

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ivozall 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 70,77 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten (steriili konsentraatti).

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

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin lymfoplastisen leukemian (ALL) hoito lapsipotilailla, joiden sairaus on relapsoitunut tai hoitoresistentti vähintään kahden aikaisemman hoitojakson 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^2 /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 hoitojakson alkua. Hoitojaksot toistetaan 2–6 viikon välein (laskettuna edellisen jakson aloituspäivästä) normaalin hematopoieesin toivuttua (ts. neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) ja elintoimintojen palaututtua alkuarvoihin. Annoksen pienentäminen 25 %:lla voi olla tarpeen potilailla, joilla ilmenee merkittäviä haittavaikutuksia (ks. jäljempänä). Yli 3 hoitojaksoa 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 hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lapset, paino < 20 kg

> 2 tunnin infuusioaikaa voidaan harkita pelon ja ärsyyntyvyyden 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 annostussuositusta ei ole vielä voitu antaa.

Annoksen pienentäminen potilailla, joilla ilmenee vereen kohdistuvia haittavaikutuksia

Jos ANC ei palaudu 6 viikon kuluessa hoitojakson 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 hoitojakson 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

Saattavilla olevat niukat tutkimustiedot osoittavat, että klofarabiinia saattaa kertyä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma 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 (kreatiniinipuhdistuma 30–<60 ml/min), annosta on pienennettävä 50 % (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini $> 1,5 \times \text{ULN}$ (normaalin yläraja) + ASAT ja ALAT $> 5 \times \text{ULN}$) 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

Ivozall annetaan laskimoon. Suositusannos annetaan laskimoinfuusiona, vaikka lääkettä onkin annettu myös keskuslaskimokatetrilla kliinisissä tutkimuksissa.

Ivozall-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

Ivozall 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 liittyy trombosytopeniaan (ks. kohta 4.8). Lisäksi useimmilla kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli hematologisen järjestelmän toiminnanvajausta merkinä 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. difficilen* 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 kudos

Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysyä, 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 nekrolyysyä.

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/m² 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 $\geq 2 \times \text{ULN}$ - 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 vajaatoiminta, tai potilaille, jotka saavat keinomunuaishoitoa (ks. kohta 4.3). Etenkin 5 päivän klofarabiinihoitajakson 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; 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 hematologisena toksisuutena neutropeniaa ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), joka kestää ≥ 4 viikkoa, annosta tulee pienentää 25 %:lla seuraavassa hoitojaksoissa.

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 tartunnanyöäraton 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 mg/m^2) jälkeiseen maksan veno-okklusiiviseen tautiin, kun klofarabiinia käytetään yhdessä etoposidin (100 mg/m^2) ja syklofosamidin (440 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 syklofosamidia 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 hoitojakson verran.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi Ivozall -injektiopullo sisältää 70,77 mg natriumia. Tämä vastaa 3,08 mmol (tai 70,77 mg) natriumia, joka on 3,53 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille, mikä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joiden ruokavaliossa on natriumrajoitus.

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 metaboloi 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 tärkeimmästä CYP-isoformista (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) eikä indusoi kahta näistä isoformeista (1A2 ja 3A4) $52 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ -suuruksella laskimoinfuusiolla plasmassa saavutettavilla pitoisuuksilla. Näin ollen se ei todennäköisesti vaikuta näiden entsyymien substraatteina tunnettujen vaikuttavien aineiden metaboliaan.

Klofarabiini eliminoiduu 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

Klofarabiinin liittyy genotoksisuuden riski (ks. kohta 5.3) joten naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä klofarabiinihoidon aikana ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä, ja heille on kerrottava, että heidän ei pidä siittää lasta klofarabiinihoidon aikana eikä ennen kuin hoidon päättymisestä on kulunut 3 kuukautta.

