

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Evoltra 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml konsentrat inneholder 1 mg klofarabin.
Hvert 20 ml hetteglass inneholder 20 mg klofarabin.

Hjelpestoff med kjent effekt

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 180 mg natriumklorid, som tilsvarer 3,6 mg natrium per ml (0,2 mmol).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Klar, omtrent fargeløs oppløsning med en pH på 4,5 til 7,5 og en osmolaritet på 270 til 310 mOsm/l.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Behandling av akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) hos pediatriske pasienter som har residivert eller er refraktære etter minst to tidligere behandlingsregimer, hvor ingen andre behandlingsalternativer forventes å gi varig respons. Sikkerhet og effekt er undersøkt i studier med pasienter ≤ 21 år ved førstegangsdiagnose (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Behandling må startes opp og veiledes av en lege med erfaring i behandling av pasienter med akutte leukemier.

Dosering

Voksne (inkludert eldre)

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå sikkerhet og effekt av klofarabin hos voksne pasienter (se pkt. 5.2).

Pediatrisk populasjon

Barn og ungdom (≥ 1 år)

Anbefalt dose ved monoterapi er 52 mg/m² kroppsoverflate gitt ved intravenøs infusjon over 2 timer daglig i 5 påfølgende dager. Kroppsoverflate må beregnes ut fra pasientens faktiske høyde og vekt før oppstart av hver syklus. Behandlingssykluser gjentas hver 2. til 6. uke (fra startdagen i forrige syklus) etter gjenopprettelse av normal hematopoiese (dvs. ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$) og opprinnelig organfunksjon.

En 25 % dosereduksjon kan være nødvendig hos pasienter som får signifikante bivirkninger (se under). Det er begrenset erfaring hos pasienter som har fått mer enn 3 behandlingssykluser (se pkt. 4.4).

De fleste pasientene som responderer på klofarabin, får en respons etter 1 eller 2 behandlingssykluser (se pkt. 5.1). Mulig nytte og risiko forbundet med fortsatt behandling hos pasienter som ikke viser hematologisk og/eller klinisk bedring etter 2 behandlingssykluser bør derfor vurderes av behandlende lege (se pkt. 4.4).

Barn som veier < 20 kg

En infusjonstid på > 2 timer bør vurderes for å bidra til å redusere symptomer på angst og irritabilitet, og unngå unødvendig høye maksimumskonsentrasjoner av klofarabin (se pkt. 5.2).

Barn < 1 år

Det foreligger ingen data på farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av klofarabin hos spedbarn. En sikker og effektiv doseringsanbefaling til pasienter < 1 år har derfor ikke blitt fastslått.

Dosereduksjon hos pasienter som får hematologiske bivirkninger

Hvis ANC ikke bedres innen 6 uker fra start av en behandlingssyklus, bør det tas benmargaspirat / biopsi for å påvise mulig refraktær sykdom. Hvis vedvarende leukemi ikke er påvist, anbefales det å redusere dosen for neste syklus med 25 % i forhold til forrige dose etter restitusjon av ANC til $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Skulle pasienten få en ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ i mer enn 4 uker fra start av siste syklus, anbefales det å redusere dosen for neste syklus med 25 %.

Dosereduksjon hos pasienter som får ikke-hematologiske bivirkninger

Infeksiøse komplikasjoner

Hvis en pasient utvikler en klinisk signifikant infeksjon, kan klofarabinbehandling holdes tilbake til infeksjonen er klinisk kontrollert. På dette tidspunktet kan behandlingen startes igjen med full dose. Hvis pasienten utvikler enda en klinisk signifikant infeksjon, bør klofarabinbehandling holdes tilbake til infeksjonen er klinisk kontrollert. Behandlingen kan startes igjen med en 25 % dosereduksjon.

Ikke-infeksiøse komplikasjoner

Hvis en pasient utvikler en eller flere alvorlige toksisitetsreaksjoner (US National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) grad 3 bivirkninger unntatt kvalme og oppkast), bør behandling utsettes til toksisitetsreaksjonene går tilbake til utgangsverdiene, eller til et nivå hvor de ikke lenger er alvorlige og den mulige nytten av fortsatt behandling med klofarabin oppveier risikoen ved fortsettelse. Det anbefales da at klofarabin gis med en 25 % dosereduksjon.

Skulle en pasient utvikle samme alvorlige toksisitet ved et annet tilfelle, bør behandling utsettes til toksisitetsreaksjonene går tilbake til utgangsverdiene, eller til et nivå hvor de ikke lenger er alvorlige og den mulige nytten av fortsatt behandling med klofarabin oppveier risikoen ved fortsettelse. Det anbefales da at klofarabin gis med en ytterligere 25 % dosereduksjon.

Dersom en pasient utvikler en alvorlig toksisitet ved et tredje tilfelle, en alvorlig toksisitet som ikke bedres innen 14 dager (se over for eksklusjon), eller en livstruende eller invalidiserende toksisitet (US NCI CTC grad 4 toksisitet), bør behandlingen med klofarabin avsluttes (se pkt. 4.4).

Spesielle populasjoner

Nedsatt nyrefunksjon

De begrensede dataene som er tilgjengelig, indikerer at klofarabin kan akkumuleres hos pasienter med redusert kreatininclearance (se pkt. 4.4. og 5.2). Klofarabin er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.3) og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – < 60 ml/min) krever en dosereduksjon på 50 % (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin > 1,5 x ULN pluss ASAT og ALAT > 5 x ULN), og leveren er et mulig målorgan for toksisitet. Klofarabin er derfor kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3) og bør brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Den anbefalte doseringen bør gis ved intravenøs infusjon, selv om det er gitt via et sentralt venekateter i kliniske studier. Evoltra må ikke blandes med eller gis samtidig med andre legemidler via samme intravenøse slange (se pkt. 6.2). For instruksjoner om filtrering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Bruk hos pasienter med alvorlig nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

Amming (se pkt. 4.6).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Evoltra er et potent antineoplastisk middel med mulig signifikante hematologiske og ikke-hematologiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Følgende parametere bør overvåkes nøye hos pasienter under behandling med klofarabin:

- Fullstendig blod- og platetelling bør foretas regelmessig, hyppigere hos pasienter som utvikler cytopenier.
- Nyre- og leverfunksjon før, under aktiv behandling og etter behandling. Klofarabin bør seponeres straks hvis betydelig økning i kreatinin, leverenzymmer og/eller bilirubin observeres.
- Respirasjonsstatus, blodtrykk, væskebalanse og vekt under og rett etter 5-dagersperioden med klofarabinadministrasjon.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Benmargssuppresjon bør forventes. Dette er vanligvis reversibelt og er antatt doseavhengig. Alvorlig benmargssuppresjon, og også nøyтроpeni, anemi og trombocytopeni, er observert hos pasienter som har blitt behandlet med klofarabin. Blødninger, inkludert cerebrale, gastrointestinale og pulmonale blødninger, er rapportert og kan være fatale. De fleste tilfellene var forbundet med trombocytopeni (se pkt. 4.8).

I tillegg hadde de fleste pasientene i de kliniske studiene hematologisk sykdom som en manifestasjon av leukemi ved behandlingsoppstart. På grunn av den allerede eksisterende sårbare immunsystemtilstanden til disse pasientene, og forlenget nøyтроpeni som følge av klofarabinbehandling, har disse pasientene økt risiko for alvorlige, opportunistiske infeksjoner, herunder alvorlig sepsis med mulig dødelig utfall. Pasientene må overvåkes for tegn og symptomer på infeksjon og behandles øyeblikkelig.

Tilfeller av enterokolitt, herunder nøyтроpen kolitt, tyflitt og *C. Difficile*-kolitt, har blitt rapportert under klofarabinbehandling. Dette har som oftest oppstått innen de første 30 dagene av behandlingen, og i sammenheng med kombinasjonsterapi. Enterokolitt kan føre til komplikasjoner med nekrose, perforering eller sepsis, og kan være dødelig (se pkt. 4.8). Pasienter bør følges opp med hensyn til tegn og symptomer på enterokolitt.

