

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Evoltra 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur clofarabin 1 mg.

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur clofarabin 20 mg.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur natríumklóríð 180 mg sem jafngildir 3,6 mg af natríum í hverjum ml (0,2 mmól).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn.

Tær, nánast litlaus lausn með sýrustig 4,5 til 7,5 og osmósuhéttu 270 til 310 mOsm/l.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við bráðu eítílfrumuhvítblæði (acute lymphoblastic leukaemia (ALL)), hjá börnum með endurkominn eða þrálátan sjúkdóm, eftir að hafa gengist undir að minnsta kosti tvær meðferðir og ekki er gert ráð fyrir að önnur meðferðarúrræði skili varanlegum árangri. Öryggi og verkun hefur verið metið í rannsóknum hjá sjúklingum ≤ 21 árs við upphaflega sjúkdómsgreiningu (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Læknir sem hefur reynslu af meðferð sjúklinga með bráðahvítblæði á að hefja meðferðina og hafa eftirlit með henni.

Skammtar

Fullorðnir (þar með talið aldraðir)

Ekki liggja fyrir nægjanlegar upplýsingar til að meta öryggi og verkun clofarabins hjá fullorðnum sjúklingum (sjá kafla 5.2).

Börn

Börn og unglingar (≥ 1 árs)

Ráðlagður skammtur í einlyfjameðferð er 52 mg/m² líkamsyfirborðs, gefinn með innrennsli í bláæð í 2 klst. daglega, 5 daga í röð. Líkamsyfirborð skal reiknað út frá raunverulegri hæð og þyngd sjúklingsins við upphaf hverrar meðferðarlötu. Meðferðarlöturnar skulu endurteknar á 2 til 6 vikna fresti (talið frá fyrsta degi fyrri meðferðarlötu), eftir að blóðmyndun er aftur orðin eðlileg (þ.e. $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$) og líffærastarfsemi er að nýju orðin eins og í upphafi. Vera má að minnka þurfi

skammt um 25% hjá sjúklingum sem fá verulegar eiturvekanir (sjá hér á eftir). Takmörkuð reynsla liggur fyrir af fleiri en 3 meðferðarlotum hjá sjúklingum (sjá kafla 4.4).

Meirihluti sjúklinga sem svarar meðferð með clofarabini sýnir svörun eftir 1 eða 2 meðferðarlotur (sjá kafla 5.1). Því skal lækjinn, sem stýrir meðferðinni, meta mögulega áhættu og ávinning af áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna bata á blóðmynd og/eða klínískan bata eftir 2 meðferðarlotur (sjá kafla 4.4).

Börn < 20 kg

Íhuga skal innrennslistíma > 2 klst. til að draga úr einkennum kvíða og skapstygðar og til að komast hjá óhóflega hárra hámarksþéttni clofarabins (sjá kafla 5.2).

Börn < 1 árs

Engar upplýsingar liggja fyrir um lyfjahvörf, öryggi eða verkun clofarabins hjá ungabörnum. Af þeim sökum á enn eftir að sýna fram á öruggar og virkar skammtaráðleggingar fyrir sjúklinga < 1 árs.

Skammtaminnkun hjá sjúklingum sem fá eiturvekanir á blóðmynd

Ef gildi ANC er ekki orðið eðlilegt 6 vikum eftir upphaf meðferðarlotu, skal taka sýni úr beinmerg með útsogi eða sem vefjasýni til að meta hvort hugsanlega er um þrálátan sjúkdóm að ræða. Ef þrálátt hvítblæði er ekki augljóst er mælt með því að skammtur næstu meðferðarlotu verði 25% minni en síðasti skammtur eftir að ANC er orðið $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Ef sjúklingar eru með ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ lengur en 4 vikur frá upphafi síðustu lotu, er mælt með því að skammtur næstu lotu verði minnkaður um 25%.

Skammtaminnkun hjá sjúklingum sem fá aðrar eiturvekanir en á blóðmynd

Sýkingar

Fái sjúklingur klínískt marktæka sýkingu má gera hlé á meðferð með clofarabini þar til náðst hefur klínísk stjórn á sýkingunni. Þá má hefja meðferðina aftur og nota fullan skammt. Ef aftur kemur upp klínískt marktæk sýking skal gera hlé á meðferð með clofarabini þar til náðst hefur klínísk stjórn á sýkingunni og hefja má meðferðina aftur með 25% minni skömmtum.

Annað en sýkingar

Fái sjúklingur eina eða fleiri alvarlega eiturvekun (3. stigs eiturvekanir samkvæmt „common toxicity criteria“ (CTC) frá „National Cancer Institute“ (NCI) í Bandaríkjunum, að undanskilinni ógleði og uppköstum), skal gera hlé á meðferð þar til eiturvekunin hefur gengið til baka, að upphafsgildum eða að því marki að hún er ekki lengur alvarleg og mögulegur ávinningur af áframhaldandi meðferð með clofarabini vegur þyngra en áhætta af því að halda meðferðinni áfram. Mælt er með því að skammtur clofarabins sé þá minnkaður um 25%.

Fái sjúklingur aftur sömu alvarlegu eitrunina, skal gera hlé á meðferð þar til eiturvekunin hefur gengið til baka að upphafsgildum, eða að því marki að hún er ekki lengur alvarleg og mögulegur ávinningur af áframhaldandi meðferð með clofarabini vegur þyngra en áhætta af því að halda meðferðinni áfram. Mælt er með því að skammtur clofarabins sé þá minnkaður um 25% til viðbótar.

Um alla sjúklinga gildir að fáir þeir alvarlega eiturvekun í þriðja skipti, alvarlega eiturvekun sem ekki gengur til baka innan 14 daga (sjá undantekningar að framan) eða lífshættulega eiturvekun eða eiturvekun sem veldur fötlun (4. stigs eiturvekun skv. CTC frá NCI í Bandaríkjunum) skal hætta meðferð með clofarabini (sjá kafla 4.4).

Sérstakir sjúklingahópar

Sjúklingar með skerta nýrnastarfsemi

Þær takmörkuðu upplýsingar sem liggja fyrir benda til að clofarabin kunni að safnast upp hjá sjúklingum með minnkaða kreatínínúthreinsun (sjá kafla 4.4 og 5.2). Clofarabin má ekki nota handa sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.3) og það skal notað með varúð handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun $30 - < 60$ ml/mín.) þurfa 50% skerðingu á skammti (sjá kafla 5.2).

Sjúklingar með skerta lifrarstarfsemi

Engin reynsla er af notkun lyfsins handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sermisþéttni bilirubins $> 1,5 \times \text{ULN}$ ásamt aspartataminotransferasi (AST) og alaninaminotransferasi (ALT) $> 5 \times \text{ULN}$) og lifrin er mögulegt markliffæri hvað varðar eiturveirverkanir. Því má ekki nota clofarabin handa sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.3) og það skal notað með varúð handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.4).

Lyfjagjöf

Ráðlagðan skammt skal gefa með innrennsli í bláæð þótt hann hafi í klínískum rannsóknum verið gefinn um miðlægan bláæðarlegg. Hvorki má blanda Evoltra saman við önnur lyf, né gefa það samhliða öðrum lyfjum í sama bláæðarlegg (sjá kafla 6.2). Sjá leiðbeiningar um siun og þynningu lyfsins fyrir gjöf (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efniinu eða einhverju hjálparefna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Verulega skert nýrnastarfsemi eða verulega skert lifrarstarfsemi.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Evoltra er öflugt æxlishefjandi lyf sem haft getur marktækar aukaverkanir á blóðmynd og aðrar aukaverkanir sem ekki eru á blóðmynd (sjá kafla 4.8).

Fylgjast skal vel með eftirfarandi mæligildum hjá sjúklingum í meðferð með clofarabini:

- Heildar blóðkorna- og blóðflagnatalning með reglulegu millibili, oftar hjá sjúklingum sem fá frumnafæð (cytopenia).
- Nýrna- og lifrarstarfsemi fyrir meðferð, meðan á meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur. Hætta skal notkun clofarabins tafarlaust komi fram umtalsverð hækkun kreatíníns, lifrarensíma og/eða bilirubins.
- Öndun, blóðþrýstingur, vökvajafnvægi og líkamsþyngd í þá 5 daga sem clofarabin er gefið og strax í kjölfar meðferðarinnar.

Blóð og eitlar

Búast má við bælingu á beinmerg. Bælingin er yfirleitt afturkræf og virðist háð skömmtum. Orðið hefur vart við alvarlega beinmergsbælingu, þ.á m. daufkyrningafæð, blóðleysi og blóðflagnafæð hjá sjúklingum sem eru meðhöndlaðir með clofarabini. Greint hefur verið frá blæðingum, þ.á m. í heila, í meltingarvegi og lungnablæðingum, sem geta verið banvænar. Meirihluti tilvika var tengdur blóðflagnafæð (sjá kafla 4.8).

Við upphaf meðferðar höfðu auk þess flestir sjúklingar í klínískum rannsóknum skerta blóðstarfsemi sem einkenni hvítblæðis. Vegna undirliggjandi ónæmisbrests hjá þessum sjúklingum og langvarandi daufkyrningafæðar, sem getur verið afleiðing meðferðar með clofarabini, eiga sjúklingar á hættu að fá svæsnar tækifærissýkingar, þ.m.t. svæsna blóðsýkingu sem hugsanlega getur verið lífshættuleg. Fylgjast skal með hvort sjúklingar fái teikn og einkenni sýkingar og þeir meðhöndlaðir án tafar.

Tilkynnt hefur verið um tilvik garnar- og ristilbólgu, þ.m.t. ristilbólgu með daufkyrningafæð, botnrístilbólgu og ristilbólgu af völdum *C. difficile*, á meðan meðferð með clofarabini stendur. Þetta hefur oftar komið fyrir innan 30 daga frá byrjun meðferðar og í samsettri lyfjameðferð. Garnar- og ristilbólga getur leitt til myndunar dreps, götunar eða sýklasóttar og getur orðið banvæn (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til teikna og einkenna um garnar- og ristilbólgu.