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 Ivozall-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, erittyykö klofarabiini tai sen metabolitit ihmisen rintamaitoon. Klofarabiinin eritystä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Koska vakavat haittavaikutukset ovat kuitenkin mahdollisia imeväisillä, imettäminen on lopetettava ennen Ivozall-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 koneidenkäyttökykyyn

Klofarabiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn 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 hyperbilirubinemian takia, kun hän oli saanut klofarabiinia 52 mg/m²/vrk. Hyperbilirubinemian 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-vuotiaista), joilla oli joko ALL tai akuutti myeloidi leukemia (AML) ja jotka saivat vähintään yhden annoksen klofarabiinia. He saivat suositusannoksen 52 mg/m²/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 edennyt 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.

Klofarabiinin aiheuttamiksi katsotut haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on ollut ≥ 1/1 000 (ts. > 1/115 potilaasta) kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeiset haittatapahtumat	
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
Psyykkiset 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*, 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 trombositopenia (80,7 %; 92/114). Useimmat näistä tapahtumista olivat luokkaa ≥ 3 .

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä sytopenioita (trombositopeniaa, anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa) ja luuytimen vajaatoimintaa. Trombositopeniatapauksissa 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 infektioita.

Sydän

50 %:lla potilaista oli haittavaikutuksena 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 hoitajakson 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 monielinlähäiriöön.

Munuaiset ja virtsatiet

41 potilaalla 115:stä (35,7 %) oli haittavaikutuksena 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 toksisuudelle, ja 25,2 %:lla potilaista ilmeni haittavaikutuksena 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 ≤ 2 . asteeseen 15 vuorokauden kuluessa. Saatavilla olevien seurantatietojen mukaan suurin osa bilirubiiniarvon suurenemistapauksista palasi ≤ 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 eksfoliatiiivisista tiloista on raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon 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/m² 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 tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

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

- DNA polymeraasi α :n estäminen, joka aiheuttaa DNA-ketjun pidentymisen ja/tai DNA-synteesin / korjauksen loppumisen.
- Ribonukleotidireduktaasin esto, johon liittyy solun deoksinukleotiditrifosfaatti (dNTP) -varastojen pieneneminen.

- 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 adenosiinideaminaasin aiheuttamalle solun degraadatiolle ja pienempi alttius fosforolyyttiselle jakautumiselle kuin muilla luokkansa vaikuttavilla aineilla, kun taas klofarabiinitrifosfaatin affiniteetti DNA-polymeraasi α :aan 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 tuumoreiden 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: • Ei merkkejä verenkierron blasteista tai ekstramedullaarisesta sairaudesta • M1-luuydin ($\leq 5\%$ blasteja) • Perifeeristen veriarvojen palautuminen (trombosyytit $\geq 100 \times 10^9/l$ ja ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
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: • Blastien täydellinen katoaminen verestä • M2-luuydin ($\geq 5\%$ ja $\leq 25\%$ blasteja) ja normaalit progenitorisolut • M1-luuydin, joka ei täytä CR- tai CRp-kriteeriä
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/m²/vrk-annokseen, joka annettiin 5 päivän aikana joka 2.–6. viikko riippuen haittavaikutuksista ja hoitovasteesta. Yhdeksän 17 ALL-potilaasta sai klofarabiinia 52 mg/m²/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/m²/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 (≤ 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/m²/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 hoitojakson 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 päätepiste, 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.

Avaintutkimuksen tehokkuustulokset potilailla (≤ 21-vuotiailla alkudiagnoosin aikaan), relapsoitunut tai hoitoresistentti akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) vähintään kahden aikaisemman hoitojakson jälkeen				
Hoitovaste-kategoria	ITT* -p oti-laati (n = 61)	Remission keskimääräinen kesto (viikkoa) (95 % CI)	Keskimääräinen aika taudin etenemiseen (viikkoa)** (95 % CI)	Keskimääräinen kokonaiseloon- jäämisaika (viikkoa) (95 % CI)
Kokonaisremis- sio (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)
Potilaat, joille ei tehty kantasolusiirtoa			
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
Potilaat, joille tehtiin kantasolusiirto remission jatkuessa*			
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+
Kantasolusiirto vaihtoehtoisen hoidon tai relapsin jälkeen*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Remission kesto tarkistettu kantasolun siirron yhteydessä

** Potilas sai kantasolusiirron vaihtoehtoisen hoidon jälkeen

*** Potilas sai kantasolusiirron relapsin jälkeen

Klofarabiinia sisältävän viitelääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että viitelääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain mahdolliset uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään viitelääkevalmisteen valmisteyhteenvedon mukaisesti.