Hud- og underhudssykdommer

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), inkludert dødelige tilfeller, har blitt rapportert (se pkt. 4.8). Klofarabin må seponeres ved eksfoliativt eller bulløst utslett, eller ved mistanke om SJS eller TEN.

Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper) og Forstyrrelser i immunsystemet

Administrering av klofarabin fører til en rask reduksjon av perifere leukemiceller. Pasienter under behandling med klofarabin bør undersøkes og kontrolleres for tegn og symptomer på tumorlysesyndrom og frisetting av cytokiner (f.eks. takypné, takykardi, hypotensjon, lungeødem) som kan utvikle seg til systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS), kapillærlekkasjesyndrom og/eller organfunksjon (se pkt. 4.8).

- Profylaktisk administrering av allopurinol skal vurderes hvis hyperurikemi (tumorlyse) forventes.
- Pasientene bør få væske intravenøst i hele 5-dagersperioden med klofarabinadministrasjon for å redusere virkningene av tumorlyse og andre bivirkninger.
- Bruken av profylaktiske steroider (f.eks. 100 mg/m² hydrokortison fra dag 1 til og med dag 3) kan bidra til å forhindre tegn eller symptomer på SIRS eller kapillærlekkasje.

Klofarabin bør seponeres omgående hvis pasienten viser tidlige tegn eller symptomer på SIRS, kapillærlekkasjesyndrom eller betydelig organfunksjon, og egnede støttetiltak iverksettes. I tillegg skal klofarabinbehandling seponeres hvis pasienten utvikler hypotensjon, uansett årsak, i løpet av 5-dagersperioden med administrasjon. Videre behandling med klofarabin, vanligvis med en lavere dose, kan vurderes når pasienten er stabilisert og organfunksjonen er tilbake til utgangspunktet.

De fleste pasientene som responderer på klofarabin får en respons etter 1 eller 2 behandlingssykluser (se pkt. 5.1). Mulig nytte og risiko forbundet med fortsatt behandling hos pasienter som ikke viser hematologisk og/eller klinisk bedring etter 2 behandlingssykluser bør derfor vurderes av behandlende lege.

Hjertesykdommer

Pasienter med hjertesykdom og de som tar legemidler med kjent påvirkning på blodtrykk eller hjertefunksjon bør overvåkes nøye under behandling med klofarabin (se pkt. 4.5 og 4.8).

Sykdommer i nyre og urinveier

Det er ingen erfaring fra kliniske studier hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (definert i kliniske studier som serumkreatinin $\geq 2 \times$ ULN for alder), og klofarabin utskilles hovedsakelig via nyrene. Farmakokinetiske data indikerer at klofarabin kan akkumuleres hos pasienter med nedsatt kreatininclearance (se pkt. 5.2). Klofarabin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt nyrefunksjon (for dosejustering, se pkt. 4.2). Sikkerhetsprofilen til klofarabin er ikke fastslått hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller hos pasienter som får nyreerstattende behandling (se pkt. 4.3). Samtidig bruk av legemidler som har vært forbundet med nyretoksisitet og de som elimineres ved tubulær sekresjon, slik som NSAIDs og amfotericin B, metotreksat, aminosider, organoplatiner, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir og valganciklovir, bør unngås, spesielt i 5-dagersperioden med klofarabinadministrasjon. Legemidler som ikke er kjent for å være nefrotoksiske skal foretrekkes (se pkt. 4.5 og 4.8). Nyresvikt eller akutt nyresvikt som konsekvens av infeksjoner, sepsis og tumorlysesyndrom er sett (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for nyretoksisitet, og behandlingen med klofarabin seponeres hvis nødvendig.

Det er sett at frekvens og alvorlighet av bivirkninger, spesielt infeksjoner, myelosuppresjon (nøytropeni) og hepatotoksisitet, øker når klofarabin kombineres med andre legemidler. Derfor må pasienter følges nøye opp når klofarabin inngår i kombinasjonsregimer.

Pasienter som får klofarabin kan oppleve oppkast og diaré. De bør derfor gis råd om passende tiltak for å unngå dehydrering. Pasientene må informeres om at de må ta kontakt med lege hvis de opplever

symptomer som svimmelhet, besvimelse eller redusert urinutskillelse. Profylaktiske antiemetiske legemidler må vurderes.

Sykdommer i lever og galleveier

Det er ingen erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ pluss ASAT og ALAT $> 5 \times \text{ULN}$), og leveren er et mulig målorgan for toksisitet. Klofarabin bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med lett til moderat nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3). Samtidig bruk av legemidler som har vært forbundet med levertoksisitet bør unngås hvis mulig (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hvis en pasient opplever hematologisk toksisitet i form av nøyтроpeni grad 4 ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) med en varighet på ≥ 4 uker, bør dosen reduseres med 25 % i neste syklus.

Enhver pasient som får en alvorlig ikke-hematologisk bivirkning (US NCI CTC grad 3 bivirkning) ved en tredje anledning, en alvorlig bivirkning som ikke bedres innen 14 dager (unntatt kvalme/oppkast) eller en livstruende eller invalidiserende ikke-infeksiøs ikke-hematologisk bivirkning (US NCI CTC grad 4 bivirkning) bør avbryte behandling med klofarabin (se pkt. 4.2).

Pasienter som tidligere har gjennomgått hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT), kan ha høyere risiko for levertoksisitet som kan tyde på veneokklusiv sykdom (VOD) etter behandling med klofarabin (40 mg/m^2) i kombinasjon med etoposid (100 mg/m^2) og cyklofosamid (440 mg/m^2). Etter markedsføring har alvorlige hepatotoksiske bivirkninger av VOD etter behandling med klofarabin gitt fatale utfall hos pediatriske og voksne pasienter. Tilfeller av hepatitt og leversvikt, inkludert fatale utfall, har blitt rapportert ved behandling med klofarabin (se pkt. 4.8).

De fleste pasientene fikk kondisjoneringsregimer bestående av busulfan, melfalan, og/eller en kombinasjon av cyklofosamid og bestråling av hele kroppen. I en fase I/II kombinasjonsstudie med klofarabin har alvorlig levertoksisitet blitt rapportert hos pediatriske pasienter med residivert eller refraktær akutt leukemi.

Det foreligger begrenset mengde data på sikkerhet og effekt av klofarabin ved administrasjon i mer enn 3 behandlingssykluser.

Evoltra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 72 mg natrium per hetteglass, som tilsvarer 3,6 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium. Den maksimale daglige dosen av dette legemidlet tilsvarer 23,4 % av WHO's anbefalte maksimale daglige inntak av natrium.

Evoltra regnes som natriumrik. Dette bør spesielt tas i betraktning for de som går på en saltfattig diett.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen interaksjonsstudier har blitt utført. Det er imidlertid ingen kjente klinisk signifikante interaksjoner med andre legemidler eller laboratorietester.

Det er ikke vist at klofarabin metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet. Det er derfor lite sannsynlig at det interagerer med virkestoffer som hemmer eller induserer cytokrom P450-enzymene. Videre er det lite sannsynlig at plasmakonsentrasjonen av klofarabin som oppnås etter intravenøs infusjon av $52 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ er tilstrekkelig for å hemme noen av de 5 viktigste humane CYP-isoformene (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) eller indusere 2 av disse isoformene (1A2 og 3A4). Følgelig forventes det ikke å påvirke metabolismen til virkestoffer som er kjente substrater for disse enzymene.