Húð og undirhúð

Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og húðþekjudrepslos (TEN), þ.m.t. banvæn tilvik (sjá kafla 4.8). Hætta verður notkun clofarabins ef fram koma flagnandi útbrot eða blöðruútbrot eða ef grunur vaknar um SJS eða TEN.

Góðkynja æxli og illkynja æxli (þ.m.t. blöðrur og separ) og ónæmiskerfið

Gjöf clofarabins hefur í för með sér hraða fækkun hvítblæðisfrumna í útæðum. Leggja skal mat á sjúklinga sem fá meðferð með clofarabini og haft eftirlit með þeim hvað varðar teikn og einkenni um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome) og losun frumuboðefna (t.d. hraðöndun, hraðtaktur, lágþrýstingur, lungnabjúgur) sem gætu þróast yfir í almennt bólgusvörunarheilkenni (systemic inflammatory response syndrome (SIRS)), háræðalekaheilkenni og/ eða vanstarfsemi líffæra (sjá kafla 4.8).

- Íhuga skal fyrirbyggjandi meðferð með allopurinoli ef búist er við þvagsýrudreyra (æxlissundrun).
- Sjúklingar ættu að fá vökva í bláæð á meðan á 5 daga clofarabin meðferð stendur til að draga úr áhrifum æxlissundrunar og öðrum áhrifum.
- Fyrirbyggjandi notkun á sterum (t.d. hýdrókortisón 100 mg/m² frá degi 1 til 3) gæti gagnast við að koma í veg fyrir einkenni SIRS eða háræðaleka.

Komi fram snemmkomin einkenni SIRS, háræðaleka eða mikil vanstarfsemi líffæra skal tafarlaust hætta meðferð með clofarabini og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð. Auk þess skal hætta meðferð með clofarabini ef sjúklingur mælist með lágþrýsting af einhverjum ástæðum á 5 daga meðferðartímabilinu. Íhuga má frekari meðferð með clofarabini, yfirleitt með minni skammti, þegar sjúklingarnir hafa náð jafnvægi og líffærarstarfsemi er orðin eins og hún var í upphafi meðferðar.

Meirihluti sjúklinga sem svarar meðferð með clofarabini sýnir svörun eftir 1 eða 2 meðferðarlotur (sjá kafla 5.1). Því skal lækjarnir, sem stýrir meðferðinni, meta mögulega áhættu og ávinning af áframhaldandi meðferð hjá sjúklingum sem ekki sýna bata á blóðmynd og/ eða klínískan bata eftir 2 meðferðarlotur.

Hjarta

Meðan á meðferð með clofarabini stendur skal fylgjast náið með sjúklingum með hjartasjúkdóm og þeim sem nota lyf sem þekkt er að hafi áhrif á blóðþrýsting eða hjartastarfsemi, (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Nýru og þvagfæri

Engin reynsla er af notkun lyfsins í klínískum rannsóknum hjá börnum með skerta nýrnastarfsemi (skilgreint í klínískum rannsóknum sem sermisþéttni kreatínins $\geq 2 \times \text{ULN}$ að teknu tilliti til aldurs) og clofarabin skilst að mestu leyti út um nýrun. Upplýsingar um lyfjahvörf benda til þess að clofarabin geti safnast upp hjá sjúklingum með skerta úthreinsun kreatínins (sjá kafla 5.2). Því skal nota clofarabin með varúð hjá sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 varðandi skammtaæðlögun). Öryggi clofarabins hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi eða hjá sjúklingum á skilunarrmeðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.3). Forðast skal samhliða notkun með lyfjum sem hafa verið tengd eitruverkunum á nýru og lyfjum sem um gildir að brotthvarf þeirra verður með pípluseytingu, t.d. bólgueyðandi gígtarlyfjum (NSAID), amphotericíni B, metótrexati, amínósíðum, organoplatínúum, foscarneti, pentamídíni, ciclosporíni, tacrolímusi, acyclovíri og valganciclovíri, einkum á þeim 5 dögum sem clofarabin er gefið; forgang ætti að veita þeim lyfjum sem ekki er vitað til að hafi eitruverkun á nýru (sjá kafla 4.5 og 4.8). Orðið hefur vart við nýrnabilun eða bráða nýrnabilun í kjölfar sýkinga, sýklasóttar og æxlislýsuheilkennis (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til eitruverkana á nýru og hætta meðferð með clofarabini ef þörf krefur.

Komið hefur fram að tíðni og alvarleiki aukaverkana hefur aukist, sérstaklega sýkinga, mergbælingar (daufkynningafæð), eitruverkunar á lifur, þegar clofarabin er notað samhliða. Með tilliti til þessa skal fylgjast náið með sjúklingum þegar clofarabin er notað í samhliða meðferð.

Búast má við uppköstum og niðurgangi hjá sjúklingum sem fá clofarabin og þeim ætti því að vera ráðlagt um viðeigandi úrræði til að forðast ofþornun. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknishjálpar ef þeir finna fyrir einkennum svima, yfirliðs eða minnkaðrar þvaglosunar. Íhuga skal fyrirbyggjandi gjöf uppsöslustillandi lyfja.

Lifur og gall

Engin reynsla er af notkun lyfsins handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sermisþéttni bilirubins $> 1,5 \times \text{ULN}$ ásamt AST og ALT $> 5 \times \text{ULN}$) og lifrin er mögulegt marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Því skal nota clofarabin með varúð handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikið skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.3). Ef þess er nokkur kostur skal forðast samhliða notkun með lyfjum sem hafa verið tengd eiturverkunum á lifur (sjá kafla 4.5 og 4.8). Ef sjúklingur fær eiturverkanir í blóði af 4. stigs dauðfyrmingarfæð (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) sem stendur yfir í ≥ 4 vikur, þá ætti að minnka skammtinn um 25% í næstu meðferðarlotu.

Um alla sjúklinga gildir að fá þeir alvarlega eiturverkun sem varðar ekki blóðmyndun (3. stigs eiturverkun skv. CTC frá NCI í Bandaríkjunum) í þriðja skipti, alvarlega eiturverkun sem ekki gengur til baka innan 14 daga (að undanskilinni ógleði/uppköstum) eða lífshættulega eiturverkun eða eiturverkun er veldur fötlun en sem veldur ekki sýkingu eða varðar ekki blóðmynd (4. stigs eiturverkun skv. CTC frá NCI í Bandaríkjunum) skal hætta meðferð með clofarabini (sjá kafla 4.2).

Sjúklingar sem hafa áður fengið blóðmyndandi stofnfrumuígræðslu (hematopoietic stem cell transplant (HSCT)) geta verið í meiri hættu á lifrareitrun sem bendir til bláæðaprengingasjúkdóms (veno-occlusive disease (VOD)) í kjölfar meðferðar með clofarabini (40 mg/m^2) þegar það er notað samhliða etoposíði (100 mg/m^2) og cýklófosfamíði (440 mg/m^2). Eftir markaðssetningu hafa alvarleg eituráhrif á lifur af völdum bláæðaprengingasjúkdóms verið tengd dauðsföllum hjá börnum og fullorðnum sjúklingum í kjölfar meðferðar með clofarabini. Við meðferð með clofarabini hefur verið greint frá tilvikum lifrabólgu og lifarbilunar, þar með talið dauðsföllum (sjá kafla 4.8).

Flestir sjúklinganna fengu stuðningsmeðferð m.a. með busulfani, malphalani og/eða samsetta meðferð með cýklófosfamíði og geislun á allan líkamann. Greint hefur verið frá alvarlegum eituráhrifum á lifur í samsettri I/II fasa rannsókn á clofarabini hjá börnum sem þjást af endurkomnu eða þrálátu bráðahvítblæði.

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir hvað varðar öryggi og verkun clofarabins þegar það er gefið í fleiri en 3 meðferðarlotum.

Evoltra inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 72 mg af natríum í hverju hettuglasi sem jafngildir 3,6% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar (WHO). Ráðlagður hámarksdagsskammtur lyfsins jafngildir 23,4% af daglegri hámarksinntöku natríums skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðis-málastofnunarinnar.

Evoltra telst innihalda mikið natríum. Þetta á sérstaklega að hafa í huga hjá þeim sem eru á saltskertu mataræði.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Engar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar. Hins vegar eru ekki þekktar neinar klínískt marktækar milliverkanir við önnur lyf eða rannsóknarstofuþróf.

Clofarabin umbrotar ekki fyrir tilstilli cytochrom P450 ensímkerfisins, svo greinanlegt sé. Því er ólíklegt að það milliverki við virk efni sem hamla eða örva cytochrom P450 ensím. Að auki er ólíklegt að clofarabin hamli neinum af þeim 5 helstu manna CYP-ísóformum (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) eða örva 2 af þessum ísóformum (1A2 og 3A4) við þá plasmabéttu sem næst eftir 52 mg/m^2 /sólarhring innrennsli í bláæð. Þar af leiðandi er ekki reiknað með því að clofarabin hafi áhrif á umbrot virkra efna sem eru þekkt hvarfefni þessara ensíma.

Clofarabin skilst að mestu leyti út um nýrun. Því skal forðast samhliða notkun með lyfjum sem hafa verið tengd eiturverkunum á nýru og lyfjum sem um gildir að brotthvarf þeirra verður með pípluseytingu, t.d. bólgueyðandi gígarlyfjum (NSAID), amphotericíni B, metótrexati, amínósíðum, organoplatínium, foscarneti, pentamídíni, ciclosporíni, tacrolímusi, acyclovíri og valganciclovíri, einkum á þeim 5 dögum sem clofarabin er gefið (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

Lifrin er mögulegt marklíffæri eiturverkana. Því skal forðast samhliða notkun með lyfjum sem hafa verið tengd eiturverkunum á lifur, ef þess er nokkur kostur (sjá kafla 4.4 og 4.8).