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).

2–19-vuotiaiden relapsoitunutta tai hoitoresistenttiä ALL- tai AML-leukemiaa sairastavien potilaiden farmakokinetiikka useiden laskimoinfuusiona annettujen klofarabiiniannosten jälkeen		
Parametri	Muuhun kuin aitioanalyysiin perustuvat arviot (n = 14 / n = 14)	Muuhun analyysiin perustuvat arviot
Jakaantuminen:		
Jakaantumistilavuus (vakaa tila)	172 l/m ²	
Plasman proteiineihin sitoutuminen		47,1 %
Seerumin albumiini		27,0 %
Eliminaatio:		
β-klofarabiinin puoliintumisaika	5,2 tuntia	
Klofarabiinitrifosfaatin puoliintumisaika		> 24 tuntia
Systeeminen puhdistuma	28,8 l/h/m ²	
Munuaispuhdistuma	10,8 l/h/m ²	
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/m² klofarabiinia aiheutti samanlaisen altistumisen hyvin eripainoisilla potilailla. C_{max} on kuitenkin kääntäen verrannollinen potilaan painoon, ja siksi pienikokoisilla lapsilla saattaa olla suurempi C_{max}-arvo infuusion lopussa kuin tyypillisellä 40 kg painavalla lapsella, kun heille on annettu sama klofarabiiniannos per m². 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 kuluessa noin 60 % annoksesta on erittynyt muuttumattomana virtsassa. Klofarabiinin puhdistuma näyttää olevan paljon suurempi kuin GFR (munuaiskerästen 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 klofarabiinirifosfaattialistuksen eikä tehokkuuden ja toksisuuden riippuvuussuhdetta.

Erityiset 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/m² -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/m² -laskimoinfuusioannoksen jälkeen.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

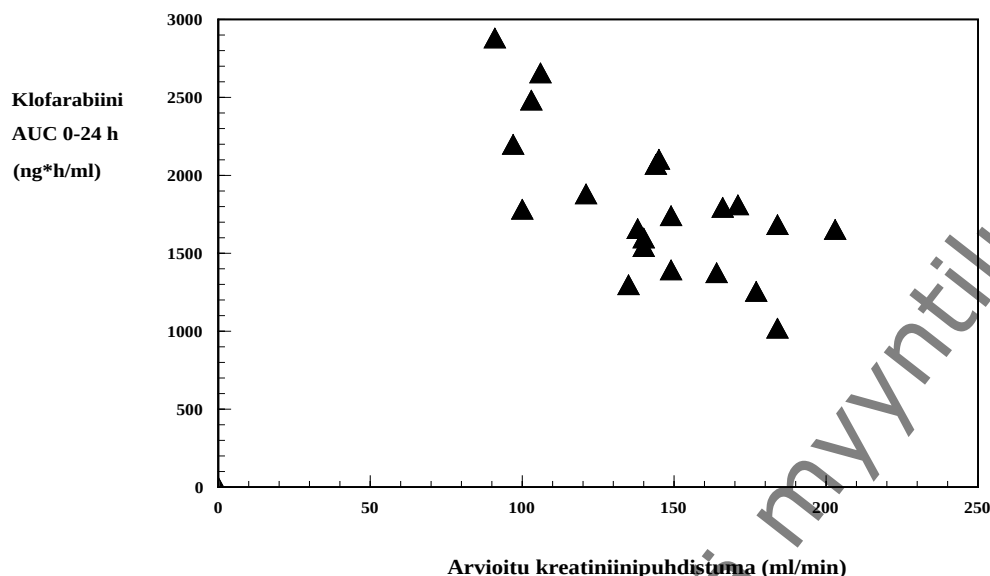
Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta 65-vuotiailla ja sitä iäkkäämmillä potilailla ei ole riittävästi tietoa.