Klofarabin utskilles hovedsakelig via nyrene. Samtidig bruk av legemidler som har vært forbundet med nyretoksisitet og de som elimineres ved tubulær sekresjon, slik som NSAIDs og amfotericin B, metotreksat, aminosider, organoplatiner, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir og valganciklovir, bør derfor unngås, spesielt i 5-dagersperioden med klofarabinadministrasjon (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Leveren er et mulig målorgan for toksisitet. Samtidig bruk av legemidler som har vært forbundet med levertoksisitet bør derfor unngås hvis mulig (se pkt. 4.4 og 4.8).

Pasienter som tar legemidler med kjent påvirkning på blodtrykk eller hjertefunksjon bør overvåkes nøye under behandling med klofarabin (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide må bruke sikre prevensjonsmetoder under behandling med klofarabin og i 6 måneder etter fullført behandling pga. risikoen for gentoksisitet (se pkt. 5.3).

Menn må bruke sikre prevensjonsmetoder og rådes til å ikke gjøre en kvinne gravid mens de får klofarabin og i 3 måneder etter fullført behandling.

Graviditet

Det foreligger ingen data på bruk av klofarabin hos gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter, inkludert teratogenisitet (se pkt. 5.3). Klofarabin kan forårsake alvorlige fødselsdefekter ved bruk under graviditet. Evoltra skal derfor ikke brukes under graviditet, spesielt ikke under første trimester, hvis ikke strengt nødvendig (dvs. kun hvis mulig nytte for moren oppveier risiko for fosteret). Hvis en pasient blir gravid under behandling med klofarabin, skal det informeres om den mulige faren for fosteret.

Amming

Det er ukjent om klofarabin eller metabolittene utskilles i morsmelk hos mennesker. Utskillelse av klofarabin i melk er ikke undersøkt hos dyr. På grunn av muligheten for alvorlige bivirkninger hos spedbarn som ammes, skal imidlertid amming avbrytes før, under og i 2 uker etter fullført behandling med Evoltra (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Doserelaterte bivirkninger på kjønnsorganer hos hanner er observert i mus, rotter og hunder, og bivirkninger på kjønnsorganer hos hunner er observert i mus (se pkt. 5.3). Da effekten av klofarabinbehandling på fertilitet hos mennesker er ukjent, bør familieplanlegging diskuteres med pasienter ved behov.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkning av klofarabin på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at de kan få bivirkninger som svimmelhet, ørhet eller besvimelsesanfall under behandling og at de ikke må kjøre bil eller bruke maskiner under slike omstendigheter.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Nesten alle pasientene (98 %) fikk minst én bivirkning som utprøver vurderte som relatert til klofarabin. De hyppigst rapporterte var kvalme (61 % av pasientene), oppkast (59 %), febril nøytropeni (35 %), hodepine (24 %), utslett (21 %), diaré (20 %), kløe (20 %), feber (19 %), palmar-plantar erytrodysestesisyndrom (15 %), tretthet (fatigue) (14 %), angst (12 %), infeksjon i slimhinner (11 %) og rødme (11 %). Sekstiåtte pasienter (59 %) rapporterte minst én alvorlig klofarabinrelatert bivirkning. En pasient avbrøt behandlingen grunnet hyperbilirubinemi av grad 4 etter å ha fått klofarabin 52 mg/m²/daglig. Bivirkningen ble vurdert som klofarabinrelatert. Tre pasienter døde av

alvorlige bivirkninger som utprøver vurderte som relatert til klofarabinbehandling: én pasient døde av respirasjonshemming, levercelleskade og kapillærlekkasjesyndrom, én pasient døde av VRE-sepsis og multiorgansvikt og én pasient døde av septisk sjokk og multiorgansvikt.

Liste over bivirkninger i tabellform

Denne informasjonen er basert på data hentet fra kliniske studier hvor 115 pasienter (> 1 og ≤ 21 år) med enten ALL eller akutt myeloid leukemi (AML) fikk minst én dose med klofarabin tilsvarende anbefalt dose på 52 mg/m^2 daglig x 5.

Bivirkninger er angitt etter organklasser og frekvens (svært vanlige ($\geq 1/10$); vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$) og svært sjeldne ($< 1/10\,000$)) i tabellen nedenfor. Rapporterte bivirkninger etter markedsføring er også ført opp i tabellen under frekvenskategorien "ikke kjent" (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Pasienter med fremskredne stadier av ALL eller AML kan ha andre medisinske tilstander som gjør det vanskelig å vurdere årsakssammenhengen til bivirkninger. Dette skyldes de mange symptomene knyttet til den underliggende sykdommen, progresjonen til sykdommen og samtidig administrasjon av mange legemidler.

Bivirkninger vurdert som relaterte til klofarabin rapportert med frekvenser $\geq 1/1000$ (dvs. hos $> 1/115$ pasienter) i kliniske studier og etter markedsføring	
Infeksiøse og parasittære sykdommer	<i>Vanlige:</i> Septisk sjokk*, sepsis, bakteriemi, pneumoni, herpes zoster, herpes simplex, oral candidiasis <i>Ikke kjent:</i> <i>C. difficile</i> -kolitt
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polyper)	<i>Vanlige:</i> Tumorlysesyndrom*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	<i>Svært vanlige:</i> Febril nøyтроpeni <i>Vanlige:</i> Nøyтроpeni
Forstyrrelser i immunsystemet	<i>Vanlige:</i> Overfølsomhet
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	<i>Vanlige:</i> Anoreksi, redusert appetitt, dehydrering <i>Ikke kjent:</i> Hyponatremi
Psykiatriske lidelser	<i>Svært vanlige:</i> Angst <i>Vanlige:</i> Uro, rastløshet, endringer i mentaltilstand
Nevrologiske sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> Hodepine <i>Vanlige:</i> Søvnighet, perifer nevropati, parestesi, svimmelhet, skjelving
Sykdommer i øre og labyrint	<i>Vanlige:</i> Nedsatt hørsel
Hjertesykdommer	<i>Vanlige:</i> Perikardeffusjon*, takykardi*
Karsykdommer	<i>Svært vanlige:</i> Flushing* <i>Vanlige:</i> Hypotensjon*, kapillærlekkasjesyndrom, hematom
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	<i>Vanlige:</i> Respirasjonshemming, neseblødning, dyspné, takypné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	<i>Svært vanlige:</i> Oppkast, kvalme, diaré <i>Vanlige:</i> Blødning i munnen, gingival blødning, hematemese, abdominalsmerter, stomatitt, øvre abdominalsmerter, proktalgi, munnsår <i>Ikke kjent:</i> Forhøyede verdier av amylase og lipase i serum ved pankreatitt, enterokolitt, nøyтроpen kolitt, tyflitt
Sykdommer i lever og galleveier	<i>Vanlige:</i> Hyperbilirubinemi, gulsott, veneokklusiv sykdom, økning i alanin- (ALAT)* og aspartat- (ASAT)* aminotransferase, leversvikt

	<i>Mindre vanlige:</i> Hepatitt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	<i>Svært vanlige:</i> Tretthet (fatigue), feber, slimhinnebetennelse <i>Vanlige:</i> Multiorgansvikt, systemisk inflammatorisk responssyndrom*, smerter, frysninger, irritabilitet, ødemer, perifert ødem, varmek følelse, å føle seg unormal
Hud- og underhudssykdommer	<i>Svært vanlige:</i> Palmar-plantar erytrodysestesisyndrom, kløe <i>Vanlige:</i> Makulopapuløst utslett, petekkier, erytem, kløende utslett, eksfoliasjon, generalisert utslett, alopesi, hyperpigmentering av hud, generalisert erytem, erytematøst utslett, tørr hud, hyperhidrose <i>Ikke kjent:</i> Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	<i>Vanlige:</i> Smerter i armer/ben, myalgi, bensmerter, smerter i brystkassen, artralgi, nakke- og ryggsmarter
Sykdommer i nyre og urinveier	<i>Vanlige:</i> Hematuri*, nyresvikt, akutt nyresvikt
Undersøkelser	<i>Vanlige:</i> Redusert vekt
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	<i>Vanlige:</i> Blåmerke

* = se under

** Alle bivirkninger som oppstod minst to ganger (dvs. 2 eller flere reaksjoner (1,7 %)) er inkludert i denne tabellen

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

De hyppigste hematologiske avvik som ble observert hos pasienter som hadde fått klofarabinbehandling var anemi (83,3 %; 95/114), leukopeni (87,7 %; 100/114), lymfopeni (82,3 %; 93/113), nøytropeni (63,7 %; 72/113) og trombocytopeni (80,7 %; 92/114). De fleste av disse bivirkningene var av grad ≥ 3 .