Meðan á meðferð með clofarabini stendur skal fylgjast náið með sjúklingum sem nota lyf sem þekkt er að hafi áhrif á blóðþrýsting eða hjartastarfsemi, (sjá kafla 4.4 og 4.8).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagið

Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Konur á barneignaraldri verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með clofarabini stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur, vegna hættu á eiturverkunum á æxlun af völdum clofarabins (sjá kafla 5.3).

Karlar verða að nota örugga getnaðarvörn til að koma í veg fyrir getnað meðan á meðferð með clofarabini stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar rannsóknarniðurstöður um notkun clofarabins á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi þar með talið vansköpun (sjá kafla 5.3). Ef clofarabin er notað á meðgöngu getur það valdið alvarlegum fæðingargöllum. Því skal ekki nota Evoltra á meðgöngu, einkum á fyrsta þriðjungnum, nema brýna nauðsyn beri til (þ.e. eingöngu ef mögulegur ávinningur fyrir móðurina vegur þyngra en áhættan fyrir fóstrið). Verði kona þunguð meðan á meðferð með clofarabini stendur, skal upplýsa hana um mögulega hættu fyrir fóstrið.

Brjóstagið

Ekki er þekkt hvort clofarabin eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk. Útskilnaður clofarabins í mjólk hefur ekki verið rannsakaður hjá dýrum. Vegna hugsanlegra alvarlegra aukaverkana hjá börnum sem höfð eru á brjósti skal stöðva brjóstagið fyrir, á meðan og innan 2 vikna eftir að meðferð með Evoltra lýkur (sjá kafla 4.3).

Frjósemi

Komið hafa fram skammtaháðar eiturverkanir á æxlunarfæri karlkyns músa, rottna og hunda sem og eiturverkanir á æxlunarfæri kvenkyns músa (sjá kafla 5.3). Vegna þess að áhrif meðferðar með clofarabini á frjósemi manna er ekki þekkt, skal ræða áætlun um barneignir við sjúklinga þar sem við á.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna áhrif clofarabins á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Hins vegar skal benda sjúklingum á að þeir geti fengið aukaverkanir eins og sundl, svima eða yfirlið meðan á meðferð stendur og ráða þeim frá því að aka eða nota vélar við slíkar kringumstæður.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt um öryggi lyfsins

Næstum allir sjúklingarnir (98%) fundu fyrir að minnsta kosti einni aukaverkun sem rannsóknarlæknirinn taldi tengjast clofarabini. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru ógleði (61% sjúklinga), uppköst (59%), dauðkyrningafæð með hita (35%), höfuðverkur (24%), útbrot (21%), niðurgangur (20%), kláði (20%), hiti (19%), handa-fótaheilkenni (palmar-plantar erythrodysaesthesia syndrome) (15%), þreyta (14%), kvíði (12%), slímhúðarbólga (11%) og húðroði (11%). Sextíu og átta sjúklingar (59%) fengu að minnsta kosti eina alvarlega aukaverkun tengda clofarabini. Einn sjúklingur hætti meðferð vegna 4. stigs bilirúbinhækkunar í blóði sem taldist tengjast notkun clofarabins, eftir að hafa fengið 52 mg/m²/sólarhring af clofarabini. Þrír sjúklingar létust af völdum aukaverkana sem rannsóknarlæknir taldi tengjast notkun clofarabins: Einn sjúklingur lést vegna andnaðar, skemmda á lifrarfrumum og háræðaleka (capillary leak syndrome); annar sjúklingur lést af völdum VRE blóðsýkingar (vancomycin-resistant *Enterococcus sepsis*) og fjölliðfærabilunar og annar af völdum blóðsýkingarlosts og fjölliðfærabilunar.

Tafla yfir aukaverkanir

Upplýsingarnar hér á eftir eru byggðar á gögnum úr klínískum rannsóknum þar sem 115 sjúklingar (>1 árs og ≤ 21 árs) með annaðhvort ALL eða brátt kyrningahvítblæði (acute myeloid leukaemia (AML)) fengu að minnsta kosti einn skammt af clofarabini, með ráðlögðum skammti clofarabins, 52 mg/m²/sólarhring x 5.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir líffærum og tíðni (mjög algengar (≥ 1/10); algengar (≥ 1/100 til < 1/10), sjaldgæfar (≥ 1/1.000 til < 1/100); mjög sjaldgæfar (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og koma örsjaldan fyrir (< 1/10.000)) í töflunni hér fyrir neðan. Aukaverkanir sem tilkynnt hefur verið um eftir markaðssetningu koma einnig fram í töflunni í tíðniflokknum „tíðni ekki þekkt“ (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan tíðniflokka eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Hjá sjúklingum með langt gengið ALL eða AML getur sjúkdómsástand þeirra gert erfitt um vik að leggja mat á orsakasamband aukaverkana vegna margvíslegra einkenna sem tengjast undirliggjandi sjúkdómi, framgangi hans og samhliða notkunar margra lyfja.

Aukaverkanir sem taldar eru tengjast clofarabini og greint var frá í tíðni ≥ 1/1.000 (þ.e. hjá > 1/115 sjúklingum) í klínískum rannsóknum og eftir markaðssetningu	
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	<i>Algengar:</i> Blóðsýkingarlost*, blóðsýking, bakteríusýking í blóði, lungnabólga, ristill, áblástur, hvítsveppasýking í munni <i>Tíðni ekki þekkt:</i> Ristilbólga af völdum <i>C. difficile</i>
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)	<i>Algengar:</i> Æxlislýsuheilkenni* (tumour lysis syndrome)
Blóð og eitlar	<i>Mjög algengar:</i> Dauðkyrningafæð með hita <i>Algengar:</i> Dauðkyrningafæð
Ónæmiskerfi	<i>Algengar:</i> Ofnæmi
Efnaskipti og næring	<i>Algengar:</i> Lystarleysi, minnkuð matarlyst, vessaþurrð <i>Tíðni ekki þekkt:</i> blóðnatríumlækkun
Geðræn vandamál	<i>Mjög algengar:</i> Kvíði <i>Algengar:</i> Æsingur, eirðarleysi, breyting á andlegu ástandi
Taugakerfi	<i>Mjög algengar:</i> Höfuðverkur <i>Algengar:</i> Svefnhöfði, úttaugakvilli (peripheral neuropathy), náladofi, sundl, skjálfti
Eyru og völungarhús	<i>Algengar:</i> Heyrnarskerðing
Hjarta	<i>Algengar:</i> Gollurshússvökvi*, hraðtaktur*

Æðar	<i>Mjög algengar:</i> Húðroði* <i>Algengar:</i> Lágþrýstingur*, háræðaleki, margúll
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	<i>Algengar:</i> Andnað, blóðnasir, mæði, hraðöndun, hósti
Meltingarfæri	<i>Mjög algengar:</i> Uppköst, ógleði, niðurgangur <i>Algengar:</i> Blæðing í munni, blæðing úr tannholdi, blóðuppköst, kviðverkir, munnbólga, verkir í efri hluta kviðarhols, verkur í endaþarmi, munnsár <i>Tíðni ekki þekkt:</i> Brisbólga, hækkun amýlasa og lípasa í sermi, garnar- og ristilbólga, ristilbólga með daufkyrningafæð, botnristilbólga
Lifur og gall	<i>Algengar:</i> Blóðbilirubinhækkun, gula, lifrabláæðateppusjúkdómur, hækkun alanin- (ALT)* og aspartat -(AST)* amínótransferasa, lifarbilun <i>Sjaldgæfar:</i> Lifrabólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Mjög algengar:</i> Þreyta, hiti, slímhúðarbólga <i>Algengar:</i> Fjöllíffærabilun, almennt bólguvörðunarkerfi (SIRS)*, sársauki, kuldaheillur, þirringur, bjúgur, bjúgur á útlimum, hitatilfinning, óeðlileg líðan
Húð og undirhúð	<i>Mjög algengar:</i> Handa- fótahækkun, kláði <i>Algengar:</i> Dröfnuörðuútbrot (maculo-papular rash), depilblæðingar, roðapöt, útbrot með kláða, flögnun húðar, útbreidd útbrot, skallir, of mikið af litarefni í húð, útbreitt roðapöt, roðaútbrot, húðþurrkur, ofsviti <i>Tíðni ekki þekkt:</i> Stevens Johnson heilkenni, húðþekjudrepslos
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Algengar:</i> Verkur í útlimum, vöðvaverkur, beinverkur, verkur í brjóstakassa, liðverkur, verkur í hálsi og baki
Nýru og þvaggfæri	<i>Algengar:</i> Blóðmiga* <i>Algengar:</i> Nýrnabilun, bráð nýrnabilun
Rannsóknaniðurstöður	<i>Algengar:</i> Lækkun líkamspýngd
Áverkar og eitranir og fylgikvillar aðgerða	<i>Algengar:</i> Mar

* = sjá hér á eftir.

**Allar aukaverkanir sem komu að minnsta kosti tvisvar fyrir (þ.e. 2 eða fleiri tilvik (1,7%)) eru taldar upp í töflunni.

Lýsing á völdum aukaverkunar

Blóð og eitlar

Algengustu óeðlilegu niðurstöður blóðrannsókna hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með clofarabini voru blóðleysi (83,3%; 95/114); hvítkornafæð (87,7%; 100/114); eitilfrumnafeð (82,3%; 93/113), daufkyrningafæð (63,7%; 72/113) og blóðflagnafæð (80,7%; 92/114). Meirihluti þessara aukaverkana voru af stigi ≥ 3 .

