

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Ivozall 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 70,77 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Innrennslisþykkni, lausn (sæft þykkni).

Tær, nánast litlaus lausn með sýrustig 4,5 til 7,5 og osmósupættni 270 til 310 mOsm/l, laus við sjáanlegar agnir.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Meðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði (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 meðferðarúræði 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 nú 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 meðferðarlotu. Meðferðarloturnar skulu endurteknar á 2 til 6 vikna fresti (talið frá fyrsta degi fyrri meðferðarlotu), 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 lækningin, 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 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 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 vanstarfsemi nýrna (sjá kafla 4.3) og það skal notað með varúð handa sjúklingum með vægt til í meðallagi mikla vanstarfsemi nýrna (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með í meðallagi mikið skerta nýrnastarfssemi (kreatínínúthreinsun $30 - < 60 \text{ ml/min}$) 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 (ASAT) og alaninaminotransferasi (ALAT) $> 5 \times \text{ULN}$) og lifrin er mögulegt marklíffæri hvað varðar eiturverkanir. Því má ekki nota clofarabin handa sjúklingum með alvarlega 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).

Aðferð við lyfjagjöf

Ivozall er til notkunar í bláæð. Ráðlagðan skammt skal gefa með innrennsli í bláæð þótt hann hafi í klínískum rannsóknum verið gefinn um miðlægan bláæðarlegg.

Hvorki má blanda Ivozall saman við önnur lyf, né gefa það samhliða öðrum lyfjum í sama bláæðarlegg (sjá kafla 6.2). Sjá leiðbeiningar um síun og þynningu lyfsins fyrir gjöf (sjá kafla 6.6).

4.3 Frábendingar

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

Veruleg vanstarfsemi nýrna eða verulega skert lifrarstarfsemi.

Brjóstagjöf (sjá kafla 4.6).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ivozall er öflugt æxlishefjandi lyf sem haft getur marktækar aukaverkanir á blóðmynd og aðrar aukaverkanir en 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, oftast hjá sjúklingum sem fá frumnafæð (cytopenia).
- Nýrna- og lifrarstarfsemi fyrir meðferð, meðan meðferð stendur og eftir að meðferð lýkur. Hætta skal notkun clofarabins tafarlaust komi fram umtalsverð hækkun kreatíníns, lifrarensíma og/eða bilirubins.
- Öndun, blóðþrýstingur, vökvafjafnvægi 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 alvarlegar tækifærissýkingar, þ.m.t. alvarlega blóðsýkingu sem hugsanlega getur verið lífshættuleg. Fylgjast skal með hvort sjúklingar fái 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 oftast 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 einkenna um garnar- og ristilbólgu.

Húð og undirhúð

Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og eitrunardreplos húðþekju (TEN), þar með talin 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 einkenni um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome) og losun cytokína (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 líffærastarfsemi er orðin eins og hún var í upphafi meðferðar.

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

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 vanstarfsemi nýrna (skilgreint í klínískum rannsóknum sem sermispéttni kreatínins $\geq 2 \times$ 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 væga til í meðallagi mikla vanstarfsemi nýrna (sjá kafla 4.2 varðandi skammtaaðlögun). Öryggi clofarabins hjá sjúklingum með verulega vanstarfsemi nýrna eða hjá sjúklingum á skilunarmeðferð hefur ekki verið staðfest (sjá kafla 4.3). Forðast skal samhliða notkun með lyfjum sem hafa verið tengd eiturvekunum á nýru og lyfjum sem um gildir að brotthvarf þeirra verður með þípluseytingu, t.d. bólgueyðandi gigtarlyfjum (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 eiturvekun 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 eiturvekana á nýru og hætta meðferð með clofarabini ef þörf krefur.

Komið hefur fram að tíðni og alvarleiki aukaverkana hefur aukist, sérstaklega sýkinga, mergbælingar (daufkyrningafæð), eiturvekunar 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 eiturvekanir. 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 eiturvekunum á lifur (sjá kafla 4.5 og 4.8).

Ef sjúklingur fær eiturvekanir í blóði af 4. stigs daufkýrningarfæð ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) sem stendur yfir í ≥ 4 vikur, þá ætti að minnka skammtinn um 25% í næstu meðferðarlotu.

