatott kezelés alatt. A klofarabin ártalmas lehet a még meg nem született gyermek számára, ha azt terhes nőknél alkalmazzák. Ha Ön terhes, vagy a klofarabinnal folytatott kezelés alatt esik teherbe, **azonnal forduljon kezelőorvosához.**

A férfiaknak is hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, ameddig ők vagy partnerük klofarabin-kezelést kapnak.

Ha Ön szoptat, a kezelés megkezdése előtt abba kell hagynia a szoptatást és nem szoptathat a kezelés alatt, valamint a kezelés befejezését követő 3 hónapon belül.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A kezelés ideje alatt ne vezessen, és ne használjon eszközöket vagy gépeket, ha szédül, lebegés-érzése van vagy ájulás környékezi.

Az Evoltra nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 72 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 3,6%-ának felnőtteknél. Beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, ha kezelése során hosszabb ideig naponta 5 vagy több injekciós üveget szükséges alkalmazni, különösen akkor, ha azt tanácsolták Önnek, hogy tartson alacsony sótartalmú étrendet.

3. Hogyan kell alkalmazni az Evoltrát?

Az Evoltra-kezelést a leukémia kezelésében tapasztalatot szerzett szakorvos írta elő Önnek.

Kezelőorvosa fogja kiszámolni az Ön számára megfelelő adagot az Ön testmagassága, testtömege és egészségi állapota alapján. Mielőtt beadnák Önnek az Evoltrát, nátrium-klorid oldattal (só és víz) hígítják. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nátriumszegény diétát kell tartania, mivel ez befolyásolja, hogy hogyan adják be önnek a gyógyszert.

Kezelőorvosa öt napon át minden nap beadja Önnek az Evoltrát. A gyógyszert infúzióban kapja, amit egy hosszú vékony csövön keresztül vezetnek a vénájába vagy egy bőr alatti kis gyógyászati eszközbe (ún. „port-a-cath”), ha ilyet beültettek Önnek (vagy gyermekének); az infúziót 2 óra alatt fogják beadni. Ha Ön (vagy gyermeke) 20 kg-nál könnyebb, az infúzió ideje hosszabb lehet.

Kezelőorvosa figyelemmel kíséri egészségi állapotát és módosíthat a dózison, attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre. Fontos, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében sok folyadékot igyon.

Ha az előírtnál több Evoltrát alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok gyógyszert kapott, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az Evoltrát

Kezelőorvosa közli Önnel, hogy mikor kell Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert. Ha úgy gondolja, hogy egy dózis kimaradt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszerrel alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthetnek)

- szorongás, fejfájás, láz, fáradtság;
- hányinger és hányás, hasmenés (laza széklet);
- kipirulás, viszketés és bőrgyulladás, a nyálkahártyák gyulladása, például a szájban vagy más területeken;
- a szokásosnál több fertőzést kaphat el, mivel az Evoltra csökkentheti a testében keringő vér bizonyos sejtjeinek a számát;
- olykor viszkető, vörös, fájdalmas bőrkiütés, hámló bőr akár a tenyéren és a talpon is, vagy kis vöröses vagy lilás foltok a bőr alatt.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek)

- a vért érintő fertőzések, tüdőgyulladás, övsömör, az implantátum fertőzései, a száj fertőzései, például szájpenész, herpesz;
- a vér kémiai összetételének és a fehérvérsejtek számának változása;
- allergiás reakciók;
- szomjúságérzet és a szokásosnál sötétebb vagy kevesebb vizelet ürítése, csökkent étvágy vagy étvágytalanság, fogyás;
- izgatottság, ingerlékenység, nyugtalanság;
- zsibbadtság vagy gyengeség a végtagokban, a bőr bizsergő érzése, álmoság, szédülés, remegés;
- hallási problémák;
- folyadék felgyülemzése a szív körül, szapora szívverés;
- alacsony vérnyomás, súlyos véraláfutás okozta vérrög;
- a kis véregek szivárgása, szapora légzés, orrvérzések, légzési nehézségek, légszomj, köhögés;
- vérhányás, gyomorfájdalom, végbélfájdalom;
- vérzés a koponyán belül, a gyomorban, a bélben vagy a tüdőkben, a szájüregben, fogínyvérzés, szájfekélyek, szájnyálkahártya-gyulladás;
- a bőr és szem sárgulása (más néven sárgaság), vagy egyéb májrendellenességek;
- véraláfutások, hajhullás, a bőr elszíneződése, fokozott izzadás, száraz bőr vagy egyéb bőrproblémák;
- fájdalom a mellkas falában vagy a csontokban, nyak- vagy hátfájás, végtag-, izom- vagy ízületi fájdalom;
- véres vizelet;
- szervek működési elégtelensége, fájdalom, fokozott izomfeszülés, vízvisszatartás és bizonyos testrészek duzzanata, beleértve a karokat és a lábakat, a szellemi állapot változásai, forróságérzet, hidegrázás, rendellenes érzés;
- a klofarabin befolyásolhatja a vérben lévő egyes anyagok szintjét. Az orvos rendszeres vérvizsgálatot végeztet, hogy ellenőrizze, szervezete megfelelően működik-e.
- májkárosodás (májelégtelenség)
- kevés vizelet vagy egyáltalán nincs vizelet, álmoság, hányinger, hányás, légszomj, étvágytalanság és/vagy gyengeség (az akut veseelégtelenség vagy veseelégtelenség lehetséges jelei).

Nem gyakori (100 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthetnek):

- májgyulladás (hepatitisz).

Mellékhatások bejelentése

Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Evoltra-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Nem fagyasztható!

A feloldást és a hígítást követően az Evoltra-t vagy azonnal, vagy hűtőszekrényben (2°C-8°C között) történő tárolást követően 24 órán belül fel kell használni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Evoltra?

A készítmény hatóanyaga a klofarabin. A koncentrátum milliliterenként 1 mg klofarabint tartalmaz. Minden egyes 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz. Egyéb összetevők a nátrium-klorid és az injekcióhoz való víz.

Milyen az Evoltra külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Evoltra egy koncentrátum, melyből oldatos infúzió készíthető. A tiszta, csaknem színtelen oldatot a felhasználás előtt készítik el és hígítják. A készítmény 20 ml-es injekciós üvegekben áll rendelkezésre. A dobozba csomagolt injekciós üveg 20 ml klofarabint tartalmaz. Minden egyes dobozban 1, 3, 4, 10 vagy 20 injekciós üveg van, de nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Genzyme Europe B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam Hollandia

Gyártó

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Nagy-Britannia

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

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)

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

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

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik ami azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség minden, erre a gyógyszer vonatkozó új információt évente felülvizsgál, és szükség esetén ezt a Betegtájékoztatót is frissíti.

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.