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá langvarandi frumnafeð (blóðflagnafæð, blóðleysi, daufkyrningafæð og hvítkornafæð) og beinmergsbilun. Tilvik með blæðingum hafa komið fram í tengslum við blóðflagnafæð. Greint hefur verið frá blæðingum, þ.á m. í heila, í meltingarvegi og lungnablæðingum og geta þær tengst dauðsföllum (sjá kafla 4.4).

Æðar

Sextíu og fjórir af 115 sjúklingum (55,7%) fengu að minnsta kosti eina aukaverkun tengda æðum. Tuttugu og þrír sjúklingar af 115 fengu æðarkvilla sem töldust tengjast notkun clofarabins, oftast var greint frá roða (13 tilvik; ekki alvarleg) og lágþrýstingi (5 tilvik; en þau voru öll talin vera alvarleg; sjá kafla 4.4). Meirihluti tilvikanna um lágþrýsting kom þó fram hjá sjúklingum sem voru einnig með alvarlegar sýkingar.

Hjarta

Fimmtíu prósent sjúklinga fengu að minnsta kosti eina aukaverkun tengda hjarta. Ellefu tilvik hjá 115 sjúklingum voru talin tengjast notkun clofarabins, ekkert þeirra var alvarlegt. Hraðtaktur (35%) var algengasta aukaverkunin tengd hjarta sem var tilkynnt (sjá kafla 4.4); 6,1% (7/115) af hraðtakti hjá sjúklingum taldist tengjast notkun clofarabins. Greint var frá flestum aukaverkunum í fyrstu 2 meðferðarlotunum.

Greint var frá gollurshússvökva og gollurshússbólgu sem aukaverkun hjá 9% (10/115) sjúklinga. Metið var svo að þrjú þessara tilvika tengdust meðferð með clofarabini: gollurshússvökvi (2 tilvik; þar af 1 alvarlegt) og gollurshússbólga (1 tilvik; ekki alvarlegt). Hjá meirihluta sjúklinganna (8/10) voru gollurshússvökvi og gollurshússbólga talin einkennalaus og að þau hefðu lítil eða engin klínísk áhrif á mat á hjartalínuriti. Hins vegar var gollurshússvökvi klínískt marktækur hjá 2 sjúklingum sem voru að einhverju leyti með tengda blóðflæðistruflun (haemodynamic compromise).

Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra

Fjörtíu og átta prósent sjúklinganna voru með eina eða fleiri sýkingar áður en þeir fengu meðferð með clofarabini. Í heildina fengu 83% sjúklinga að minnsta kosti eina sýkingu eftir meðferð með clofarabini, þar með talið sveppa-, veiru- og bakteríusýkingar (sjá kafla 4.4). Tuttugu og eitt (18,3%) tilvik var talið tengjast clofarabini og af þeim töldust sýking vegna holleggs (1 tilvik), blóðsýking (2 tilvik) og blóðsýkingarlost (2 tilvik; 1 sjúklingur lést (sjá hér að framan)) vera alvarlegar aukaverkanir.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá bakteríu-, sveppa- og veirusýkingum sem geta verið banvænar. Þessar sýkingar geta leitt til sýklasóttarlosts, öndunarbílunar, nýrnabílunar og/eða til bílunar í starfsemi margra líffæra.

Nýru og þvagfæri

Fjörtíu og einn af 115 sjúklingum (35,7%) fengu að minnsta kosti eina aukaverkun tengda nýrum og þvagfærum. Helstu eituráhrif á nýru hjá börnum var hækkað magn kreatíníns. Greint var frá 3. eða 4. stigs hækkun kreatíníns hjá 8% sjúklinga. Lyf með eituráhrif á nýru, æxlissundrun og æxlissundrun með þvagsýrudreyra getur leitt til eiturverkunar á nýru (sjá kafla 4.3 og 4.4). Greint var frá blóðmigu hjá 13% sjúklinga. Fjórar aukaverkanir í nýrum hjá 115 sjúklingum voru taldar tengjast clofarabini en engin þeirra reyndist alvarleg; blóðmiga (3 tilvik) og bráð nýrnabilun (1 tilvik) (sjá kafla 4.3 og 4.4).

Lifur og gall

Lifrin er mögulegt marklíffæri eiturverkana af völdum clofarabins og 25,2% sjúklinga fengu að minnsta kosti eina aukaverkun tengda lifur og galli (sjá kafla 4.3 og 4.4). Sex tilvik voru talin tengjast clofarabini, þar af voru bráð gallblöðrubólga (1 tilvik), gallsteinar (1 tilvik), lifrarfrumuskemmdir (1 tilvik; sjúklingur lést (sjá hér að framan)) og blóðbilirubinhækkun (1 tilvik; sjúklingur hætti meðferð (sjá hér að framan)), talin alvarleg. Tilkynnt var um tvö tilvik (1,7%) lifrabláðateppusjúkdóms (veno-occlusive disease) hjá börnum sem talin voru tengjast rannsóknarlyfinu.

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá stíflandi bláæðasjúkdómi (VOD) hjá börnum og fullorðnum sem hefur leitt til dauðsfalla (sjá kafla 4.4).

Að auki voru 50/113 sjúklingum sem fengu clofarabin með að minnsta kosti verulega (a.m.k. 3 stigs skv. CTC frá NCI í Bandaríkjunum) hækkað ALT, 36/100 með hækkað AST og 15/114 með hækkaða þéttni bilirubins. Meirihluti hækkana á ALT og AST kom fram innan 10 daga frá gjöf clofarabins og náðu aftur ≤ 2 . stigi á innan við 15 dögum. Þar sem gögn um eftirfylgni eru fyrirliggjandi, náði meirihluti hækkana á bilirubini aftur ≤ 2 . stigi á innan við 10 dögum.

Almennt bólgusvörunarheilkenni (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)) eða háráðalekaheilkenni

Greint var frá SIRS, háráðalekaheilkenni (einkenni um cýtókínlosun, t.d. hraðöndun, hraðtaktur, lágrýstingur, lungnabjúgur) sem aukaverkun hjá 5% (6/115) barna (5 ALL, 1 AML) (sjá kafla 4.4). Tilkynnt var um þrettán tilvik æxlislýsuheilkennis, háráðalekaheilkennis eða SIRS; SIRS (2 tilvik;

bæði talin alvarleg), háráðalekaheilkenni (4 tilvik; 3 voru talin alvarleg og tengd) og æxlislýsuheilkenni (7 tilvik; þar af 6 talin tengd og 3 talin alvarleg).

Eftir markaðssetningu lyfsins hefur verið greint frá háráðalekaheilkenni sem tengt hefur verið dauðsföllum (sjá kafla 4.4).

Meltingarfæri

Greint hefur verið frá tilvikum garna- og ristilbólgu, þ.m.t. ristilbólgu með daufkyrningafæð, botnrístilbólgu og ristilbólgu af völdum *C. difficile*, á meðan meðferð með clofarabini stendur. Garna- og ristilbólga getur leitt til dreps, götunar eða sýklasóttar og getur orðið banvæn (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og húðþekjudrepslosi (TEN) og um dauðsföll hjá sjúklingum sem voru í meðferð með clofarabini eða höfðu nýlega fengið slíka meðferð. Einnig hefur verið greint frá fleiri gerðum flagnandi húðsjúkdóma.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Einkenni

Ekki hefur verið greint frá neinu tilviki um ofskömmtnun. Hins vegar eru líkleg einkenni ofskömmtnunar talin vera ógleði, uppköst, niðurgangur og veruleg beinmergsbæling. Stærsti dagsskammtur sem hingað til hefur verið gefinn mönnum er 70 mg/m², 5 daga í röð (2 börn með ALL). Eiturverkanirnar sem komu fram hjá þessum sjúklingum voru uppköst, blóðbilurubinhækkun, hækkun transamínasa og dröfnuörðuútbrot (maculo-papular rash).

Meðferð

Engin sértæk mótefna meðferð er til. Mælt er með því að hætta meðferð strax, viðhafa náð eftirlit og hefja viðeigandi stuðningsmeðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, andmetabólítar, ATC flokkur: L01BB06.

Verkunarháttur

Clofarabin er þúrínkírnisleifa andmetabólíti. Talið er að það hafi þrennskonar æxliseyðandi eiginleika:

- Hindrun á DNA polymerasa α sem leiðir til þess að lenging DNA keðjunnar og/eða DNA nýmyndun/viðgerðir stöðvast.
- Hömlun á ribonucleotidreductasa sem leiðir til minnkunar deoxynucleotíðþrífosfats (dNTP) í frumum.
- Himnurof hvatbera sem leiðir til losunar cytokrom C og annarra proapoptotic þátta sem leiða til stýrðs frumudauða jafnvel hjá eítelfrumum sem ekki eru í skiptingu.

Clofarabin þarf fyrst að berast inn í markfrumurnar með flæði eða virkum flutningi þar sem það verður fyrir fosfórtengingu í ein- og tvífosfataflæði, fyrir tilstilli kínasa innan frumna og að lokum í virku

afleiðuna, clofarabin 5'-þrífosfat. Clofarabin hefur mikla sækni í deoxycytidínkinasa sem er eitt af virkjandi fosfórtengjandi ensímunum og sækni er meiri en sækni náttúrulega hvarfefnisins deoxycytidíns.

Clofarabin hefur að auki meira viðnám gegn niðurbroti af völdum adenosindeaminasa í frumum og það er ekki eins viðkvæmt fyrir fosfórklofnun og önnur virk efni í sama flokki, en sækni clofarabin-þrífosfats í DNA polymerasa α og ribonucleotidreductasa er svipuð eða meiri en sækni deoxyadenosin-þrífosfats.