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 klofarabiinialistuksen kuin potilaat, joilla on normaali munuaisten toiminta ja jotka saavat vakioannosta.

Klofarabiinin AUC_{0-24 h} -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 hoitokausojen jälkeen. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus riippui sekä klofarabiiniannoksesta että hoidon kestosta. Niitä ilmoitettiin altistustasoista (C_{max}), jotka olivat noin 7-13-kertaisia (3 tai useamman hoitokaudon jälkeen) tai 16-35-kertaisia (yhden tai usean hoitokaudon jälkeen) verrattuna kliiniseen altistukseen. Pienillä annoksilla todetut vähäiset vaikutukset viittaavat siihen, että sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten osalta on olemassa kynns 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 klofarabiinihoitokaudon 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 hoitokausojen 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 interstitiaalisolujen atrofiaa rotilla erittäin suurilla annoksilla.

(150 mg/m²/vrk) sekä epididymiksen solujen degeneraatio ja siementiehyen epiteelin degeneraatio koirilla kliinisesti merkittävillä annoksilla ($\geq 7,5$ mg/m²/vrk klofarabiinia).

Naarashiirillä on todettu munasarjojen viivästynyttä atrofiaa tai degeneraatiota ja kohdun limakalvon apoptoosia ainoalla käytetyllä klofarabiiniannoksella, joka oli 225 mg/m²/vrk.

Klofarabiinin on todettu olevan teratogeeninen rotilla ja kaneilla. Rotilla, jotka saivat annoksia, jotka aiheuttivat noin 2-3-kertaisen altistuksen kliiniseen altistukseen (54 mg/m²/vrk) verrattuna, ja kaneilla, jotka saivat klofarabiinia 12 mg/m²/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/m²/vrk rotilla ja 1,2 mg/m²/vrk kaneilla. Emoon kohdistuvan toksisuuden havaittavissa olematon vaikutustaso oli rotilla 18 mg/m²/vrk ja kaneilla yli 12 mg/m²/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 lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo
3 vuotta

Laimentamisen jälkeen

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden käytön aikana on osoitettu olevan seitsemän päivää huonelämpötilassa ja jääkaapissa (2 °C–8 °C), kun valmisteon pitoisuus on 0,15–0,83 mg/ml natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) laimentamisen jälkeen. Mikrobiologisista syistä valmiste 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 injektiopullo, jossa on harmaa klorobutyylifluoropolymeerilla päällystetty kumisuljin, polypropyleeninen nostokorkki ja alumiininen suojuus.

Injektiopulloissa on 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja ne on pakattu laatikkoon. Yksi laatikko sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Erityiset varotoimet annolle

Ivozall 1 mg/ml -infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen antamista. Se on suodatettava steriilin 0,2 mikrometrin ruiskusuodattimen (hydrofiilisen PVDF-ruiskusuodattimen käyttöä suositellaan) läpi ja sitten laimennettava natriumkloridia 9 mg/ml (0,9 %) sisältäviin läpinäkyviin PVC:stä tai polyolefiinista (polypropeenista) valmistettuihin laskimoinfuusiopusseihin, jolloin saadaan seuraavassa taulukossa annetut kokonaistilavuudet. Lopullinen laimennostilavuus voi kuitenkin vaihdella potilaan tilan ja lääkärin harkinnan mukaan.

Laimennusehdotus suositellun 52 mg/m ² /vrk klofarabiiniannoksen perusteella		
Kehon pinta-ala (m ²)	Konsentraatti (ml)*	Kokonaislaimennos
≤ 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 ² , tarvitaan yhden injektiopullon osittainen sisältö suositeltavaa vuorokausiannosta varten. Jos potilaan kehon pinta-ala taas on > 0,38 m ² , 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 värjäntynyt.