Um alla sjúklinga gildir að fá þeir alvarlega eiturvekun sem varðar ekki blóðmyndun (3. stigs eiturvekun skv. CTC frá NCI í Bandaríkjunum) í þriðja skipti, alvarlega eiturvekun sem ekki gengur til baka innan 14 daga (að undanskilinni ógleði og uppköstum) eða lífshættulega eiturvekun eða eiturvekun er veldur fötlun en sem veldur ekki sýkingu eða varðar ekki blóðmynd (4. stigs eiturvekun 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 bláæðþrengingasjúkdóms (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 eitúráhrif á lifur af völdum bláæðþrengingasjúkdóms 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 eitúráhrifum á lifur í samsettri I/II fasa rannsókn á clofarabini í börnum sem þjáast af endurkomnu eða þrálátu bráðahvítblæði.

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

Hjálparefni með þekkta verkun

Í hverju hettuglasi af Ivozall eru $70,77 \text{ mg}$ af natríum. Það jafngildir $3,08 \text{ mmólum}$ (eða $70,77 \text{ mg}$) af natríum sem jafngildir $3,53\%$ af daglegri hámarksinntöku natríums sem er 2 g fyrir fullorðna skv. ráðleggingum Alþjóðaheilbrigðismálastofnunarinnar (WHO), og þetta skal haft í huga hvað varðar sjúklinga á natríumsnauðu fæði.

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 rannsóknarstofupróf.

Clofarabin umbrotnar 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 nokkru af 5 helstu CYP-ísóensíma manna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) né örv 2 af þessum ísóensímum (1A2 og 3A4) við þá plasmabéttu sem næst eftir $52 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ 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 eiturvekunum á nýru og lyfjum sem um gildir að brotthvarf þeirra verður með pípluseytingu, t.d. bólgueyðandi gigtarlyfjum (NSAID), amphotericíni B, metótrexati, amínósíðum, organoplatínú, 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 markliffæri 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 brjóstagjöf

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 Ivozall 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.

Brjóstagjöf

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 brjóstagjöf hins vegar hætt fyrir, á meðan og í kjölfar meðferðar með Ivozall (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 rannsóknar-læknirinn taldi tengjast clofarabini. Algengustu aukaverkanirnar sem greint var frá voru ógleði (61% sjúklinga), uppköst (59%), daufkyrningafæð 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 bilirúbínhækkunar í blóði sem taldist tengjast notkun clofarabins, eftir að hafa fengið 52 mg/m²/dag 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 fjöllíffærabilunar og sá þriðji af völdum blóðsýkingarlosts og fjöllíffærabilunar.

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/dag 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> Daufkyrningafæð með hita <i>Algengar:</i> Daufkyrningafæð
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 völundarhús	<i>Algengar:</i> Heyrnarskerðing
Hjarta	<i>Algengar:</i> Gollurshússvökvi*, hraðtaktur*
Æðar	<i>Mjög algengar:</i> Húðroði* <i>Algengar:</i> Lágþrýstingur*, háræðaleki, margúll
Öndunarferi, brjósthol og miðmæti	<i>Algengar:</i> Andnað, blóðnasir, mæði, hraðöndun, hósti
Meltingarferi	<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 endaparmi, 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, lifrabláðateppusjúkdómur, hækkun alanín- (ALAT)* og aspartat - (ASAT)* amínótransferasa, lifarbilun