Etter markedsføring har vedvarende cytopenier (trombocytopeni, anemi, nøytropeni og leukopeni) og benmargssvikt blitt rapportert. Blødninger er observert ved trombocytopeni. Blødninger, inkludert cerebrale, gastrointestinale og pulmonale, har blitt rapportert og kan ha fatale utfall (se pkt. 4.4).

Karsykdommer

Sekstifire pasienter av 115 (55,7 %) fikk minst én vaskulær bivirkning. Tjuetre av 115 pasienter opplevde en vaskulær bivirkning som ble vurdert som klofarabinrelatert, de hyppigst rapporterte var flushing (13 tilfeller, ikke alvorlige) og hypotensjon (5 tilfeller, alle ble vurdert som alvorlige, se pkt. 4.4). De fleste av disse hypotensive bivirkningene ble imidlertid rapportert hos pasienter som også hadde alvorlige infeksjoner.

Hjertesykdommer

Femti prosent av pasientene fikk minst én hjertebivirkning. Elleve bivirkninger hos 115 pasienter ble vurdert som klofarabinrelaterte, hvorav ingen var alvorlige. Den hyppigst rapporterte hjertebivirkningen var takykardi (35 %) (se pkt. 4.4), 6,1 % (7/115) av tilfellene av takykardi ble vurdert som klofarabinrelaterte. De fleste av hjertebivirkningene ble rapportert i de første 2 syklusene.

Perikardeffusjon og perikarditt ble rapportert som en bivirkning hos 9 % (10/115) av pasientene. Tre av disse ble senere vurdert som klofarabinrelaterte: perikardeffusjon (2 tilfeller, hvorav 1 var alvorlig) og perikarditt, (1 tilfelle, ikke alvorlig). Hos de fleste pasientene (8/10) ble perikardeffusjon og perikarditt ansett å være asymptomatiske og av liten eller ingen klinisk signifikans ved ekkokardiografivurdering. Perikardeffusjonen var imidlertid klinisk signifikant hos 2 pasienter med noe assosiert kompromittert hemodynamikk.

Infeksiøse og parasittære sykdommer

Førtiåtte prosent av pasientene hadde én eller flere pågående infeksjoner før de fikk behandling med klofarabin. Totalt 83 % av pasientene opplevde minst 1 infeksjon etter klofarabinbehandling, herunder fungale, virale og bakterielle infeksjoner (se pkt. 4.4). Tjueen tilfeller (18,3 %) ble vurdert som klofarabinrelatert, hvorav kateterrelatert infeksjon (1 tilfelle), sepsis (2 tilfeller) og septisk sjokk (2 tilfeller, 1 pasient døde (se over)) ble vurdert som alvorlige.

Etter markedsføring har bakterielle, fungale og virale infeksjoner som kan være fatale blitt rapportert. Disse infeksjonene kan føre til septisk sjokk, respirasjonssvikt, nyresvikt og/eller multiorgansvikt.

Sykdommer i nyre og urinveier

Førtien av 115 pasienter (35,7 %) rapporterte minst én bivirkning i nyre eller urinveier. Den hyppigst forekommende nyrebivirkningen hos pediatriske pasienter var forhøyet kreatinin. Forhøyet kreatinin av grad 3 eller 4 ble rapportert hos 8 % av pasientene. Nefrotoksiske legemidler, tumorlyse og tumorlyse med hyperurikemi kan bidra til nyretoksisitet (se pkt. 4.3 og 4.4). Hematuri ble rapportert hos 13 % av det totale antallet pasienter. Fire nyrebivirkninger hos 115 pasienter ble vurdert som klofarabinrelatert, ingen av disse var alvorlige: hematuri (3 tilfeller) og akutt nyresvikt (1 tilfelle) (Se pkt. 4.3 og 4.4).

Sykdommer i lever og galleveier

Leveren er et mulig målorgan for klofarabintoksisitet, og 25,2 % av pasientene fikk minst én bivirkning i lever og galleveier (se pkt. 4.3 og 4.4). Seks bivirkninger ble vurdert som relaterte til klofarabin, hvorav akutt kolecystitt (1 tilfelle), gallesten (1 tilfelle), levercelleskade (1 tilfelle, pasienten døde (se over)) og hyperbilirubinemi (1 tilfelle, pasienten avbrøt behandlingen (se over)) ble vurdert som alvorlige. To pediatriske rapporter (1,7 %) om veneokklusiv sykdom (VOD) ble vurdert som relatert til studielegemiddel.

Etter markedsføring har tilfeller av VOD med dødelig utfall blitt rapportert hos pediatriske og voksne pasienter (se pkt. 4.4).

I tillegg opplevde 50/113 pasienter som fikk klofarabin minst én alvorlig forhøyet ALAT (minst US NCI CTC grad 3), 36/100 forhøyet ASAT og 15/114 forhøyet bilirubin-nivå. De fleste rapporterte tilfellene av forhøyet ALAT og ASAT inntraff innen 10 dager etter klofarabinadministrasjon og gikk tilbake til ≤ grad 2 i løpet av 15 dager. Der oppfølgingsdata var tilgjengelig, så man at de fleste av de forhøyede bilirubin-nivåene gikk tilbake til ≤ grad 2 i løpet av 10 dager.

Systemisk Inflammatorisk ResponsSyndrom (SIRS) eller kapillærlekkasjesyndrom

SIRS, kapillærlekkasjesyndrom (tegn og symptomer på frigjøring av cytokiner, f.eks. takypné, takykardi, hypotensjon, lungeødem) ble rapportert som en bivirkning hos 5 % (6/115) av pediatriske pasienter (5 ALL, 1 AML) (se pkt. 4.4.). Tretten tilfeller av tumorlysesyndrom, kapillærlekkasjesyndrom eller SIRS er rapportert; SIRS (2 tilfeller, begge ble vurdert som alvorlige), kapillærlekkasjesyndrom (4 tilfeller, 3 ble vurdert som alvorlige og relaterte) og tumorlysesyndrom (7 tilfeller, 6 ble vurdert som relaterte og 3 av disse ble vurdert som alvorlige).

Etter markedsføring har tilfeller av kapillærlekkasjesyndrom med dødelig utfall blitt rapportert (se pkt. 4.4).

Gastrointestinale sykdommer

Tilfeller av enterokolitt, inkludert nøytrophen kolitt, tyflitt og *C. Difficile*-kolitt, har blitt rapportert under behandling med klofarabin. Enterokolitt kan føre til komplikasjoner som nekrose, perforering eller sepsis, og kan være dødelig (se pkt. 4.4).

Hud- og underhudssykdommer

Stevens-Johnson syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), inkludert dødelige tilfeller, har blitt rapportert hos pasienter under eller rett etter behandling med klofarabin. Andre eksfoliative lidelser har også blitt rapportert.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Symptomer

Det er ingen rapporterte tilfeller av overdosering. Mulige symptomer på overdosering forventes imidlertid å omfatte kvalme, oppkast, diaré og alvorlig benmargssuppresjon. Hittil er høyeste døgndose gitt til mennesker 70 mg/m² i 5 påfølgende dager (2 pediatriske ALL-pasienter). Bivirkningene observert hos disse pasientene omfattet oppkast, hyperbilirubinemi, forhøyede transaminasenivåer og makulopapuløst utslett.