Lyfhrif

In vitro rannsóknir hafa sýnt fram á að clofarabin hindrar frumuvöxt og hefur frumuskemmandi verkun á ýmsar frumulínur blóðkrabbameina og fastaæxla í hraðri skiptingu. Það var einnig virkt gegn eitilfrumum sem ekki eru í skiptingu (quiescent) og átfrumum (macrophages). Að auki hægði clofarabin á æxlisvexti og olli í sumum tilvikum æxlisminnkun í fjölbreyttum ósamgena æxlis-græðlingum manna og mýsa, sem græddir voru í mýs.

Klínísk verkun og öryggi

Klínísk verkun: Til þess að mögulegt væri að leggja kerfisbundið mat á svörun sjúklinga ákvarðaði óblinduð óháð svörunarmatsnefnd (independent response review panel (IRRP)) eftirfarandi svörunarhlutföll, á grundvelli skilgreininga frá „Children's oncology group“:

CR = Algert sjúkdómshlé (complete remission)	Sjúklingar sem uppfylltu öll eftirtalin skilyrði: - Engin merki um kímfrumur í blóðrás eða utanbeinmergssjúkdóm. - M1 beinmergur ($\leq 5\%$ kímfrumur). - Endurheimt gildi í útæðablóði (blóðflögur $\geq 100 \times 10^9/l$ og ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$).
CRp = Algert sjúkdómshlé án fullkominnar endurheimtar blóðflagna (complete remission in the absence of total platelet recovery)	Sjúklingar sem uppfylla öll skilyrði um CR fyrir utan endurheimt blóðflagnafjölda í útæðablóði $> 100 \times 10^9/l$.
PR = Sjúkdómshlé að hluta (partial remission)	Sjúklingar sem uppfylltu öll eftirtalin skilyrði: - Kímfrumur hverfa algerlega úr blóðrásinni. - M2 beinmergur ($\geq 5\%$ og $\leq 25\%$ kímfrumur) og eðlilegar stofnfrumur. - M1 beinmergur sem ekki uppfyllir skilyrði um CR eða CRp.
OR = Heildarhlutfall sjúkdómshlés (overall remission rate)	$(\text{Fjöldi sjúklinga með CR} + \text{fjöldi sjúklinga með CRp}) \div \text{fjöldi sjúklinga sem uppfylltu skilyrði um og fengu meðferð með clofarabini}$.

Öryggi og verkun clofarabins var metið í I. stigs, opinni rannsókn með skammtaaukningu, án samanburðar, hjá 25 börnum með endurkomið eða þrálátt hvítblæði (17 ALL; 8 AML) þar sem hefðbundin meðferð hafði ekki skilað árangri eða þar sem engin önnur meðferðarúrræði voru til. Upphafsskammtur var $11,25 \text{ mg/m}^2$ /sólarhring sem aukinn var í 15, 30, 40, 52 og 70 mg/m^2 /sólarhring gefið með innrennsli í bláæð í 5 daga á 2 til 6 vikna fresti háð eiturverkunum og svörun. Níu af 17 ALL sjúklingum fengu meðferð með clofarabini 52 mg/m^2 /sólarhring. Af 17 ALL sjúklingunum, fengu 2 algert sjúkdómshlé (12%; CR) og 2 fengu sjúkdómshlé að hluta (12%; PR) eftir mismunandi skammta. Skammtatakmarkandi eiturverkanir í þessari rannsókn voru blóðbilirubinhækkun, hækkun transamínasa og dröfnuörðuútbrot (maculo-papular rash) sem komu fram við 70 mg/m^2 /sólarhring (2 sjúklingar með ALL; sjá kafla 4.9).

Fram fór fjölsetra, II. stigs, opin rannsókn á clofarabini, án samanburðar, til að ákvarða heildarhlutfall sjúkdómshlés (OR) hjá sjúklingum sem höfðu áður fengið umfangsmikla meðferð (≤ 21 árs við fyrstu greiningu) með endurkomið eða þrálátt ALL, skilgreint samkvæmt „French-American-British“

flokkuninni. Stærsti skammtur sem þoldist og var ákvarðaður í I. stigs rannsókninni sem lýst er hér að framan, clofarabin 52 mg/m²/dag, var gefinn með innrennsli í bláæð 5 daga í röð á 2 til 6 vikna fresti. Í töflunni hér á eftir eru teknar saman helstu niðurstöður á verkun í þessari rannsókn.

Sjúklingar með ALL mega ekki hafa uppfyllt skilyrði um að vera tækir í meðferð sem mögulega gefur betri raun og verða að hafa verið í annarri eða síðari endurkomu sjúkdóms og/eða með þrálátan sjúkdóm, þ.e. hafa ekki fengið sjúkdómshlé eftir að minnsta kosti tvær fyrri meðferðir. Áður en sjúklingarnir hófu þátttöku í rannsókninni höfðu 58 af 61 sjúklingi (95%) gengist undir 2 til 4 mismunandi innleiðslumeðferðir (induction regimens) og 18/61 (30%) sjúklinganna höfðu gengist undir að minnsta kosti eina fyrri ígræðslu stofnfrumna blóðmyndandi frumna (haematological stem cell transplant (HSCT)). Miðgildi aldurs sjúklinganna sem fékk meðferð (37 karlar, 24 konur) var 12 ár.

Gjöf clofarabins hafði í för með sér mikla og hraða fækkun hvítblæðisfrumna í útæðum hjá 31 af þeim 33 sjúklingum (94%) sem höfðu mælanlegan heildarfjölda kímfrumna í upphafi. Hjá þeim 12 sjúklingum sem fengu sjúkdómshlé (CR + CRp) var miðgildi lifunar 69,5 vikur þegar hætt var að safna upplýsingum. Svörun kom fram hjá mismunandi ónæmissvipgerðum (immunophenotypes) ALL, þar með talið forstigi B-frumna og T-frumna. Þó svo að ígræðsluhlutfall (transplantation rate) væri ekki endapunktur rannsóknarinnar, fengu 10/61 sjúklingi (16%) HSCT eftir meðferð með clofarabini (3 eftir að hafa náð CR, 2 eftir CRp, 3 eftir PR, IRRP taldi meðferðina hafa misheppnast hjá 1 sjúklingi og samkvæmt IRRP var ekki talið hægt að meta 1 sjúkling). Ekki er hægt að meta hve lengi svörun varði hjá sjúklingum sem fengu HSCT.

Niðurstöður um verkun í undirstöðurannsókninni hjá sjúklingum (≤ 21 árs við fyrstu greiningu) með endurkomu eða þrálátt ALL eftir að minnsta kosti tvær fyrri meðferðir				
Svörunarflokkur	ITT* sjúklingar (n = 61)	Miðgildi sjúkdómshlés (vikur) (95% CI)	Miðgildi tíma að versnun (vikur)** (95% CI)	Miðgildi heildar-lifunar (vikur) (95% CI)
Heildar sjúkdómshlé (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7 til 47,9)	38,2 (15,4 til 56,1)	69,5 (58,6 til -)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1 til -)	56,1 (13,7 til -)	72,4 (66,6 til -)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 til 38,3)	37,0 (9,1 til 42)	53,7 (9,1 til -)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0 til -)	14,4 (7,0 til -)	33,0 (18,1 til -)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 til 47,9)	28,7 (13,7 til 56,1)	66,6 (42,0 til -)
Misheppnuð meðferð	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 til 5,1)	7,6 (6,7 til 12,6)
Ekki metanlegt	10 (16%)	N/A		
Allir sjúklingar	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 til 6,1)	12,9 (7,9 til 18,1)
* ITT = Sjúklingar sem áttu að fá meðferð (intention to treat).				
** Sjúklingar á lífi og í sjúkdómshléi við síðustu eftirfylgni voru metnir á þeim tímapunkti fyrir greininguna.				

Lengd sjúkdómshlés og gögn um lifun hjá sjúklingum sem náðu CR eða CRp			
Besta svörun	Tími að OR (vikur)	Lengd sjúkdómshlés (vikur)	Heildarlifun (vikur)
Sjúklingar sem fengu ekki ígræðslu			
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
Sjúklingar sem fengu ígræðslu í áframhaldandi sjúkdómshléi*			
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+
Sjúklingar sem fengu ígræðslu eftir aðra meðferð eða endurkomu sjúkdóms*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***
* Lengd sjúkdómshlés miðað við tímasetningu ígræðslu			
** Sjúklingur fékk ígræðslu í kjölfar annarar meðferðar			
*** Sjúklingur fékk ígræðslu í kjölfar endurkomu sjúkdóms			

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“. Þetta þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahlvörf

Frásög og dreifing

Lyfjahlvörf clofarabins voru rannsökuð hjá 40 sjúklingum á aldrinum 2 til 19 ára með endurkomið eða þrálátt ALL eða AML. Sjúklingarnir tóku þátt í einni I. stigs (n = 12) eða tveimur II. stigs (n = 14/n = 14) rannsóknum á öryggi og verkun og fengu endurtekna skammta af clofarabini með innrennsli í bláæð (sjá kafla 5.1).