	<i>Sjaldgæfar:</i> Lifrarbólga
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	<i>Mjög algengar:</i> Þreyta, hiti, slímhúðarbólga <i>Algengar:</i> Fjöllíffærabilun, almennt bólgusvörunarheilkenni (SIRS)*, sársauki, kuldaþrollur, píringur, bjúgur, bjúgur á útlimum, hitatilfinning, óeðlileg líðan
Húð og undirhúð	<i>Mjög algengar:</i> Handa-fótaheilkenni, kláði <i>Algengar:</i> Dröfnuörðuútbrot (maculo-papular rash), depilblæðingar, roðapöt, útbrot með kláða, flögnun húðar, útbreidd útbrot, skalli, of mikið af litarefni í húð, útbreitt roðapöt, roðaútbrot, húðþurrkur, ofsviti <i>Tíðni ekki þekkt:</i> Stevens Johnson heilkenni, eitrunardreplos húðþekju
Stoðkerfi og bandvefur	<i>Algengar:</i> Verkur í útlimum, vöðvaverkur, beinverkur, verkur í brjóstakassa, liðverkur, verkur í hálsi og baki
Nýru og þvagfæri	<i>Algengar:</i> Blóðmiga*, nýrnabilun, bráð nýrnabilun
Rannsóknaniðurstöður	<i>Algengar:</i> Lækkuð líkamsþyngd
Áverkar og eitranir	<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); eitilfrumnafæð (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 frumnafæð (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. Meðð var svo að þrjár aukaverkanir 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/öðr til bílunar í starfsemi margra líffæra samtímis.

Nýru og þvægfæri

Fjörtíu og einn af 115 sjúklingum (35,7%) fengu að minnsta kosti eina aukaverkun tengda nýrum og þvægfærum. 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 nýrnabíln (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 blóðbilirubínhækkun (1 tilvik; sjúklingur hætti meðferð (sjá hér að framan)), talin alvarleg. Tilkynnt var um tvö tilvik (1,7%) lifrarbláæðateppusjúkdóms (veno-occlusive disease) hjá börnum sem talin voru tengjast rannsóknarlyfinu.

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

Að auki kom fram hjá 50/113 sjúklingum að clofarabini að minnsta kosti alvarleg (að minnsta kosti stigs skv. CTC frá NCI í Bandaríkjunum) hækkað ALT, hækkað AST hjá 36/100 sjúklingum og hjá 15/114 sjúklingi hækkaði þétni bílurubíns. 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 bílurubíni aftur ≤ 2 . stigi á innan við 10 dögum.

Almennt bólguvörunarheilkenni (Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)) eða háæðalekaheilkenni

Greint var frá SIRS, háæðalekaheilkenni (einkenni um cytókínlosun, t.d. hraðöndun, hraðtaktur, lágþrýstingur, lungnabólgu) sem aukaverkun hjá 5% (6/115) barna (5 ALL, 1 AML) (sjá kafla 4.4). Tilkynnt var um þrettán tilvik æxlislýsuheilkennis, háæðalekaheilkennis eða SIRS. SIRS (2 tilvik; bæði talin alvarleg), háæðalekaheilkenni (4 tilvik; 3 voru talin alvarleg og tengd) og æxlisleysingarheilkenni (7 tilvik; þar af 6 talin tengd og 3 talin alvarleg).

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

Meltingarfæri

Greint hefur verið frá tilvikum garnar- og ristilbólgu, þ.m.t. ristilbólgu með daufkýrningafæð, botnistilbólgu og ristilbólgu af völdum *C. difficile*, á meðan meðferð með clofarabini stendur. Garnar- og ristilbólga getur leitt til dregs, götunar eða sýklasóttar og getur orðið banvæn (sjá kafla 4.4).

Húð og undirhúð

Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni (SJS) og eitrunardreplos húðþekju (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 alvarleg beinmergsbæling. Stærsti dagsskammtur sem hingað til hefur verið gefinn mönnum er 70 mg/m², 5 daga í röð (2 börn með ALL). Eitruverkanirnar sem komu fram hjá þessum sjúklingum voru uppköst, blóðbilirubinhækkun, hækkun transaminasa og dröfnuörðubrot (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, þurínhlíðstæður, ATC flokkur: L01B B06.

Verkunarmáti

Clofarabin er andmetabólíti þurínkernisleifa (purine nucleoside anti-metabolite). 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 deoxynucleotidþrífosfats (dNTP) í frumum.
- Himnuhof hvatbera sem leiðir til losunar cytokrom C og annarra proapoptotic þátta sem leiða til stýrðs frumudaða jafnvægis hjá eítelfrumum sem ekki eru í skiptingu.