Säilytys alhaisissa lämpötiloissa (alle 15 °C) voi aiheuttaa hiukkasten muodostumista. Nämä liukenevat uudelleen, kun injektiopullon annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ja sitä pyöritellään varovasti, kunnes kaikki näkyvät hiukkaset ovat liuenneet.

Käsittelyohjeet

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

Ivozall-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 Ivozall-valmistetta.

Hävittäminen

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

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel

75005 PARIS
Ranska

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1396/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 14. marraskuuta 2019

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

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**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite:

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Saksa

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
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 määritetty 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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Ivozall 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 injektionesteisiin käytettävä vesi. Ks. lisätietoa pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten
20 mg/20 ml

1 injektiopullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon laimentamisen jälkeen.

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

Käyttämätön sisältö on hävitettävä asianmukaisesti.

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Ranska

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/19/1396/001

1 injektiopullo

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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)

Ivozall 1 mg/ml steriili konsentraatti
klofarabiini
Laskimoon laimentamisen jälkeen.

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

ORPHELIA Pharma

Lääkevalmisteella ei enää myyntilupaa

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Ivozall 1 mg/ml infuusiokonsentraatti, liuosta varten klofarabiini

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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 pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan

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

1. Mitä Ivozall on ja mihin sitä käytetään

Ivozall 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.

Ivozall-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 valkosolutyypin epänormaali kasvu.

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

Älä käytä Ivozall-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 Ivozall-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. Ivozall 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 (pyörrytystä) 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 Ivozall-valmisteella hoidettavan lapsen äiti tai isä, kerro lääkärille, jos jokin edellä mainittu kohta koskee lastasi.

Ivozall-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. Ivozall saattaa vahingoittaa miesten ja naisten sukuelimiä. Pyydä lääkäriäsi selittämään, miten sukuelimiäsi ja hedelmällisyyttäsi voidaan suojata hoidon aikana ja jälkeen.

Muut lääkevalmisteet ja Ivozall

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt:

- sydänlääkkeitä (esim. amiodaroni, valsartaani)
- verenpainelääkkeitä (esim. kaptopriili, propranololi)
- maksan toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. parasetamoli, diklofenaakki) tai munuaisten toimintaan vaikuttavia lääkkeitä (esim. ibuprofeeni, amfoterisiini B)
- 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 ja 6 kuukauden ajan hoidon päättymisen jälkeen. 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, eikä heidän pidä siittää lasta klofarabiinihoitonsa aikana eikä ennen kuin hoidon päättymisestä on kulunut 3 kuukautta.

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, pyörrytystä tai pyörtyilet.

Ivozall sisältää natriumia

Yksi injektiopullo sisältää 70,77 mg natriumia (ruoka-/pöytäsuolan tärkein ainesosa). Tämä vastaa 3,53 %:a aikuisten suositellusta natriumin päivittäisestä enimmäissaannista. Tämä on otettava huomioon, jos ruokavaliossasi on natriumrajoitus.

3. Miten Ivozall-valmistetta käytetään

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

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

Lääkärisi antaa sinulle Ivozall-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 Ivozall-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos luulet saaneesi lääkettä liikaa, kerro tästä lääkärille välittömästi.

Jos unohdat käyttää Ivozall-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 Ivozall voi vähentää tiettyjen solutyypien 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 kylmäkyhmyt
- veren kemialliset muutokset, valkosoluarvojen muutokset
- allergiset reaktiot
- jano tunne ja virtsan tummuminen tai väheneminen, ruokahalun väheneminen tai puute, laihtuminen
- kiihtymys, ärsyyntyisyys, 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, hengästyisyys, 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, nesteen 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. Ivozall-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.

Kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden käytön aikana on osoitettu olevan seitsemän päivää huonelämpötilassa ja jääkaapissa (2 °C–8 °C), kun valmisteen pitoisuus on 0,15–0,83 mg/ml natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) laimentamisen jälkeen.