Lyfjahlvörf hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 19 ára með endurkomið eða þrálátt ALL eða AML eftir gjöf endurtekinna skammta clofarabins með innrennsli í bláæð.		
Gildi	Áætluð gildi á grundvelli greiningar sem ekki byggist á hólfum (n = 14/ n = 14)	Áætluð gildi á grundvelli annarra greininga
Dreifing:		
Dreifingarrúmmál (við jafnvægi)	172 l/m ²	
Próteinbinding í plasma		47,1%
Albumin í sermi		27,0%
Brotthvarf:		
β helmingunartími clofarabins	5,2 klst.	
Helmingunartími clofarabin þrífosfats		> 24 klst.
Almenn (systemic) úthreinsun	28,8 l/klst./m ²	
Úthreinsun um nýru	10,8 l/klst./m ²	
Skammtur sem skilst út í þvagi	57%	

Fjölbreytugreining (multivariate analysis) sýndi að lyfjahvörf clofarabins eru háð líkamsþyngd og enda þótt staðfest væri að fjöldi hvítra blóðkorna hefði áhrif á lyfjahvörf clofarabins, þá virtist ekki nóg að ákvarða skammta fyrir hvern sjúkling á grundvelli fjölda hvítra blóðkorna hjá sjúklingnum. Clofarabin 52 mg/m² gefin með innrennsli í bláæð gefa jafnmikla útsetningu (exposure) yfir stórt þyngdarbil. Hins vegar er C_{max} í öfugu hlutfalli við líkamsþyngd sjúklingsins og því geta lítil börn verið með stærra C_{max} í lok innrennslis en dæmigert 40 kg barn sem fær sama skammt af clofarabini á hvern m². Samkvæmt þessu ætti að íhuga lengri innrennslistíma hjá börnum sem eru léttari en 20 kg (sjá kafla 4.2).

Umbrot og brotthvarf

Brotthvarf clofarabins á sér stað bæði með útskilnaði um nýru og með öðrum útskilnaði. Eftir 24 klst. hafa um 60% af skammtinum skilist út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsunarhraði clofarabins virðist vera mun meiri en gauksíunarhraði sem bendir til þess að brotthvarf um nýru eigi sér stað bæði með síun og pípluseytingu. Vegna þess að clofarabin umbrotnar ekki svo greinanlegt sé fyrir tilstilli cytokrom P450 (CYP) ensímkerfisins, eru brotthvarfsleiðir, aðrar en um nýru, þó ekki enn þekktar.

Hvorki sást neinn greinilegur munur á lyfjahvörfum sjúklinga með ALL og sjúklinga með AML né heldur á lyfjahvörfum karla og kvenna.

Ekki hafa fundist nein tengsl milli útsetningar fyrir clofarabini eða clofarabinprífosfati og annaðhvort verkunar eða eiturverkana hjá þessu þýði.

Sérstakir sjúklingahópar

Fullorðnir (> 21 og < 65 ára)

Enn liggja ekki fyrir nægar upplýsingar til að ákvarða öryggi og verkun clofarabins hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar voru lyfjahvörf clofarabins hjá fullorðnum sjúklingum með endurkomið eða þrálátt AML, eftir gjöf eins 40 mg/m² skammts af clofarabini með innrennsli í bláæð á einni klst., sambærileg við þau sem lýst er hér áður hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 19 ára með endurkomið eða þrálátt ALL eða AML sem fengu 52 mg/m² af clofarabini með innrennsli í bláæð í 2 klst. 5 daga í röð.

Aldraðir (≥ 65 ára)

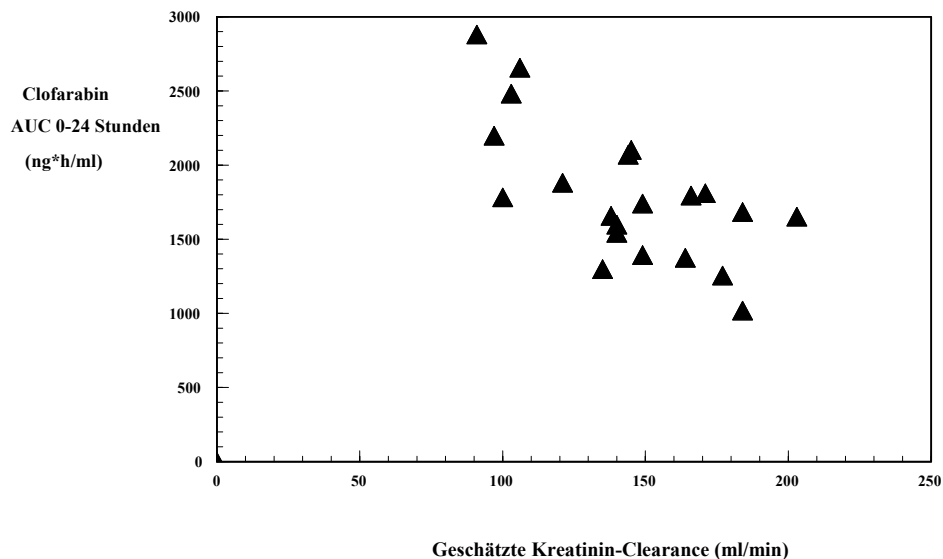
Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að unnt sé að ákvarða öryggi og verkun clofarabins hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahvörf clofarabins hjá börnum með skerta úthreinsun kreatíníns eru takmarkaðar. Hins vegar benda upplýsingarnar þó til hugsanlegrar uppsöfnunar clofarabins hjá þessum sjúklingum (sjá mynd hér á eftir).

Þýðisupplýsingar um lyfjahvörf hjá fullorðnum og börnum benda til þess að sjúklingar með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfsemi í jafnvægi (stable) (kreatínínúthreinsun 30 – < 60 ml/mín), sem fá 50% minni skammt, nái svipaðri útsetningu fyrir clofarabini og þeir sem eru með eðlilega nýrnastarfsemi og fá hefðbundinn skammt.

AUC_{0-24 klst.} fyrir clofarabin og áætluð upphafsgildi úthreinsunar kreatínins hjá sjúklingum á aldrinum 2 til 19 ára, með endurkomið eða þrálátt ALL eða AML (n = 11 / n = 12) eftir gjöf endurtekinna skammta af clofarabini með innrennsli í bláæð (úthreinsun kreatínins metin samkvæmt reiknireglu Schwartz)



Skert lifrarstarfsemi

Engin reynsla er af notkun lyfsins handa sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sermisþéttni bilirubins > 1,5 x ULN ásamt AST og ALT > 5 x ULN) og lifrin er mögulegt marklíffæri hvað varðar eiturverkanir (sjá kafla 4.3 og 4.4).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Eiturefnafræðirannsóknir á clofarabini í músum, rottum og hundum sýndu að vefir í hraðri skiptingu eru helstu marklíffæri eiturverkana.

Í rottum komu fram áhrif á hjarta og voru þau í samræmi við hjartavöðvakvilla og áttu þátt í einkennum hjartabilunar eftir endurteknar meðferðarlotur. Tíðni þessara eiturverkana var bæði háð skammti clofarabins og tímalengd meðferðar. Greint var frá þeim við útsetningu (C_{max}) sem var um það bil 7 til 13 falt (eftir 3 eða fleiri meðferðarlotur) eða 16 til 35 falt (eftir eina eða fleiri meðferðarlotur) meiri en klínísk útsetning. Lágmarks áhrif sem koma fram við minni skammta benda til þess að til sé þröskuldur fyrir eiturverkanir á hjarta og vera má að ólínuleg lyfjahvörf í plasma hjá rottum skipti máli fyrir sýnileg áhrif. Hugsanleg áhætta hjá mönnum er óþekkt.

Greint var frá gauklanýrnakvilla (glomerulonephropathy) hjá rottum eftir 3 til 5 falt meiri útsetningu en klínískt AUC eftir 6 meðferðarlotur með clofarabini. Þetta lýsti sér sem minniháttar þykknun á grunnhimnu gaukla (glomerular basement membrane) með einungis óverulegum skemmdum á píplum og tengdist ekki breytingum á samsetningu sermis.

Eftir langtímanotkun clofarabins komu fram áhrif á lifur hjá rottum. Þau sýna líklega samanlegðaráhrif niðurbrotsbreytinga og uppbyggibreytinga af völdum meðferðarlotanna og voru ekki tengd breytingum á samsetningu sermis. Vefjafræðilegar vísbendingar um áhrif á lifur sáust hjá hundum eftir bráða gjöf stórra skammta, en þær tengdust ekki heldur breytingum á samsetningu sermis.

Skammtaháðar eiturverkanir á æxlunarfæri karla komu fram í músum, rottum og hundum. Þær eru meðal annars hrönnun á þekjuvef beggja sáðpípla með varðveislu frjóvísa og visnun millifrumna í rottum við mjög mikla útsetningu (150 mg/m²/sólárhring), og hrönnun frumna í eistalyppum og þekjuvef sáðpípla í hundum við klínískt marktæka útsetningu (clofarabin ≥ 7,5 mg/m²/sólárhring).

Síðframkomin visnun eða hrörnun eggjastokka og frumudauði í legslímhúð kom fram hjá kvenkyns músum við eina skammtinn sem notaður var, þ.e. clofarabin 225 mg/m²/sóláhring.

Clofarabin olli vansköpun hjá rottum og kaninum. Greint var frá auknu fósturvísistapi eftir hreiðrun, skertri fósturþyngd og færri afkvæmum í goti, ásamt fleiri vansköpunum (ofvöxtur ytri mjúkvelfja) og breytingum á beinabyggingu (þar með talið hægari beinmyndun) hjá rottum sem fengu skammta sem gáfu 2-3 falda klíniska útsetningu (54 mg/m²/sóláhring) og hjá kaninum sem fengu 12 mg/m²/sóláhring af clofarabini. (Engar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu hjá kaninum). Talið var að þröskuldur fyrir eiturvekanir á þroska væri 6 mg/m²/sóláhring hjá rottum og 1,2 mg/m²/sóláhring hjá kaninum. Mörk þess að engar eiturvekanir á móður komi fram voru 18 mg/m²/sóláhring hjá rottum og yfir 12 mg/m²/sóláhring hjá kaninum. Engar frjósemisrannsóknir hafa verið framkvæmdar.

Rannsóknir á eiturvekunum á erfðæfni sýndu fram á að clofarabin olli ekki stökkbreytingum í prófun á bakstökkbreytingum í bakteríum, en það hafði í för með sér litningaskemmdir í óvirkjaðri rannsókn á litningagöllum í eggjastokkafrumum kínaþamstra og í *in vivo* örkJarnarannsóknum á rottum.