Clofarabin þarf fyrst að berast inn í markfrumurnar með flæði eða virkum flutningi þar sem það verður síðan fyrir fosfórtengingu og ein- og tvífosfatafleiddur myndast fyrir tilstilli kinasanna innan frumna og að lokum virka afleiðan, clofarabin 5'-þrífosfat. Clofarabin hefur mikla sækni í deoxycytidinkinasu sem er eitt af virkjandi fosfórtengjandi ensímum og sækni er meiri en sækni náttúrulega hvarfefnisins deoxycytidins.

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 clofarabinþrífosfats í DNA polymerasa α og ribonucleotidreductasa er svipuð eða meiri en sækni deoxyadenosinþrífosfats.

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 eítelfrumum 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 músa, 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 utanbeinmergs-sjúkdóm. - 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 í $> 100 \times 10^9/l$.
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)	(Fjöldi sjúklinga með CR + fjöldi sjúklinga með CRp) ÷ 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 $11,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ sem aukinn var í 15, 30, 40, 52 og $70 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ 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 $52 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. 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 transaminasa og dröfnuörðubrot (maculo-papular rash) sem komu fram við $70 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (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, clofarabín $52 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$, 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 66,6 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 varaði hjá sjúklingum sem fengu HSCT.

Niðurstöður um verkun í undirstöðurannsókninni hjá sjúklingum (≤ 21 árs við fyrstu greiningu) með endurkomið 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 heildarlifunar (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 sjúkdómshlé*			
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

Viðmiðunarlyfið sem inniheldur clofarabin hefur fengið markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna upplýsinga um viðmiðunarlyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar sem hugsanlega koma fram og þessi samantekt á eiginleikum lyfs verður uppfærð eftir því sem þörf krefur til samræmis við samantekt á eiginleikum lyfs fyrir viðmiðunarlyfið.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög og dreifing

Lyfjahvörf 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).

Lyfjahvörf 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%	

Fjölbreytuggreining (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 skilst út á óbreyttu formi í þvagi. Úthreinsunarhraði clofarabins virðist vera mun meiri en gauksúlnarhraði sem bendir til þess að brotthvarf um nýru eigi sér stað bæði með síun og pípluseytingu. Vegna þess að clofarabin umbrotar ekki svo greinanlegt sé fyrir tilstilli cytókrom 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 clofarabinþrífosfati og annað hvort verkunar eða eiturvekana 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 lyfjahlvörf 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)

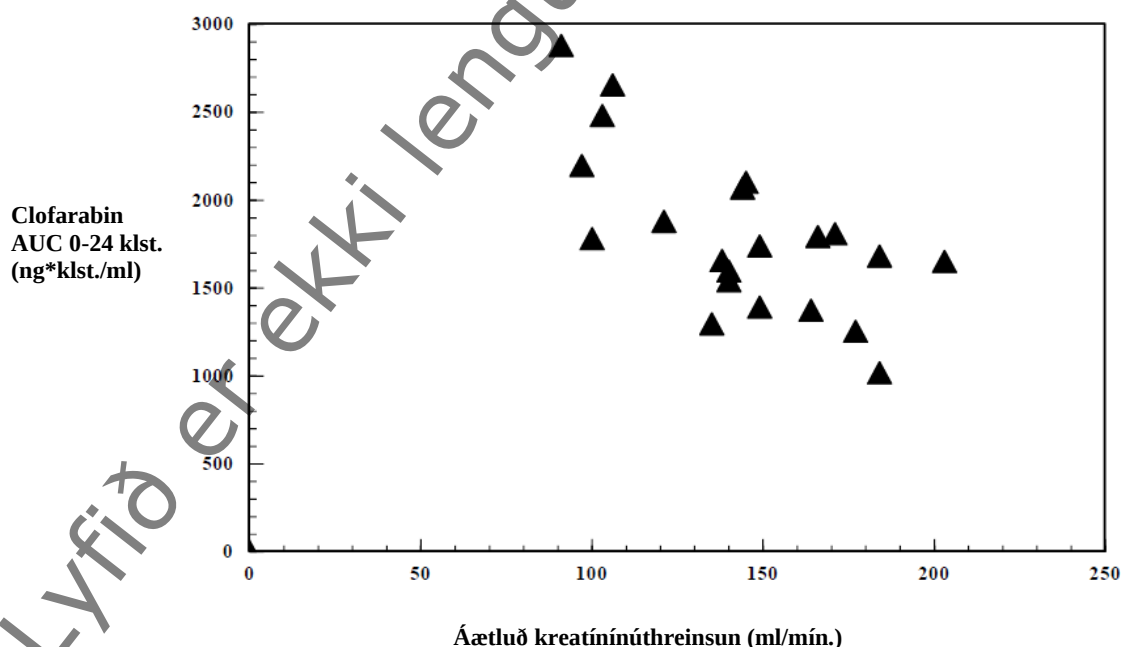
Ekki liggja fyrir nægar upplýsingar til að unnt sé að ákvarða öryggi og verkun clofarabins hjá sjúklingum 65 ára eða eldri.

