

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSELOÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivozall 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

Egy 20 ml-es injekciós üveg 70,77 mg nátriumot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum).

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

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 és serdülők 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 betegeknél történő 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 órással 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 $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) 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

Csecsemők 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

Fertőzések

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. Ajánlott 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. Ajánlott 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 életveszélyes 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 ellenjavallt 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 fokú vesekárosodásban szenvedő 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, ASAT- és ALAT-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 ellenjavallt (lásd 4.3 pont), és körültekintéssel alkalmazandó enyhe és közepes fokú májkárosodás esetén (lásd 4.4 pont).

Az alkalmazás módja

Az Ivozall intravénásan alkalmazandó. Az ajánlott dózist intravénás infúzióban kell beadni, bár a klinikai vizsgálatok során centrális vénás katétert alkalmaztak.

Az Ivozall nem elegyíthető, illetve nem adható be egyidejűleg más gyógyszerekkel ugyanazt az intravénás szereléket használva (lásd 6.2 pont). A gyógyszer alkalmazás előtti szűrésére és 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 Ivozall 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 thrombocytaszámot; azoknál a betegeknek, akiknél cytopenia 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, folyadék egyensúly 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 thrombocytopaeniát figyeltek meg klofarabinnal kezelt betegeknek. Vértápláltságról, beleértve a cerebrális, emésztőrendszeri és pulmonális vértápláltságot is, számoltak be, amely halálos kimenetelű lehet. Az esetek többsége thrombocytopeniával 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 szepszishoz 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 necrolýsról (TEN), beleértve a halálos kimenetelű eseteket is (lásd 4.8 pont). Meg kell szakítani a klofarabin alkalmazását, ha exofiliatív vagy hólyagos bőrkütes 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, hypotonia, tüdőödéma), amelyek 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 hypotonia alakul ki. A klofarabinnal való további kezelés, általában kisebb dózissal, akkor fontolható meg, amikor stabilizálták a beteg állapotát és a szervfunkció a kiindulási értéken 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 ismerten 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 gyermek- és serdülőkorú 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 súlyos veseelégtelenségben szenvedő 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, szepszis és tumor-lízis szindróma következményeként 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 terápiában 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

Nincs tapasztalat a májkárosodásban szenvedő betegeknél kapcsolatban (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszerese; ASAT- és ALAT-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 májra toxikus 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 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), 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 fertőzőes, 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/m^2) és ciklofoszfamiddal (440 mg/m^2) kombinációban alkalmazott klofarabin-kezelést (40 mg/m^2) követően fokozott lehet a veno-occlusiv kórképre (veno-occlusive disease – VOD) emlékeztető hepatotoxicitás kockázata. Halálos kimenetelű VOD-esetokről 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 teljes test 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.

Ismert hatású segédanyagok

Egy injekciós üveg Ivozall 70,77 mg nátriumot tartalmaz. Ez a mennyiség 3,08 mmol (vagy 70,77 mg) nátriumnak felel meg, amely az Egészségügyi Világszervezet (WHO) által felnőttek számára ajánlott,

2 g-nyi maximális napi nátriumbevitel 3,53%-ával egyenértékű, és figyelembe veendő a korlátozott nátriumbevitt előíró diétát tartó betegeknél.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek, mindamellett nem ismert, hogy a készítmény klinikailag jelentős mértékben kölcsönhatásba 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, aminoszerek, szerves platina-vegyületek, foszkamet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, 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 működést, 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 klofarabin genotoxikus kockázata miatt (lásd 5.3 pont) a fogamzóképes nőknek a klofarabin-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 6 hónapig hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk.

A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszereket kell alkalmazniuk, és a gyermeknemzés nem javasolt a klofarabin-kezelés alatt és a kezelés befejezését követő 3 hónapig.

Terhesség

A klofarabin terhes nőkön 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 Ivozall-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 kockázatot). Amennyiben a beteg a klofarabin-kezelés során lesz terhes, tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges kockázatról.