Behandling

Det finnes ingen spesifikk antidotbehandling. Umiddelbar seponering av behandling, grundig overvåking og iverksetting av egnede støttetiltak anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01B B06.

Virkningsmekanisme

Klofarabin er en antimetabolitt til purinnukleosid. Antitumoraktiviteten antas å skyldes 3 mekanismer:

- DNA-polymerase α -hemming medfører terminering av DNA-elongering og/eller DNA-syntese / reparasjon.
- Hemming av ribonukleotidreduktase med reduksjon av cellulære deoksynukleotidtrifosfat-(dNTP)-reserver.
- Nedbrytning av mitokondriell membranintegritet med frisetting av cytokrom C og andre proapoptotiske faktorer medfører programmert celledød selv hos lymfocytter som ikke er i deling.

Klofarabin må først diffundere eller transporteres til målceller, hvor det fortløpende fosforyleres til mono- og bifosfat av intracellulære kinaser og til slutt til det aktive konjugatet klofarabin 5'-trifosfat. Klofarabin har høyere affinitet til ett av de aktiverende fosforylerende enzymene, deoksycytidinkinase, enn det naturlige substratet deoksycytidin.

I tillegg er klofarabin mer motstandsdyktig mot cellulær nedbrytning av adenosindeaminase og mindre utsatt for fosforolytisk spaltning enn andre virkestoffer i sin gruppe, mens klofarabintrifosfat har tilsvarende eller større affinitet til DNA-polymerase α og ribonukleotidreduktase enn deoksyadenosintrifosfat.

Farmakodynamiske effekter

In vitro-studier har vist at klofarabin hemmer cellevekst og er cytotoxisk overfor mange raskt prolifererende hematologiske og solide tumorcellelinjer. Det er også aktivt overfor hvilende lymfocytter og makrofager. I tillegg forsinket klofarabin tumorvekst og forårsaket i noen tilfeller tumorregresjon hos et utvalg av humane og murine tumorxenotransplantater implantert hos mus.

Klinisk effekt og sikkerhet

Klinisk effekt: For å tillate systematisk vurdering av responser som ses hos pasienter, har en ikke-blindet uavhengig responsvurderingsgruppe (Independent Response Review Panel - IRRP) bestemt følgende responsgrader ut fra definisjoner laget av Children's Oncology Group:

CR = Komplett remisjon	Pasienter som oppfyller alle følgende kriterier: • Ingen spor av sirkulerende blastceller eller ekstramedullær sykdom • En M1 benmarg ($\leq 5\%$ blastceller) • Restitusjon av perifert celletall (plater $\geq 100 \times 10^9/l$ og ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Komplett remisjon i fravær av total platerestitusjon	• Pasienter som oppfyller alle kriteriene for CR unntatt restitusjon av platetall til $> 100 \times 10^9/l$
PR = Partiell remisjon	Pasienter som oppfyller alle følgende kriterier: • Fullstendig fravær av sirkulerende blastceller • En M2 benmarg ($\geq 5\%$ og $\leq 25\%$ blastceller) og normale progenitorceller • En M1 benmarg som ikke kvalifiserte for CR eller CRp
Total remisjons (OR)-grad	• (Antall pasienter med en CR + antall pasienter med en CRp) / antall kvalifiserte pasienter som fikk klofarabin

Sikkerhet og effekt av klofarabin ble vurdert i en fase I, åpen, ikke-komparativ, doseøkingsstudie hos 25 pediatriske pasienter med residivert eller refraktær leukemi (17 ALL, 8 AML), som ikke hadde hatt effekt av standardbehandling eller som det ikke fantes annen behandling for. Dosering startet på 11,25 mg/m²/døgn med økning til 15, 30, 40, 52 og 70 mg/m²/døgn ved intravenøs infusjon i 5 dager hver 2. til 6. uke avhengig av bivirkninger og respons. Ni av 17 ALL-pasienter ble behandlet med klofarabin 52 mg/m²/døgn. Av de 17 ALL-pasientene oppnådde 2 komplett remisjon, (12 %, CR) og 2 delvis remisjon (12 %, PR) ved varierende doser. Dosebegrensende bivirkninger i denne studien var hyperbilirubinemi, forhøyede transaminasenivåer og makulopapuløst utslett ved 70 mg/m²/døgn (2 ALL-pasienter, se pkt. 4.9).

En multisenter, fase II, åpen, ikke-komparativ studie med klofarabin ble utført for å bestemme total remisjonsgrad hos tungt forbehandlede pasienter (≤ 21 år ved førstegangsdiagnose) med residivert eller refraktær ALL definert ved hjelp av "French-American-British" (FAB)-klassifisering. Maksimal tolerert dose identifisert i fase I-studien beskrevet over på klofarabin 52 mg/m²/døgn ble gitt via intravenøs infusjon i 5 påfølgende dager hver 2. til 6. uke. Tabellen under oppsummerer de viktigste effektresultatene fra denne studien.

Pasienter med ALL må ikke ha vært kandidater for behandling med høyere kureringspotensiale og må ha vært i andre eller senere residiv og/eller refraktære, dvs. ikke oppnådd remisjon etter minst to tidligere behandlingsregimer. Før inklusjon i studien hadde 58 av de 61 pasientene (95 %) fått 2 til 4 forskjellige induksjonsregimer, og 18/61 (30 %) av disse pasientene hadde tidligere fått minst 1 hematologisk stamcelletransplantasjon (HSCT). Median alder på behandlede pasienter (37 gutter, 24 jenter) var 12 år.

Administrasjon av klofarabin medførte en dramatisk og rask reduksjon av perifere leukemiceller hos 31 av de 33 pasientene (94 %) som hadde målbart absolutt blastcelletall i utgangspunktet. De 12 pasientene som oppnådde en total remisjon (CR + CRp) hadde en median overlevelsesetid på 69,5 uker ved avslutning av datainnhenting. Responser ble sett ved forskjellige immunfenotyper av ALL, inkludert pre-B-celle og T-celle. Selv om transplantasjonsgrad ikke var et studieendepunkt, skulle 10/61 pasienter (16 %) få en HSCT etter behandling med klofarabin (3 etter å ha oppnådd en CR, 2 etter en CRp, 3 etter en PR, 1 pasient som ble vurdert som behandlingssvikt av IRRP og 1 som

ble vurdert som ikke evaluerbar av IRRP). Responsvarigheten er uklar for pasienter som fikk en HSCT.

Effektresultater fra nøkkelstudien hos pasienter (≤ 21 år ved førstegangsdiagnose) med residivert eller refraktær ALL etter minst to tidligere behandlingsregimer				
Responskategori	ITT* pasienter (n = 61)	Median remisjons- varighet (uker) (95 % KI)	Median tid til progresjon (uker)** (95 % KI)	Median total overlevelse (uker) (95 % KI)
Total remisjon (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 -)
Behandlingssvikt	33 (54 %)	N/A	4,0 (3,4 til 5,1)	7,6 (6,7 til 12,6)
Ikke evaluerbare	10 (16 %)	N/A		
Alle pasienter	61 (100 %)	N/A	5,4 (4,0 til 6,1)	12,9 (7,9 til 18,1)
*ITT = "intention to treat".				
**Pasienter i live og i remisjon ved tidspunktet for siste oppfølging ble sensurert ved det tidspunktet for analyse.				