Skert nýrnastarfsemi

Upplýsingar um lyfjahlvörf 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 lyfjahlvörf 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 kreatíníns 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 kreatíníns 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 markklíffæri 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 plásma 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 hrörnun á þekjuvef beggja sáðpípla með varðveislu frjóvísu og visnun millifrumna í rottum við mjög mikla útsetningu ($150 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$), og hrörnun frumna í eistalyppum og þekjuvef sáðpípla í hundum við klínískt marktæka útsetningu (clofarabin $\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$).

Síðframkomin visnun eða hrörnun eggjastokka og frumudauði í legslímhúð kom fram hjá kvenkyns músum við eina skammtinn sem notaður var, þ.e. clofarabin $225 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$.

Clofarabin olli vansköpun hjá rottum og kaninum. Greint var frá auknu fósturvísistapi eftir hreiðrun, skertri fósturþyngd og færri afkvæmum í göti, ásamt fleiri vansköpunum (ofvöxtur ytri mjúkvæfja) og breytingum á beinabyggingu (þar með talið hægari beinmyndun) hjá rottum sem fengu skammta sem gáfu 2-3 falda klíníska útsetningu ($54 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$) og hjá kaninum sem fengu $12 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ af clofarabini. (Engar upplýsingar liggja fyrir um útsetningu hjá kaninum). Talið var að þröskuldur fyrir eiturverkanir á þroska væri $6 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ hjá rottum og $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ hjá kaninum. Mörk þess að engar eiturverkanir á móður komi fram voru $18 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ hjá rottum og yfir $12 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ hjá kaninum. Engar frjósemirannsóknir hafa verið framkvæmdar.

Rannsóknir á eiturverkunum á erfðaeftni sýndu fram á að clofarabin olli ekki stökkbreytingum í prófun á bakstökkbreytingum (reverse mutation) í bakteríum, en það hafði í för með sér litningaskemmdir í óvirkjaðri rannsókn á litningagöllum í eggjastokkafrumum kínamstra og í *in vivo* örkjarna-rannsóknum 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 Geymslupól

Óopnað hettuglas

3 ár

Eftir þynningu

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í sjö daga við stofuhita og í kæli (2°C-8°C), á styrkleikabilinu frá 0,15 mg/ml til 0,83 mg/ml eftir þynningu með lausnum með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

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 gráum klóróbútýl-fluorópólýmerhúðuðum gúmmítappa, smelluloki úr pólýprópýleni og innsigli úr áli.

Hettuglösin innihalda 20 ml af innrennslisþykkni, lausn og þeim er pakkað í öskju. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Sérstakar varúðarráðstafanir fyrir notkun

Ivozall 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn verður að þynna fyrir notkun. Sía þarf lyfið um sæfða 0,2 míkrometra sprautusíu (mælt er með að nota vatnssækna PVDF sprautusíu) og þynna það síðan í gegnsæjum PVC eða pólýólefín (pólýprópýlen) innrennslispokum með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríði 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 læknirinn telur rétt að viðhafa.

Dæmi um þynningaráætlun sem byggð er á ráðlögðum 52 mg/m ² /dag skammti clofarabins.		
Líkamsyfirborð (m ²)	Innrennslisþykkni (ml)*	Heildar þynningarrúmmál
≤ 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 út 1 til 7 hettuglösum til að fá ráðlagðan dagsskammt af clofarabini.		