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 Ivozall-lal 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 reproduktív szervekre gyakorolt dóziszfüggő toxicitást egerek, patkányok és kutyák esetében figyeltek meg, női reproduktív 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, ájulás közeli, illetve ájulásszerű 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 hányingerrel (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 szeptikus 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 hozatal 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 parazita-fertőzések	<i>Gyakori:</i> szeptikus 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)	Gyakori: tumor-lysis szindróma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: lázas neutropenia Gyakori: neutropenia
Immunrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori: túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Gyakori: kiszáradás, anorexia, csökkent étvágy Nem ismert gyakoriság: hyponatremia
Pszichiátriai kórképek	Nagyon gyakori: szorongás Gyakori: izgatottság, nyugtalanság, a mentális állapot megváltozása
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: fejfájás Gyakori: perifériás neuropathia, paraesthesia, aluszékonyság, szédülés, remegés
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Gyakori: hypacusis
Szívbetegségek és a szívvel kapcsolatos tünetek	Gyakori: pericardialis folyadékgyülem*, tachycardia
Érbetegségek és tünetek	Nagyon gyakori: kipirulás* Gyakori: hypotonia*, haematoma, „capillary leak” szindróma,
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek	Gyakori: tachypnoe, orrvérzés, dyspnoe, köhögés, légzési distressz
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori: hányás, hasmenés, hányinger Gyakori: vérhányás, szájüregi vérzés, hasi fájdalom, felhasi fájdalom, ínyvérzés, fekélyképződés a szájban, proctalgia, stomatitis Nem ismert gyakoriság: Pancreatitis, a szérum amiláz- és lipázsztint emelkedése, enterocolitis, neutropeniás colitis, caecitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori: hyperbilirubinaemia, icterus, veno-occlusiv kórkép, alanin- (ALAT)* és aszpartát (ASAT)* aminotranszferáz-aktivitás növekedés, májelégtelenség Nem gyakori: hepatitis
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Nagyon gyakori: láz, nyálkahártya-gyulladás, fáradtság Gyakori: többszervi elégtelenség, fájdalom, oedema, perifériás oedema, forróságérzet, rossz közérzet, hidegrázás, szisztémás gyulladásos reakció szindróma, ingerlékenység
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nagyon gyakori: pruritus, palmo-plantáris erythrodysaesthesia szindróma Gyakori: petechia, generalizált bőrkiütés, erythema, viszkető bőrkiütés, alopecia, maculo-papulás bőrkiütés, generalizált erythema, erythemás bőrkiütés, bőr hyperpigmentatio, száraz bőr, fokozott izzadás, bőrhámlás Nem ismert gyakoriság: Stevens-Johnson-szindróma (SJS), toxicus epidermalis necrolysis (TEN)
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori: mellkasi fájdalom, csontfájdalom, nyak- és hátfájás, végtagfájdalom, myalgia, arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Gyakori: haematuria*, veseelégtelenség, akut veseelégtelenség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori: testtömeg-csökkenés
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Gyakori: 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 betegeknél 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 magasabb fokozatú volt.

A forgalomba hozatal követő időszak alatt tartós cytopaeniák (thrombocytopenia, anaemia, neutropenia és leukopenia) és csontvelő elégtelenségek előfordulásáról számoltak be. Vérzézés eseményeket figyeltek meg thrombocytopenia esetén. Vérzésről, beleértve a cerebrális, emésztőrendszeri és pulmonális 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 reakciót. 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 reakciót. 115 betegből 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 reakcióként a betegek 9%-ánál (115/10) számoltak be pericardialis folyadékgyülemről 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 aszimptotikusnak 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 parazita-fertőzések

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 hozatal 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 reakciót. A leggyakrabban előforduló vesetoxicitás gyermekeknél és serdülőknél 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 reakciót 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 reakciót (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 gyermek- és serdülőkorú valamint 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) ALAT-aktivitás, 100-ból 36-nál emelkedett ASAT-aktivitás és 114-ből 15-nél emelkedett bilirubinszint. Az ALAT- és ASAT-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 gyulladásos válasz szindróma (SIRS) vagy „capillary leak” szindróma

A gyermek- és serdülőkorú betegek 5%-ánál (115/6) számoltak be nemkívánatos reakcióként 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 szepszishez 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 necrolýsistról (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/m^2 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 bőrképződés.

Kezelés

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: L01 Daganatellenes szerek, L01B antimetabolitok, purin analógok, 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 deoxinukleotid-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 enzimmel, a dezoxicitidin-kinázzal szemben, amely affinitás nagyobb, mint a természetes szubsztráté, a dezoxicitidiné.

Emellett a klofarabin nagyobb ellenállást mutat az adenozin-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 égtumor 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: • Nincs bizonyíték keringő blasztokra vagy extramedullaris 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	• 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: • 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 elrendezésű, nem összehasonlító, dóziseszkalációs vizsgálatban értékelték, amelyben 25 relapszusos vagy makacs leukaemiában szenvedő pediátriai 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 dózisra 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 elrendezésű, 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 lány) átlagéletkora 12 év volt.