Engar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum hafa farið fram.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Natríumklóríð
Vatn fyrir stungulyf

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Þynnta innrennslisþykknið er efna- og eðlisfræðilega stöðugt í 3 daga við 2°C til 8°C og við stofuhita (upp að 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax ber sá sem stjórnar meðferðinni ábyrgð á geymslutíma og geymsluaðstæðum fyrir notkun og ætti sá tími almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem eru undir eftirliti.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með gúmmítappa úr brómóbútýli, smelluloki úr pólýprópýleni og innsigli úr áli. Hettuglösin innihalda 20 ml af innrennslisþykkni, lausn og þeim er pakkað í öskju. Hver askja inniheldur 1, 3, 4, 10 eða 20 hettuglös.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir notkun

Evoltra 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn verður að þynna fyrir notkun. Sía þarf lyfið um sæfða 0,2 míkrometra sprautusíu og þynna það síðan í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn til notkunar í bláæð, til að fá heildarrúmmál í samræmi við dæmin í töflunni hér á eftir. Endanlegt þynningarrúmmál getur þó verið mismunandi, háð klínísku ástandi sjúklingsins og þeirri varfærni sem lækningin telur rétt að viðhafa. (Ef ekki er mögulegt að nota 0,2 míkrometra sprautusíu, skal forsía innrennslisþykknið með 5 míkrometra síu, þynna það og gefa það síðan um 0,22 míkrometra síu í innrennslislögninni).

Dæmi um þynningaráætlun byggð á ráðlögðum skammti sem er 52 mg/m²/sólarhring af clofarabini		
Líkamsyfirborð (m²)	Innrennslisþykkni (ml)*	Heildarrúmmál eftir þynningu
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 til 2,40	75,4 til 124,8	150 ml
2,41 til 2,50	125,3 til 130,0	200 ml
*Hver ml af innrennslisþykkni inniheldur clofarabin 1 mg. Hvert 20 ml hettuglas inniheldur clofarabin 20 mg. Fyrir sjúkling með líkamsyfirborð ≤ 0,38 m ² , þarf því aðeins hluta af innihaldi úr einu hettuglasi til að fá ráðlagðan dagsskammt af clofarabini. Fyrir sjúklinga með líkamsyfirborð > 0,38 m ² , þarf innihald úr 1 til 7 hettuglösum til að fá ráðlagðan dagsskammt af clofarabini.		

Þynnt innrennslisþykknið á að vera tær, litlaus lausn. Áður en lausnin er gefin þarf að skoða vel hvort einhverjar agnir séu sjáanlegar eða hvort hún sé mislit.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Fylgja skal leiðbeiningum um viðeigandi meðhöndlun á æxlishefjandi lyfjum. Frumuskemmandi lyf skal meðhöndla með varúð.

Við meðhöndlun á Evoltra er mælt með notkun einnota hanska og hlífðarfatnaðar. Komist lyfið í snertingu við augu, húð eða slímhúð, skal strax skola vel með miklu vatni.

Þungaðar konur mega ekki meðhöndla Evoltra.

Förgun

Evoltra er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/334/001 3 hettuglös
EU/1/06/334/002 4 hettuglös
EU/1/06/334/003 10 hettuglös
EU/1/06/334/004 20 hettuglös
EU/1/06/334/005 1 hettuglas

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. maí 2006
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 14. janúar 2016

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.lyfjastofnun.is/>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT
FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS SEM GEFIÐ HEFUR VERIÐ ÚT SAMKVÆMT FERLI UM UN DANTEKNINGARTILVIK

Þetta lyf hefur verið samþykkt samkvæmt ferli um undantekningartilvik og í samræmi við grein 14(8) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi framkvæma eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka

Lýsing	Tímamörk
Markaðsleyfishafi skal árlega leggja fram uppfærslur á öllum nýjum upplýsingum varðandi verkun og öryggi lyfsins hjá börnum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem hafa fengið bakslag eða þegar sjúkdómur er erfiður eftir að hafa fengið að	Árlega, samtímis því að Samantektir

minnsta kosti tvær fyrri meðferðaráætlanir og þegar ekki er búist við að annar meðferðarkostur leiði til viðvarandi svörunar.	um öryggi lyfsins eru lagðar fram
---	-----------------------------------

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**YTRI ASKJA****1. HEITI LYFS**

Evoltra 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
clofarabin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert 20 ml hettuglas inniheldur clofarabin 20 mg

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: Natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf. Inniheldur mikið natríum.
Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
20 mg/20 ml

1 hettuglas
3 hettuglös
4 hettuglös
10 hettuglös
20 hettuglös

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð.

Síist og þynnist fyrir notkun.
Til notkunar í eitt skipti.

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumuskemmandi

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Sanofi B.V.
 Paasheuvelweg 25
 1105 BP Amsterdam
 Holland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/06/334/001 3 hettuglös
 EU/1/06/334/002 4 hettuglös
 EU/1/06/334/003 10 hettuglös
 EU/1/06/334/004 20 hettuglös
 EU/1/06/334/005 1 hettuglas

13. LOTUNÚMER

Lot:

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR****16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC:
SN:
NN:

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**MERKIMÍÐI HETTUGLASS****1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Evoltra 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn
clofarabin
Til notkunar í bláæð

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP:

4. LOTUNÚMER

Lot:

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

20 mg/20 ml

6. ANNAD

Sanofi B.V.

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Evoltra 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn. Clofarabin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Evoltra og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Evoltra
3. Hvernig nota á Evoltra
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Evoltra
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Evoltra og við hverju það er notað

Evoltra inniheldur virka efnið clofarabin. Clofarabin tilheyrir flokki lyfja sem kallast krabbameinslyf. Verkun þess felst í að hindra fjölgun á afbrigðilegum hvítum blóðkornum og drepa þau að lokum. Verkun þess er mest á frumur í örri skiptingu, eins og krabbameinsfrumur.

Evoltra er notað til meðferðar hjá börnum (≥ 1 árs), unglingum og ungu fólki að 21 árs með *brátt eitilfrumuhvítblæði* (ALL), þegar fyrri meðferðir hafa ekki skilað árangri eða eru hættar að skila árangri. Brátt eitilfrumuhvítblæði stafar af óeðlilegri fjölgun sumra tegunda hvíta blóðkorna.

2. Áður en byrjað er að nota Evoltra

Ekki má nota Evoltra

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir clofarabini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur barn á brjósti (vinsamlega lesið kaflann „Meðganga og brjóstagjöf“ hér á eftir);
- ef þú ert með alvarlegan nýrna- eða lifrarsjúkdóm.

Segið læknum frá því ef eitthvert þessara atriða á við um þig. Ef þú ert foreldri barns sem er í meðferð með Evoltra, látið lækinn þá vita ef eitthvert þeirra á við um barnið.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Segið læknum frá því ef eitthvert þessara atriða á við þig. Ekki er víst að Evoltra henti þér:

- ef þú hefur fengið veruleg viðbrögð eftir fyrri notkun lyfsins;
- ef þú ert með nýrnasjúkdóm eða hefur verið með nýrnasjúkdóm;
- ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða hefur verið með lifrarsjúkdóm;
- ef þú ert með hjartasjúkdóm eða hefur verið með hjartasjúkdóm.

Segið læknum eða þeim sem annast um þig tafarlaust frá því ef þú finnur fyrir einhverju af eftirtöldu því vera má að stöðva þurfi meðferð:

- ef þú færð hita - því clofarabin fækkar blóðkornunum sem myndast í beinmergnum og því ert þú í aukinni hættu á að fá sýkingar;
- ef þú finnur fyrir öndunarerfiðleikum, hraðri öndun eða mæði;
- ef þú finnur fyrir breytingum á hjartsláttartíðninni;
- ef þú finnur fyrir sundli (svima) eða ef það líður yfir þig - þetta geta verið einkenni um lágan blóðþrýsting;
- ef þér er óglatt eða færð niðurgang (lausar hægðir);
- ef þvagið er dekkra en venjulega - mikilvægt er að drekka mikið af vatni til að koma í veg fyrir ofþornun;
- ef þú færð útbrot með blöðrum eða sár í munni;
- ef þú missir matarlyst, verður óglatt, kastar upp, færð niðurgang, dökkliða þvag eða ljósar hægðir, magaverki, gulu (gulnun húðar og augna) eða ef þér líður almennt illa. Þetta gætu verið einkenni lifrabólgu eða lifrarskemmda (lifrabilunar);
- ef þú skilar litlu eða engu þvagi, upplifir deyfð, flökurleika, uppköst, andþyngsli, lystarleysi og/ eða þröttleysi (geta verið merki um bráða nýrnabilun / nýrnabilun).

Ef þú ert foreldri barns sem er í meðferð með Evoltra, látið þá lækinn vita ef eitthvað af framantöldu á við um barnið.

Meðan á meðferð með Evoltra stendur, mun lækinn reglulega gera blóðrannsóknir og aðrar rannsóknir til að fylgjast með heilsu þinni. Vegna þess hvernig lyfið verkar hefur það áhrif á blóðið og önnur líffæri.

Ræðið við lækinn um getnaðarvarnir. Ungir karlar og konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í kjölfar hennar. Sjá kaflann „Meðganga og brjóstagið“ hér á eftir. Evoltra getur haft skaðleg áhrif á æxlunarferi bæði karla og kvenna. Biðjið lækinn um að útskýra hvað hægt sé að gera til að verja þig eða gera þér kleift að eignast fjölskyldu.

Notkun annarra lyfja samhliða Evoltra

Látið lækinn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, þ.m.t.:

- lyf við hjartasjúkdómi;
- einhver lyf sem hafa áhrif á blóðþrýsting;
- lyf sem hafa áhrif á lifur eða nýru;
- einhver önnur lyf, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Meðganga og brjóstagið

Þungaðar konur eiga ekki að nota clofarabin nema brýna nauðsyn beri til.