Þynnt innrennslisþykkni á að vera tær, litlaus lausn. Áður en lausnin er gefin þarf að skyggna hana með tilliti til agna og mislitunar.

Geymsla við lágan hita, þ.e. undir 15°C, getur valdið myndun agna sem hægt er að leysa upp á ný með því að leyfa hettuglasinu að volgna að stofuhita og þyrlla því varlega þar til allar sjáanlegar agnir hafa leyst upp.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

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

Við meðhöndlun á Ivozall 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 Ivozall.

Förgun

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

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Frakkland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/19/1396/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 14. nóvember 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

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

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

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Þýskaland

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

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISÉÐILL

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

A. ÁLETRANIR

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

Ivozall 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. Sjá fylgiseðil fyrir frekari upplýsingar.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Innrennslisþykkni, lausn
20 mg/20 ml

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir þynningu.

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 ónotuðu innihaldi á viðeigandi hátt.

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Frakkland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU1/19/1396/001
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 pakkingunni 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

MERKIMIÐI HETTUGLASS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Ivozall 1 mg/ml sæft þykkni
clofarabin
Til notkunar í bláæð eftir þynningu

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. ANNÐ

ORPHELIA Pharma

Lyfið er ekki lengur með markaðsleyfi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Ivozall 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn. Clofarabin

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

1. Upplýsingar um Ivozall og við hverju það er notað

Ivozall 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.

Ivozall er notað til meðferðar hjá börnum (≥ 1 árs), unglingum og ungu fólki að 21 árs aldri 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 hvítra blóðkorna.

2. Áður en byrjað er að nota Ivozall

Ekki má nota Ivozall

- ef um er að ræða **olnæmi** 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 Ivozall, 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 Ivozall henti þér:

- ef þú hefur fengið alvarleg 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, andþyngsl, lystarleysi og/eða þröttleysi (geta verið merki um bráða nýrnabilun / nýrnabilun).

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

Meðan á meðferð með Ivozall 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. Ivozall getur haft skaðleg áhrif á æxlunarfæri 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 Ivozall

Látið lækinn vita ef þú notar eða hefur nýverið notað:

- lyf við hjartasjúkdómi (t.d. amíódarón, valsartan);
- einhver lyf sem hafa áhrif á blóðþrýsting (t.d. kaptópríl, própanólól);
- lyf sem hafa áhrif á lifur (t.d. parasetamol, díklófenak) eða nýru (t.d. íbúprófen, amfóterísín B);
- 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 þriggja mánaða eftir að meðferð lýkur.

Akstur og notkun véla

Akið hvorki né stjórnið tækjum og vélum ef þú finnur fyrir sundli, svima eða yfirliðum.

Ivozall inniheldur salt

Í hverju hettuglasi eru 70,77 mg af natríum (aðalefnið í matar-/borðsalti). Það jafngildir 3,53% af daglegri hámarksinntöku natríums úr fæðu sem ráðlögð er fyrir fullorðna.. Sjúklingar á natríumsnauðu mataræði eiga að hafa natríuminnihald lyfsins í huga.

3. Hvernig nota á Ivozall

Þar til bær lækni 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 Ivozall, er það þynnt í natríumklóríðlausn (salt og vatn). Látið lækninn vita ef þú ert á natríumsnaudu mataræði, því það getur haft áhrif á hvernig lyfið er gefið.

Læknirinn mun gefa þér Ivozall 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 lyfjatak 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 stærri skammtur af Ivozall en mælt er fyrir um er notaður

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

Ef gleymist að nota Ivozall

Læknirinn lætur þig vita hvenær þú þarft að fá lyfið. Ef þú telur þig hafa misst úr skammt, skaltu láta lækninn 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 Ivozall 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 rauðleitir 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 háráðum, 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 brjóstassavegg eða beinum, verkur í hálsi eða baki, verkur í útlimum, vöðvum eða liðum;

- blóð í þvagi;
- líffærabílgun, sársauki, aukin vöðvaspenna, vöðvasöfnun 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, andþyngsli, 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 Ivozall

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.

Lyfið má ekki frjósa.