A klofarabin beadása után az alapvonali, 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 hatásossági eredményei				
Válaszkategória	ITT* betegek (n = 61)	A remisszió időtartamának középértéke (hét) 95% CI	A súlyosbodásig eltelt idő középértéke (hét)** 95% CI	Teljes túlélési idő középértéke (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 – 5,4)	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	5,3	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			

A klofarabint tartalmazó referenciakészítmény ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik ami azt jelenti, hogy a referenciakészítmény 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 a referenciakészítmény alkalmazási előírásának megfelelően.

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 betegeken a klofarabin többféle dózisának 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 gyermekeknél 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 nőbetegeknél.

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 betegeken 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)

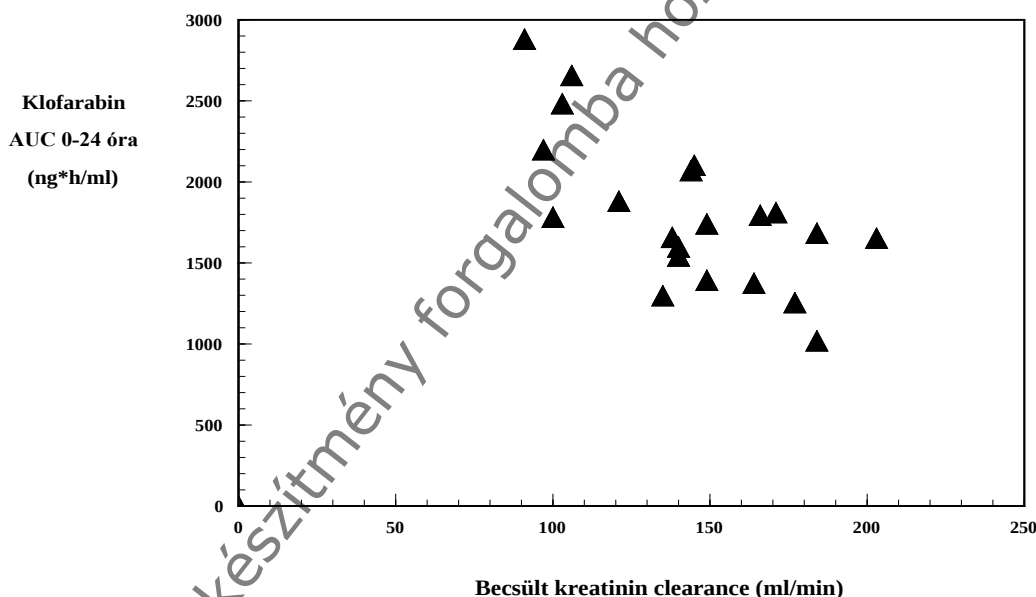
Jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat a klofarabin biztonságosságának és hatásosságának megállapítására 65 éves vagy annál idősebb betegeknél.

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 pediátriai betegek populációjára vonatkozó farmakokinetikai adatok azt valószínűsítik, hogy a stabil közepes fokú vesekárosodásban szenvedő betegek (kreatinin-clearance: 30 - < 60 ml/perc) 50%-os dóziscsökkentés esetén hasonló mértékű klofarabin-expozíciót kapnak, mint az ép 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-keplet alkalmazásával)



Májkárosodás

Nincs tapasztalat májkárosodásban szenvedő betegeknél (szérumbilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszerese, az ASAT- és ALAT-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 figyelték meg, melyek hozzájárultak az ismételt kezelési ciklusok után a szív megállás jeleihez. E toxicitások előfordulási gyakorisága egyaránt függött a klofarabin beadott dózistól és a kezelés időtartamától. Ezekről a

klinikai expozíciónál kb. 7–13-szor, illetve 16–35-szor 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 szívét 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-szor 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 epitheliának kétoldali degenerációja a spermatidok 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 epitheliának 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 aranyhőrcsög 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

Bontatlan injekciós üveg:
3 év.

Hígítást követően:

Felhasználásra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten és hűtőben tárolva (2 °C – 8 °C), 0,15 mg/ml és 0,83 mg/ml közötti koncentrációban, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloriddal történt hígítást követően hét napig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt 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 szürke klorobutil fluoropolimerrel bevont gumidugóval, lepattintható polipropilén lappal és alumínium kupakkal.

A dobozba csomagolt injekciós üvegek 20 ml koncentrátumot tartalmaznak oldatos infúzióhoz. Minden egyes doboz 1 injekciós üveget tartalmaz.