Mikrobiologisista syistä valmiste tulee käyttää välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä normaalisti saa säilyttää yli 24 tuntia 2–8 °C, ellei sitä ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Ivozall 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. Ks. kohta 2, ”Ivozall sisältää natriumia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Ivozall on infuusiokonsentraatti, liuosta varten. Se on kirkas, 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 yksi injektiopullo.

Myyntiluvan haltija

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Ranska

Valmistaja

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Saksa

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
Ranska

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

ORPHELIA Pharma
Tél/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Lietuva

ENTAFARMA
Klonėnų vs. 1,
LT-19156 Širvintai dist. munic.
Tel. +370 382 33001
e-mail: info@entafarma.lt

България

ORPHELIA Pharma
Тел.: + 33 1 42 77 08 18

Luxembourg/Luxemburg

ORPHELIA Pharma
Tél/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Česká republika

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Magyarország

ORPHELIA Pharma
Tel.: + 33 1 42 77 08 18

Danmark

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Malta

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Deutschland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Nederland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Eesti

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Norge

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Ελλάδα

ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Österreich

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

España

BCNFarma distribución y almacenaje de medicamentos, S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08918 Badalona
Barcelona - España
Tel: + 34 932 684 208

France

ORPHELIA Pharma
Tél: + 33 1 42 77 08 18

Hrvatska

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ireland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ísland

ORPHELIA Pharma
Sími: + 33 1 42 77 08 18

Italia

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Κύπρος

ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Latvija

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Polska

ORPHELIA Pharma
Tel.: + 33 1 42 77 08 18

Portugal

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

România

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenija

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenská republika

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Suomi/Finland

ORPHELIA Pharma
Puh/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Sverige

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

United Kingdom (Northern Ireland)

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Ivozall sisältää samaa vaikuttavaa ainetta ja vaikuttaa samalla tavalla kuin EU:ssa jo hyväksytty viitelääkevalmiste. Ivozall-valmisten viitelääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisin perustein. Se tarkoittaa, että viitelääkevalmisteesta ei ole ollut mahdollista saada täydellisiä tietoja sairauden harvinaisuuden vuoksi. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uudet tiedot viitelääkevalmisteesta, ja viitelääkevalmisteen päivitykset siltä osin kuin on tarpeen sisällytetään myös Ivozall-valmisteen tietoihin, kuten tähän pakkausselosteeseen.

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Erityiset varotoimet annolle

Ivozall 1 mg/ml -infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen antamista. Se on

suodatettava steriilin 0,2 mikrometrin ruiskusuodattimen (hydrofiilisen PVDF-ruiskusuodattimen käyttöä suositellaan) läpi ja sitten laimennettava i.v.-infuusioon tarkoitetulla 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.)

Laimennusehdotus suositellun 52 mg/m²/vrk klofarabiiniannoksen perusteella		
Kehon pinta-ala (m²)	Konsentraatti (ml)*	Kokonaislaimennos
≤ 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 ² , tarvitaan yhden injektiopullon osittainen sisältö suositeltavaa vuorokausiannosta varten. Jos potilaan kehon pinta-ala taas on > 0,38 m ² , 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.

Laimennetun konsentraatin kemiallinen ja fysikaalinen säilyvyys on seitsemän päivää huonelämpötilassa ja jääkaapissa (2 °C–8 °C), kun valmisteen pitoisuus on 0,15–0,83 mg/ml natriumkloridilla 9 mg/ml (0,9 %) laimentamisen jälkeen.

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 jäätää.

Säilytys alhaisissa lämpötiloissa (alle 15 °C) voi aiheuttaa hiukkasten muodostumista. Nämä liukenevat uudelleen, kun injektiopullon annetaan lämmitä huoneenlämpöiseksi ja sitä pyöritellään varovasti, kunnes kaikki näkyvät hiukkaset ovat lienneet.

Käsittelyohjeet

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

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

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä Ivozall-valmistetta.

Hävittäminen

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