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í sjö daga við stofuhita og í kæli (2°C-8°C), á styrkleikabilinu frá 0,15 mg/ml til 0,83 mg/ml eftir þynningu með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið strax. Ef það er ekki notað strax eru geymslutími og geymsluaðstæður á ábyrgð notanda og venjulega ekki lengri en 24 klst. við 2°C til 8°C nema þynning hafi farið fram við gildaðar smitgátaraðstæður sem eru undir eftirliti.

Ekki má skola lyfjum niður í frænnislagnir. 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

Ivozall 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. Sjá kafla 2 „Ivozall inniheldur natríum“.

Útlit Ivozall og pakkingastærðir

Ivozall er innrennslisþykki, lausn. Það er tær, litlaus lausn sem er blönduð og þynnt fyrir notkun.

Lyfið er í 20 ml hettuglögum. Hettuglösin innihalda clofarabini 20 mg og er pakkað í öskju. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS

Frakkland

Framleiðandi

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Þýskaland

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Magyarország

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

Danmark

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Malta

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Deutschland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Nederland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Eesti

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Norge

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Ελλάδα

ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Österreich

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

España

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

Polska

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

France

Portugal

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

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Ivozall inniheldur sama virka innihaldsefni og verkar á sama hátt og „viðmiðunarlyf“ sem þegar hefur markaðsleyfi á Evrópska efnahagssvæðinu. Lyfið sem er viðmiðunarlyf fyrir Ivozall fékk markaðsleyfi samkvæmt ferli um „undantekningartilvik“. Það þýðir að vegna þess hve sjaldgæfur sjúkdómurinn er hefur ekki reynst mögulegt að afla allra tilskilinna gagna um viðmiðunarlyfið. Lyfjastofnun Evrópu metur árlega allar nýjar upplýsingar um viðmiðunarlyfið og allar breytingar sem gerðar eru fyrir viðmiðunarlyfið eru líka færðar í upplýsingar fyrir Ivozall, eftir því sem við á, svo sem þennan fylgiseðil.

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

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Sérstakar varúðarreglur vegna lyfjagjafar

Ivozall 1 mg/ml innrennslisþykkni, lausn verður að þynna fyrir notkun. Sía þarf lyfið um sæfða 0,2 míkrometra sprautusíu (mælt er með að nota vatnssækna PVDF sprautusíu) og þynna það síðan með 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 læknirinn telur rétt að viðhafa. (Ef notkun 0,2 míkrometra sprautusíu er ekki gerleg skal sía þykknið áður gegnum 5 míkrometra síu, þynna það og gefa það síðanum 0,22 míkrometra slöngusíu.)

Dæmi um þynningaráætlun sem byggð er á ráðlögðum 52 mg/m ² /dag skammti clofarabins		
Líkamsyfirborð (m ²)	Þykkni (ml)*	Heildar þynningarrúmmál
≤ 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 hins vegar innihald úr 1 til 7 hettuglösum til að fá ráðlagðan dagsskammt af clofarabini.		

Þynnt innrennslisþykkni á að vera tær, litlaus lausn. Áður en lausnin er gefin þarf að skyggna hana með tilliti til agna og mislitunar.

Þynnta þykknið er efna- og eðlisfræðilegt stöðugt í sjö daga við stofuhita og í kæli (2°C-8°C), á styrkleikabilinu frá 0,15 mg/ml til 0,83 mg/ml eftir þynningu með lausnum með natríumklóríði 9 mg/ml (0,9%).

Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal það notað strax. Ef það er ekki notað strax er geymslutími og aðstæður tilbúinnar lausnar á ábyrgð notandans og skal venjulega ekki vera lengri en 24 klukkustundir við 2°C til 8°C nema ef þynning hefur farið fram við stýrðar gildaðar smitgátaraðstæður.

Má ekki frjósa.

Geymsla við lágan hita, þ.e. undir 15°C, getur valdið myndun agna sem hægt er að leysa upp á ný með því að leyfa hettuglasinu að volgna að stofuhita og þyrlla því varlega þar til allar sjáanlegar agnir hafa leyst upp.

Leiðbeiningar um meðhöndlun

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

Við meðhöndlun á clofarabini 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 Ivozall.

Förgun

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