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

Az alkalmazásra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az Ivozall 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt fel kell hígítani. Steril 0,2 mikrométeres fecskendőszűrőn át kell szűrni (hidrofil PVDF fecskendőszűrő használata javasolt), majd 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú intravénás nátrium-kloridot tartalmazó, átlátszó PVC vagy poliolefin (polipropilén) infúziós zsákban – a táblázatban megadott példáknak megfelelően – a teljes térfogatra fel kell hígítani. A végleges hígítási térfogat azonban változhat a beteg klinikai állapotától és a kezelőorvos döntésétől függően.

Javasolt hígítási ütemezés a klorarabin javallott 52 mg/m ² /nap dózisa alapján		
Testfelület nagysága (m ²)	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 klorarabint tartalmaz. Minden 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klorarabint tartalmaz. Ezért a ≤ 0,38 m ² testfelületű betegek esetén egy injekciós üveg tartalmának csak egy része szükséges a klorarabin ajánlott napi dóziséhoz az előállításához. Azoknál a betegeknél azonban, akiknek a testfelülete > 0,38 m ² , 1–7 injekciós üveg tartalma szükséges a klorarabin 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.

Alacsony, 15 °C alatti hőmérsékleten történő tárolás szemcsék kialakulását eredményezheti, amelyeket ismét fel lehet oldani az injekciós üveg szobahőmérsékleten történő felmelegítésével és óvatos forgatásával, amíg a látható szemcsék fel nem oldódnak.

A kezelésre vonatkozó utasítások

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

Az Ivozall 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 Ivozall-t.

Megsemmisítés

Az Ivozall 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

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1//19/1396/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2019. november 14

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGEFELSZABADÍTÁSÁÉRT
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**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Németország

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
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 (PSUR)

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket 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 (RMP)

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 verziójában részletezett, kötelező farmakovigilanciai 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.

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

III. MELLÉKLET

CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGETAJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Ivozall 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. További információért lásd a betegtájékoztatót.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz
20 mg/20 ml

1 db injekciós üveg

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

Intravénás alkalmazás hígítást követően.

Alkalmazás előtt szűrje és hígítsa.
Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELÝ 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

A fel nem használt készítményt a megfelelő módon kell megsemmisíteni.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Franciaország

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/19/1396/001
1 db 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 gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

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

Ivozall 1 mg/ml steril koncentrátum
klofarabin
Intravénás alkalmazás hígítást követően

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

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

ORPHELIA Pharma

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt

Betegtájékoztató: információk a felhasználó számára

Ivozall 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz klofarabin

Mielőtt elkezdi 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 Ivozall és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Ivozall alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Ivozall-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Ivozall-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

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

Az Ivozall 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 Ivozall-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 Ivozall alkalmazása előtt

Ne alkalmazza az Ivozall-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 Ivozall-lal kezelik, tájékoztassa a kezelőorvost, ha a fentiek bármelyike fennáll gyermekénél.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél. Lehet, hogy az Ivozall 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 vörsejtek számát, esetleg könnyebben kaphat el fertőzéseket;
- ha légzési nehézsége, szapora légzése vagy légszomja van;
- ha szívritmusa megváltozik;
- ha szédül (ájulás környékezi) vagy ájulásszerű érzése van – 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 szájüregi 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 szemfehérje besárgulása), 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 Ivozall-lal kezelik, **tájékoztassa a kezelőorvost, ha a fentiek bármelyike fennáll gyermekénél.**

Az Ivozall-lal folytatott kezelés során kezelőorvosa rendszeresen vörvizsgálatot és egyéb vizsgálatokat végeztet állapota 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 Ivozall károsíthatja mind a férfi, mind a női nem szerveket. Kérje meg kezelőorvosát, ismertesse Önnel, hogy mit lehet tenni az Ön védelmében, illetve azért, hogy családot alapíthasson.

Egyéb gyógyszerek és az Ivozall

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy nemrégiben alkalmazott:

- szívbetegségekre szedett gyógyszerről (pl. amiodaron, valzartán);
- vérnyomás kezelésére szedett gyógyszerről (pl. kaptopril, propranolol);
- olyan gyógyszerről, amely a májára (pl. paracetamol, diklofenák) vagy veséire hat (pl. ibuprofén, amfotericin B);
- bármilyen egyéb gyógyszerről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Terhesség és szoptatás

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

Fogamzóképes nők: Önnel hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a klofarabinnal folytatott kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 6 hónapig. 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, és nem javasolt a gyermeknemzés a klofarabin-kezelés alatt és a kezelés befejezését követően 3 hónapig.