Individuell remisjonsvarighet og overlevelsedata for pasienter som oppnådde CR eller CRp			
Beste respons	Tid til OR (uker)	Remisjonsvarighet (uker)	Total overlevelse (uker)
Pasienter som ikke fikk transplantasjon			
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
Pasienter som fikk transplantasjon mens de var i fortsatt remisjon*			
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+
Pasienter som fikk transplantasjon etter annen behandling eller residiv*			
CRp	4,0	35,4	113,3+***
CR	4,0	9,7	89,4***
* Remisjonsvarighet ble sensurert ved transplantasjonstidspunkt			
** Pasienten fikk en transplantasjon etter annen behandling			
*** Pasient fikk transplantasjon etter residiv			

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon og distribusjon

Farmakokinetikken til klofarabin ble studert hos 40 pasienter i alderen mellom 2 og 19 år med residivert eller refraktær ALL eller AML. Pasientene ble inkludert i én fase I- (n = 12) eller to fase II- (n = 14 / n = 14) studier på sikkerhet og effekt og fikk gjentatte doser av klofarabin ved intravenøs infusjon (se pkt. 5.1).

Farmakokinetikk hos pasienter fra 2 til 19 år med residivert eller refraktær ALL eller AML etter administrasjon av gjentatte doser av klofarabin ved intravenøs infusjon		
Parameter	Estimater basert på ikke-kompartimentell analyse (n = 14 / n = 14)	Estimater basert på annen analyse
<i>Distribusjon:</i>		
Distribusjonsvolum ("steady state")	172 l/m ²	
Plasmaproteinbinding		47,1 %
Serumalbumin		27,0 %
<i>Eliminasjon:</i>		
β-halveringstid for klofarabin	5,2 timer	
Halveringstid for klofarabintrifosfat		> 24 timer
Systemisk clearance	28,8 l/time/m ²	
Nyreclearance	10,8 l/time/m ²	
Dose utskilt i urin	57 %	

Multivariantanalyse viste at farmakokinetikken til klofarabin er vektavhengig, og selv om det ble vist at antall hvite blodceller (WBC) påvirker farmakokinetikken til klofarabin, syntes ikke dette å være tilstrekkelig til å individualisere pasienters doseringsregime ut fra WBC-tall. Intravenøs infusjon av klofarabin 52 mg/m² ga lik eksponering innenfor et stort vektområde. C_{max} er imidlertid omvendt proporsjonal med pasientvekt, og derfor kan små barn ha en høyere C_{max} på slutten av infusjonen enn et barn på 40 kg gitt samme dose av klofarabin per m². Lengre infusjonstider bør derfor vurderes hos barn som veier < 20 kg (se pkt. 4.2).

Biotransformasjon og eliminasjon

Klofarabin elimineres ved en kombinasjon av renal og ikke-renal utskillelse. Etter 24 timer er ca. 60 % av dosen utskilt uendret i urin. Hastigheten av klofarabinclearance synes å være mye høyere enn glomerulær filtrasjonshastighet, noe som indikerer filtrasjon og tubulær sekresjon som eliminasjonsmekanismer i nyrene. Da det ikke er påvist at klofarabin metaboliseres av cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet, er imidlertid ikke-renale eliminasjonsveier ukjente.

Det ble ikke observert noen tilsynelatende farmakokinetiske forskjeller mellom pasienter med ALL og AML, eller mellom gutter og jenter.

Det er ikke funnet noen sammenheng mellom eksponering for klofarabin eller klofarabintrifosfat og effekt eller bivirkninger hos denne populasjonen.

Spesielle populasjoner:

Voksne (> 21 og < 65 år)

Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå sikkerhet og effekt av klofarabin hos voksne pasienter. Farmakokinetikken til klofarabin hos voksne med residivert eller refraktær AML etter administrasjon av en enkeltdose klofarabin 40 mg/m² ved intravenøs infusjon over 1 time, var imidlertid sammenlignbar med den beskrevet over hos pasienter fra 2 til 19 år med residivert eller refraktær ALL eller AML etter administrasjon av klofarabin 52 mg/m² ved intravenøs infusjon over 2 timer i 5 påfølgende dager.

Eldre (≥ 65 år)

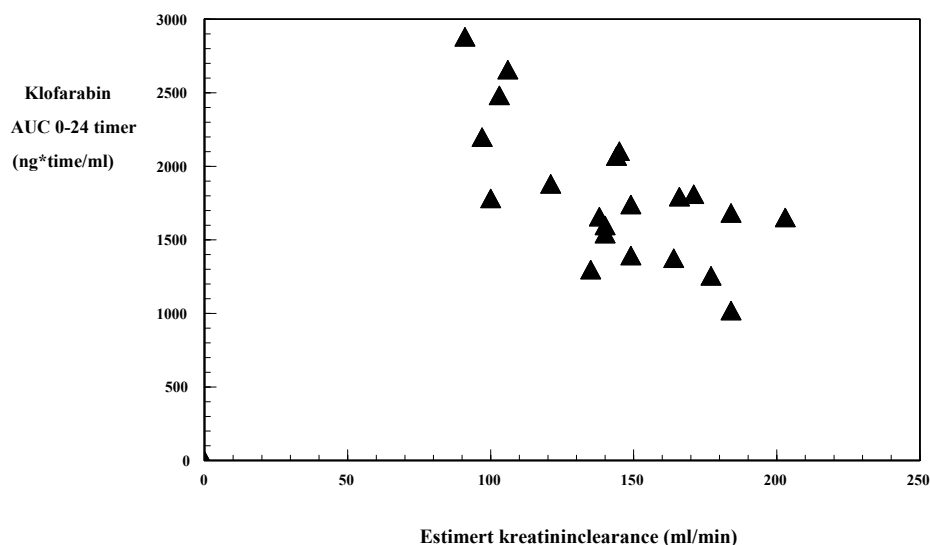
Det foreligger ikke tilstrekkelige data til å fastslå sikkerhet og effekt av klofarabin hos pasienter som er 65 år eller eldre.

Nedsatt nyrefunksjon

Per i dag er det begrenset mengde data på farmakokinetikken til klofarabin hos pediatrike pasienter med nedsatt kreatininclearance. Disse dataene indikerer imidlertid at klofarabin kan akkumuleres hos disse pasientene (se figur under).

Farmakokinetiske populasjonsdata hos voksne og pediatrike pasienter tyder på at pasienter med stabil moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30 – < 60 ml/min) som får en dosereduksjon på 50 %, oppnår tilsvarende klofarabineksponering som pasienter med normal nyrefunksjon som får standarddosering.

Klofarabin AUC_{0-24 timer} ved estimert "baseline" kreatininclearance hos pasienter på 2 til 19 år med residivert eller refraktær ALL eller AML (n = 11 / n = 12) etter administrasjon av gjentatte doser av klofarabin ved intravenøs infusjon (kreatininclearance estimert ved Schwartz formel)



Nedsatt leverfunksjon

Det er ingen erfaring hos pasienter med nedsatt leverfunksjon (serumbilirubin > 1,5 x ULN pluss ASAT og ALAT > 5 x ULN), og leveren er et mulig målorgan for toksisitet (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksikologistudier av klofarabin hos mus, rotter og hunder viste at raskt prolifererende vev var det primære målorganet for toksisitet.

Hos rotter ble det sett hjerteeffekter som var forenlige med kardiomyopati og bidro til tegn på hjertesvikt etter gjentatte behandlingssykluser. Forekomsten av disse toksisitetene var avhengig av både klofarabindosen og behandlingsvarigheten. De ble rapportert ved eksponeringsnivåer (C_{max}) ca. 7 til 13 ganger (etter 3 eller flere doseringssykluser) eller 16 til 35 ganger (etter én eller flere doseringssykluser) høyere enn klinisk eksponering. De minimale effektene sett ved lavere doser indikerer at det er en terskel for hjertetoksitet, og ikke-lineær plasmafarmakokinetikk hos rotter kan spille en rolle for de observerte effektene. Mulig risiko for mennesker er ukjent.

Glomerulonefropati ble rapportert hos rotter ved eksponeringsnivåer 3 til 5 ganger høyere enn klinisk AUC etter 6 doseringssykluser med klofarabin. Det var kjennetegnet ved en liten fortykkelse av glomerulær basalmembran med kun lett tubuliskade, og var ikke forbundet med endringer i serumkjemi.