Konur sem geta orðið þungaðar: Nota verður öruggar getnaðarvarnir meðan á meðferð með clofarabini stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur. Clofarabin getur valdið fósturskaða ef það er notað á meðgöngu. Ef þú ert þunguð eða verður þunguð meðan á meðferð með clofarabini stendur, **skal tafarlaust leita ráða hjá lækni.**

Karlar þurfa einnig að nota öruggar getnaðarvarnir og fá ráðleggingu til að koma í veg fyrir getnað meðan á meðferð með clofarabini stendur og í 3 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Ef þú hefur barn á brjósti, verður þú að hætta brjóstagið áður en meðferðin hefst og ekki má gefa brjóst meðan á meðferð stendur og innan 2 vikna eftir að meðferð lýkur.

Akstur og notkun véla

Akið hvorki né stjórnid tækjum og vélum ef þú finnur fyrir sundli, svima eða yfirliði.

Evoltra inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 72 mg af natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverju hettuglasi. Þetta jafngildir 3,6 % af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu skv. ráðleggingum hjá fullorðnum. Þeir sem þurfa 5 eða

fleiri hettuglös á sólarhring í meðferðarlotu til lengri tíma eiga að ráðfæra sig við lækinn eða lyfjafræðing, sérstaklega ef þeim hefur verið ráðlagt að fylgja saltskurtu (natríumskurtu) mataræði.

3. Hvernig nota á Evoltra

Þar til bær lækinn með reynslu af meðferð við hvítblæði hefur tekið ákvörðun um meðferðina.

Læknirinn mun ákvarða skammt sem hentar þér, háð hæð þinni, þyngd og líðan. Áður en þér er gefið Evoltra, er það þynnt í natríumklóríðlausn (salt og vatn). Látið lækinn vita ef þú ert á natríumsnauðu mataræði, því það getur haft áhrif á hvernig lyfið er gefið.

Læknirinn mun gefa þér Evoltra einu sinni á dag, 5 daga í röð. Það er gefið með innrennsli gegnum langa granna slöngu sem liggur inn í bláæð (dreypi), eða í lítið lyfjatæki sem komið er fyrir undir húð (lyfjabrunn) ef þú (eða barnið) ert með slíkan búnað. Innrennslið tekur 2 klukkustundir. Ef þú (eða barnið þitt) er léttara en 20 kg má vera að innrennslistíminn sé lengri.

Læknirinn mun fylgjast með heilsu þinni og getur breytt skammtinum háð því hvernig þú bregst við meðferðinni. Mikilvægt er að drekka mikið af vatni til að koma í veg fyrir ofþornun.

Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um

Ef þú telur að þér hafi verið gefinn of stór skammtur skaltu láta lækinn tafarlaust vita.

Ef gleymist að nota Evoltra

Læknirinn lætur þig vita hvenær þú þarft að fá lyfið. Ef þú telur þig hafa misst úr skammt, skaltu láta lækinn tafarlaust vita.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- kvíði, höfuðverkur, hiti, þreyta;
- ógleði og uppköst, niðurgangur (lausar hægðir);
- roði, kláði og bólgin húð, bólga í slímhúðum eins og í munni og á öðrum stöðum;
- aukin tíðni sýkinga því Evoltra getur valdið fækkun á ákveðnum blóðkornum í líkamanum;
- húðútbrot sem fylgt getur kláði, roði, aum eða flagnandi húð þar með talið á lófum og iljum eða litlir rauðleirir eða fjólubláir blettir undir húðinni.

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 sjúklingum):

- sýkingar í blóði, lungnabólga, ristill, sýking í ígræði, sýkingar í munni eins og þruska og áblástur;
- breytingar á samsetningu blóðsins, breytingar á hvítum blóðkornum;
- ofnæmi;
- þorsti og dekkra og minna þvag en venjulega, minni eða engin matarlyst, þyngdartap;
- æsingur, pirringur, eirðarleysi;
- dofi eða máttleysi í hand- og fótleggjum, dofi í húð, syfja, sundl, skjálfti;
- heyrnarskerðing;
- vökvasöfnun umhverfis hjartað, hraður hjartsláttur;
- lágur blóðþrýstingur, gúll vegna mikils mars;
- leki úr háræðum, hröð öndun, blóðnasir, öndunarerfiðleikar, mæði, hósti;
- blóðug uppköst, magaverkur, verkur í sitjanda;
- blæðing í höfði, maga, þörmum og lungum, í munni eða gómum, sár í munni, bólga í munnslímhúð;

- gulnun húðar og augna (einnig kallað gula), eða önnur lifrarvandamál;
- marblettir, hárlos, breytingar á húðlit, aukin svitamyndun, húðþurrkur, eða önnur húðvandamál;
- verkur í brjóstakassavegg eða beinum, verkur í hálsi eða baki, verkur í útlimum, vöðvum eða liðum;
- blóð í þvagi;
- líffærabilun, sársauki, aukin vöðvaspenna, vökvasöfnun og þroti í sumum líkamshlutum þar með talið hand- og fótleggjum, breytingar á geðrænu ástandi, hita- eða kuldatilfinning eða óeðlileg tilfinning;
- clofarabin getur haft áhrif á magn ákveðinna efna í blóðinu. Læknirinn mun reglulega gera blóðrannsóknir til að kanna hvort líkaminn starfar eðlilega;
- lifrarskemmdir (lifrabilun).
- lítið eða ekkert þvag, deyfð, flökurleiki, uppköst, andþyngslí, lystarleysi og/eða þróttleysi (geta verið merki um bráða nýrnabilun eða nýrnabilun).

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 sjúklingum):

- lifrabólga.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Evoltra

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiðanum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Má ekki frjósa.

Þegar búið er að blanda lyfið og þynna það skal nota Evoltra strax, eða innan 24 klst. ef það er geymt í kæli (við 2°C til 8°C).

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Evoltra inniheldur

Virka innihaldsefnið er clofarabin. Hver ml inniheldur clofarabin 1 mg. Hvert 20 ml hettuglas inniheldur 20 mg af clofarabini.

Önnur innihaldsefni eru natríumklóríð og vatn fyrir stungulyf.

Lýsing á útliti Evoltra og pakkingastærðir

Evoltra er innrennislíþykki, lausn. Það er tær, sem næst litlaus lausn sem er blönduð og þynnt fyrir notkun. Lyfið er í 20 ml hettuglösum. Hettuglösin innihalda clofarabin 20 mg og er pakkað í öskju. Hver askja inniheldur 1, 3, 4, 10 eða 20 hettuglös, en ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

Markaðsleyfishafi

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er frekari upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien/

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел: +359 (0) 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Nederland

Sanofi B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Österreich

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

España

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

Polska

Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

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

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi skv. ferli um „undantekningartilvik“.

Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um lyfið. Lyfjastofnun Evrópu endurskoðar árlega allar nýjar upplýsingar um lyfið og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu/> og á vef Lyfjastofnunar <https://www.lyfjastofnun.is/>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Sérstakar varúðarreglur vegna lyfjagjafar

Evoltra 1 mg/ml innrennslisþykknir, lausn verður að þynna fyrir notkun. Sía þarf lyfið um sæfða 0,2 míkrometra sprautusíu og þynna það síðan í 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríð innrennslislausn til notkunar í bláæð, til að fá heildarrúmmál í samræmi við dæmin í töflunni hér á eftir. Endanlegt þynningarrúmmál getur þó verið mismunandi, háð klínísku ástandi sjúklingsins og þeirri varfærni sem lækinnirinn telur rétt að viðhafa. (Ef ekki er mögulegt að nota 0,2 míkrometra sprautusíu, skal forsía innrennslisþykknir með 5 míkrometra síu, þynna það og gefa það síðan um 0,22 míkrometra síu í innrennslislögninni).

Dæmi um þynningaráætlun byggð á ráðlögðum skammti sem er 52 mg/m²/sólarhring af clofarabini		
Líkamsyfirborð (m²)	Innrennsliþykki (ml)*	Heildarrúmmál eftir þynningu
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 til 2,40	75,4 til 124,8	150 ml
2,41 til 2,50	125,3 til 130,0	200 ml
*Hver ml af innrennsliþykki inniheldur clofarabin 1 mg. Hvert 20 ml hettuglas inniheldur clofarabin 20 mg. Fyrir sjúkling með líkamsyfirborð ≤ 0,38 m ² , þarf því aðeins hluta af innihaldi úr einu hettuglasi til að fá ráðlagðan dagsskammt af clofarabini. Fyrir sjúklinga með líkamsyfirborð > 0,38 m ² , þarf innihald úr 1 til 7 hettuglösum til að fá ráðlagðan dagsskammt af clofarabini.		

Þynnt innrennsliþykkið á að vera tær, litlaus lausn. Áður en lausnin er gefin þarf að skoða vel hvort einhverjar agnir séu sjáanlegar eða hvort hún sé mislit.

Þynnt innrennsliþykkið er efna- og eðlisfræðilega stöðugt í 3 daga við 2°C til 8°C og við stofuhita (allt að 25°C). Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax ber sá sem stjórnar meðferðinni ábyrgð á geymslutíma og geymsluaðstæðum fyrir notkun og ætti sá tími almennt ekki að vera lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem eru undir eftirliti. Má ekki frjósa.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

Fylgja skal leiðbeiningum um viðeigandi meðhöndlun á æxlishefjandi lyfjum. Frumuskemmandi lyf skal meðhöndla með varúð.

Ráðlagt er að nota einnota hanska og hlífðarbúnað við meðhöndlun Evoltra. Ef lyfið kemst í snertingu við augu, húð eða slímhimnur skal skola tafarlaust með miklu magni af vatni. Þungaðar konur mega ekki meðhöndla Evoltra.

Förgun

Evoltra er eingöngu einnota. Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.