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, ájulásszerű érzése van vagy ájulás környékezi.

Az Ivozall nátriumot tartalmaz

Egy injekciós üveg 70,77 mg nátriumot tartalmaz (a konyhasó/asztali só fő alkotóeleme). Ez a felnőttek számára ajánlott, maximális napi nátriumbevitel 3,53%-ának felel meg. Ha Önnek nátriumszegény diétát kell tartania, ezt vegye figyelembe.

3. Hogyan kell alkalmazni az Ivozall-t?

Az Ivozall-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 Ivozall-t, 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 Ivozall-t. 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 a beteg testtömege 20 kg-nál kevesebb, 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 Ivozall-t alkalmazott

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

Ha elfelejtette alkalmazni az Ivozall-t

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 szájbán vagy más területeken;
- a szokásosnál több fertőzést kaphat el, mivel az Ivozall 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 vörös és 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 a szemfehérje besárgulása (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, rossz közérzet;
- 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 Önénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban 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 Ivozall-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!

Felhasználatra kész állapotban kémiai és fizikai stabilitása szobahőmérsékleten és hűtőben tárolva (2 °C–8 °C), 0,15 mg/ml és 0,82 mg/ml közötti koncentrációban, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloriddal történt hígítást követően hét napig igazolt.

Mikrobiológiai szempontból a készítményt azonnal fel kell használni. Amennyiben nem használják fel azonnal, a felhasználás előtt a felhasználásra kész állapotban történő tárolás idejéért és körülményeiért a felhasználó a felelős, és az rendszerint 2 °C–8 °C-on nem lehet hosszabb 24 óránál, kivéve, ha a hígítás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

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 Ivozall?

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. Lásd 2. pont, „Az Ivozall nátriumot tartalmaz”.

Milyen az Ivozall külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Ivozall 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 injekciós üveg van.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Franciaország

Gyártó

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Németország

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Deutschland

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Ελλάδα
ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 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

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Norge
ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Österreich
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

A betegájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma

Az Ivozall ugyanazt a hatóanyagot tartalmazza és ugyanolyan módon hat, mint az Európai Unióban (EU) már engedélyezett „referenciakészítmény”. Az Ivozall referenciakészítménye ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik, ami azt jelenti, hogy a referenciakészítmény alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség minden, erre a referenciakészítményre vonatkozó új információt évente felülvizsgál, és a referenciakészítményre vonatkozó, valamennyi frissítést beillesztik az Ivozall kísérőirataiba is, így ebbe a betegájékoztatóba is.

A gyógyszerrel részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) és az adott tagállam gyógyszerhatóságának internetes honlapján (<https://www.ogyei.gov.hu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Az alkalmazásra vonatkozó különleges óvintézkedések

Az Ivozall 1 mg/ml koncentrátumot oldatos infúzióhoz beadást előtt hígítani szükséges. Steril, 0,2 mikrométeres fecskendőszűrőn át kell szűrni (hidrofil PVDF fecskendőszűrő használata javasolt), majd 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú intravénás nátrium-klorid intravénás infúzióval – 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 javasolt 52 mg/m ² /nap dózisa alapján		
Testfelület nagysága (m ²)	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 legfeljebb 0,38 m ² testfelületű betegek esetén egy injekciós üveg tartalmának csak egy része szükséges a klofarabin ajánlott napi dózisának az előállításához. Azoknál a betegeknél azonban, akiknek a testfelülete meghaladja a 0,38 m ² -t, 1–7 injekciós üveg tartalma szükséges a klofarabin ajánlott napi dózisának az előállításához.		

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

Hígított koncentrátum kémiai és fizikai stabilitás hét napig stabil szobahőmérsékleten és hűtőben tárolva (2 °C – 8 °C); 0,15 mg/ml és 0,83 mg/ml közötti koncentrációban, 9 mg/ml (0,9%) nátrium-kloriddal történt hígítást követően.

Mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelt 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, aseptikus feltételek mellett történt.

Nem fagyasztható!

Alacsony, 15 °C alatti hőmérsékleten történő tárolás szemcsék kialakulását eredményezheti, amelyeket ismét fel lehet oldani az injekciós üveg szobahőmérsékleten történő felmelegítésével és óvatos forgatásával, amíg a látható szemcsék fel nem oldódnak.

A kezelésre vonatkozó utasítások

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

A klofarabin 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 Ivozall-t.

Megsemmisítés

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

A gyógyszerkészítmény forgalomba hozatali engedélye megszűnt