Levereffekter ble sett hos rotter etter kronisk administrasjon av klofarabin. Disse representerer trolig summen av degenerative og regenerative endringer som følge av behandlingssykluser, og var ikke forbundet med endringer i serumkjemi. Histologiske tegn på levereffekter ble sett hos hunder etter akutt administrasjon av høye doser, men var heller ikke ledsaget av endringer i serumkjemi.

Doserelaterte bivirkninger på kjønnsorganer hos hanner ble observert i mus, rotter og hunder. Disse effektene omfattet bilateral nedbrytning av seminiferøst epitel med spermatider som ble holdt tilbake og interstitiell celleatrofi hos rotter ved svært høye eksponeringsnivåer ($150 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$), og cellenedbrytning i epididymis og nedbrytning av seminiferøst epitel hos hunder ved klinisk relevante eksponeringsnivåer ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ av klofarabin).

Forsinket ovarieatrofi eller -nedbrytning og slimhinneapoptose i uterus ble observert hos hunnmus ved den eneste brukte dosen på $225 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ av klofarabin.

Klofarabin var teratogent hos rotter og kaniner. Økninger i postimplantasjonstap, redusert fostervekt og redusert kullstørrelse sammen med økt antall misdannelser (gross external, bløtvev) og skjelettforandringer (inkludert forsinket forbening) ble rapportert hos rotter som fikk doser som ga ca. 2 til 3 ganger klinisk eksponering ($54 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$) og kaniner som fikk $12 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ av klofarabin. (Det er ingen eksponeringsdata for kaniner.) Grensen for utviklingstoksitet ble ansett å være $6 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ hos rotter og $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ hos kaniner. Nivået der ingen effekt ble observert (NOEL) for maternell toksitet var $18 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ hos rotter og over $12 \text{ mg/m}^2/\text{døgn}$ hos kaniner. Fertilitetsstudier er ikke utført.

Gentoksisitetsstudier viste at klofarabin ikke var mutagent i testen for bakteriell reversmutasjon, men induerte klastogene effekter i den ikke-aktiverede kromosomavvikstesten med ovarieceller fra kinesisk hamster og rottemikronukleustesten *in vivo*.

Karsinogenitetsstudier er ikke utført.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Natriumklorid

Vann til injeksjonsvæsker

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

3 år.

Det fortynnede konsentratet er kjemisk og fysisk stabilt i 3 dager ved 2 °C til 8 °C og ved romtemperatur (opptil 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør det brukes omgående. Dersom det ikke brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, hvis ikke fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hetteglass av type I-glass med brombutyl gummipropp, polypropylen vippelukk og aluminiumsforsigling. Hetteglasset inneholder 20 ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning og er pakket i en eske. Hver eske inneholder 1, 3, 4, 10 eller 20 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Forholdsregler for administrering

Evoltra 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må fortynnes før bruk. Det bør filtreres gjennom et sterilt 0,2 mikrometer sprøytefilter og deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenøs infusjonsvæske til et totalvolum i henhold til eksemplene gitt i tabellen under. Endelig fortynningsvolum kan imidlertid variere etter pasientens kliniske tilstand og legens valg. (Hvis bruk av et 0,2 mikrometer sprøytefilter ikke er mulig, bør konsentratet forfiltreres med et 5 mikrometer filter, fortynnes og deretter gis gjennom et 0,22 mikrometer in-line filter.)

Foreslått fortynningsplan basert på anbefalt klofarabindosering på 52 mg/m²/døgn		
Kroppsoverflate (m²)	Konsentrat (ml)*	Totalt fortynningsvolum
≤ 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 konsentrat inneholder 1 mg klofarabin. Hvert 20 ml hetteglass inneholder 20 mg klofarabin. Til pasienter med en kroppsoverflate ≤ 0,38 m ² kreves derfor deler av innholdet i ett hetteglass for å lage de anbefalte døgndosene av klofarabin. Til pasienter med en kroppsoverflate > 0,38 m ² kreves imidlertid innholdet fra 1 til 7 hetteglass for å lage de anbefalte døgndosene av klofarabin.		

Det fortynnede konsentratet skal være en klar, fargeløs oppløsning. Det skal sjekkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.

Instruksjoner for håndtering

Prosedyrer for riktig håndtering av antineoplastiske midler bør følges. Cytotoksiske legemidler skal håndteres med forsiktighet.

Bruk av engangshansker og beskyttelseskler anbefales ved håndtering av Evoltra. Hvis legemidlet kommer i kontakt med øyne, hud eller slimhinner, skyll omgående med rikelige mengder vann.

Evoltra skal ikke håndteres av gravide kvinner.

Destruksjon

Evoltra er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. mai 2006
Dato for siste fornyelse: 14. januar 2016

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK
ETTER AUTORISASJON FOR
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT
GRUNNLAG**

A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN GITT PÅ SÆRSKILT GRUNNLAG

Ettersom dette er en godkjennelse gitt på særskilt grunnlag som følger Artikkel 14(8) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen utføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gi årlige oppdateringer på ny	Årlig,

informasjon om effekt og sikkerhet for produktet hos barn med akutt lymfoblastisk leukemi som har fått tilbakefall eller som er refraktære etter å ha mottatt minst 2 tidligere regimer og hvor det ikke er noen andre behandlingsalternativer som forventes å resultere i en varig respons.	samtidig med innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter
--	--

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Evoltra 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
klofarabin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert 20 ml hetteglass inneholder 20 mg klofarabin

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Hjelpestoffer: Natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker. Høyt natriuminnhold.
Se pakningsvedlegg for mer informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
20 mg/20 ml

1 hetteglass
3 hetteglass
4 hetteglass
10 hetteglass
20 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Intravenøs bruk.

Skal filtreres og fortynnes før bruk.
Til engangsbruk.

Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UTLØPSDATO

EXP:

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

14. GENERELL KLASSEFIKASJON FOR UTTLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

ETIKETT PÅ HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Evoltra 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
klofarabin
Intravenøs bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Les pakningsvedlegget før bruk

3. UTLØPSDATO

EXP:

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot:

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

20 mg/20 ml

6. ANNET

Sanofi B.V.

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Evoltra 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning klofarabin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Evoltra er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Evoltra
3. Hvordan du bruker Evoltra
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Evoltra
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Evoltra er og hva det brukes mot

Evoltra inneholder virkestoffet klofarabin. Klofarabin tilhører legemiddelgruppen kreftlegemidler. Det virker ved å hindre veksten av unormale hvite blodceller, og tar til slutt livet av dem. Det virker best mot celler som deler seg raskt – som kreftceller.

Evoltra brukes til å behandle barn (≥ 1 år gamle), ungdommer og unge voksne opptil 21 år med akutt lymfoblastisk leukemi (ALL) når tidligere behandlinger ikke har virket, eller har sluttet å virke. Akutt lymfoblastisk leukemi skyldes unormal vekst av visse typer hvite blodceller.

2. Hva du må vite før du bruker Evoltra

Bruk ikke Evoltra

- dersom du er allergisk overfor klofarabin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6),
- dersom du ammer (se avsnittet "Graviditet og amming" under),
- dersom du har alvorlige nyre- eller leverproblemer.

Informér legen hvis noe av dette gjelder deg. Hvis du er forelder til et barn som behandles med Evoltra, **informér legen hvis noe av dette gjelder barnet ditt.**

Advarsler og forsiktighetsregler

Informér legen hvis du har noe av dette. Det er mulig at Evoltra ikke passer for deg:

- dersom du har hatt en alvorlig reaksjon etter tidligere bruk av dette legemidlet,
- dersom du har eller har hatt nyresykdom,
- dersom du har eller har hatt leversykdom,
- dersom du har eller har hatt hjertesykdom.

Informer legen eller pleieren straks hvis du opplever noe av det følgende, fordi det er mulig at behandlingen må avsluttes:

- hvis du får feber eller høy kroppstemperatur – fordi klofarabin reduserer antallet blodceller som lages i benmargen, kan du være mer utsatt for å få infeksjoner
- hvis du får pustevansker, rask pust eller blir andpusten
- hvis du merker en endring i hjerterytmen din
- hvis du blir svimmel (ør) eller besvimer – det kan være et symptom på lavt blodtrykk
- hvis du blir kvalm eller får diaré (løs avføring)
- hvis urinen din er mørkere enn vanlig – det er viktig å drikke mye vann for å unngå uttørring.
- hvis du får et utslett med blemmer eller munnsår
- hvis du mister appetitten, er kvalm, kaster opp, har diaré, mørk urin og lys avføring, magesmerter, gulsott (huden og det hvite i øyet blir gulfarget), eller hvis du føler deg generelt uvel, kan dette være symptomer på betennelse i leveren (hepatitt) eller leverskade (leversvikt)
- hvis du tisser lite eller ingenting, eller blir søvnig, kvalm, kaster opp, blir andpusten, mister appetitten og/eller føler deg kraftløs (dette kan være tegn på akutt nyresvikt/nyresvikt).

Hvis du er forelder til et barn som behandles med Evoltra, informer legen hvis barnet ditt har noen av tilstandene over.

Under behandling med Evoltra, vil legen ta regelmessige blodprøver og andre prøver for å overvåke helsen din. På grunn av måten dette legemidlet virker på, vil det påvirke blodet ditt og andre organer.

Snakk med legen om prevensjon. Unge menn og kvinner må bruke sikker prevensjon under og etter behandling. Se avsnittet "Graviditet og amming" under. Evoltra kan skade både mannlige og kvinnelige kjønnsorganer. Be legen forklare hva som kan gjøres for å beskytte deg, eller gjøres for at du kan få barn.

Andre legemidler og Evoltra

Snakk med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke:

- legemidler mot hjertesykdom
- legemidler som endrer blodtrykket ditt
- legemidler som påvirker leveren eller nyrene dine
- andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler

Graviditet og amming

Klofarabin bør ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig.

Kvinner som kan bli gravide: du må bruke sikker prevensjon under behandling med klofarabin og i 6 måneder etter fullført behandling. Klofarabin kan medføre skade hos ufødte barn når det brukes av gravide kvinner. Hvis du er gravid eller blir gravid under behandling med klofarabin, **må du få øyeblikkelig medisinsk rådgivning.**

Menn må også bruke sikker prevensjon og rådes til å ikke gjøre kvinner gravide mens de får klofarabin, og i 3 måneder etter fullført behandling.

Hvis du ammer, må du slutte å amme før du starter behandlingen, og ikke amme under behandlingen eller de første 2 uker etter at behandlingen er avsluttet.

Kjøring og bruk av maskiner

Ikke kjør bil eller bruk verktøy eller maskiner hvis du er svimmel, ør eller føler at du kan besvime.

Evoltra inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder 72 mg natrium (finnes i bordsalt) i hvert hetteglass. Dette tilsvarer 3,6 % av den anbefalte maksimale daglige dosen av natrium gjennom dietten for en voksen person. Snakk med legen eller apoteket dersom du trenger 5 eller flere hetteglass daglig i løpet av behandlingssyklusen din over en lengre periode, spesielt om du har blitt anbefalt å gå på en saltfattig (natriumfattig) diett.

3. Hvordan du bruker Evoltra

Behandlingen din med Evoltra er forskrevet av en kvalifisert lege med erfaring i behandling av leukemi.

Legen vil bestemme dosen som er riktig for deg avhengig av din høyde, vekt og allmenntilstand. Før du får Evoltra, vil det bli fortynnet i en natriumkloridoppløsning (salt og vann). Informer legen dersom du er på en kontrollert natriumdiett, da det kan påvirke hvordan du skal få legemidlet ditt.

Legen vil gi deg Evoltra én gang daglig i 5 dager. Du vil få det som en infusjon gjennom en lang, tynn slange som går inn i en vene (et drypp), eller inn i et lite medisinsk apparat som settes inn under huden ("port-a-cath") hvis du (eller barnet ditt) har fått satt det inn. Infusjonstiden vil være 2 timer. Hvis du (eller barnet ditt) veier under 20 kg, kan infusjonstiden være lenger.

Legen vil overvåke helsen din og kan endre dosen din avhengig av responsen din på behandlingen. Det er viktig å drikke mye vann for å unngå uttørring.

Dersom du tar for mye av Evoltra

Informér legen med en gang dersom du tror at du har fått for mye legemiddel.

Dersom du har glemt å ta Evoltra

Legen vil fortelle deg når du skal få dette legemidlet. Informer legen med en gang dersom du tror at det er en dose du ikke har fått.

Spør lege dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Svært vanlige (kan inntreffe hos flere enn 1 av 10 personer):

- angst, hodepine, feber, tretthet (fatigue)
- kvalme, oppkast, diaré (løs avføring)
- rødme, kløende og betent hud, betennelse i slimhinner i munnen og andre steder
- du kan få flere infeksjoner enn vanlig, fordi Evoltra kan reduserer antallet av visse blodceller i kroppen din
- hudutslett som kan være kløende, rødt, smertefullt eller gi hudavskalling blant annet i håndflater og på fotsåler, eller små rødlige eller lilla flekker under huden

Vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 10 personer):

- infeksjoner i blodet, lungebetennelse, helvetesild, implantatinfeksjoner, infeksjoner i munnen som trøske og forkjølelsessår
- endringer i blodsammensetning, endringer i hvite blodceller
- allergiske reaksjoner
- tørste og mørkere eller mindre urin enn vanlig, redusert eller manglende appetitt, vekttap
- uro, irritabilitet eller rastløshet
- nummenhet eller svakhet i armer og ben, nummenhet i huden, søvnighet, svimmelhet, skjelving
- hørselsproblemer
- vannansamling rundt hjertet, rask hjerterytme
- lavt blodtrykk, kul grunnet kraftig blåmerke
- lekkasje fra små blodårer, rask pust, neseblødninger, pustevansker, andpustenhet, hoste
- oppkast av blod, magesmerter, smerter i endetarmen
- blødning i hjernen, magen, tarmen eller lungene, i munn eller tannkjøtt, munnsår, betennelse i munnhulen
- gulfarging av hud og øyne (også kalt gulsott) eller andre leversykdommer
- blåmerker, hårtap, endret hudfarge, økt svetting, tørr hud eller andre hudproblemer

- smerter i brystkassen eller -bena, nakke- eller rygg smerter, smerter i armer/ben, muskler eller ledd
- blod i urinen
- organsvikt, smerter, økt muskelspenning, væskeopphopning og hevelse i deler av kroppen inkludert armer og ben, endringer i sinnsstemning, følelse av å være varm, kald eller unormal
- klofarabin kan påvirke nivået av visse stoffer i blodet. Legen vil ta regelmessige blodprøver for å sjekke om kroppen din fungerer som den skal.
- leverskade (leversvikt)
- lite eller ingen urin, søvnighet, kvalme, oppkast, andpustenhet, tap av appetitt og/eller kraftløshet (tegn på mulig akutt nyresvikt eller nyresvikt).

Mindre vanlige (kan inntreffe hos opptil 1 av 100 personer):

- betennelse i leveren (hepatitt)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Evoltra

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter EXP/Utløpsdato. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.

Skal ikke fryses.

Når det er tilberedt og fortynnet bør Evoltra brukes med en gang eller innen 24 timer hvis det oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C).

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Evoltra

Virkestoff er klofarabin. Hver ml inneholder 1 mg klofarabin. Hvert 20 ml hetteglass inneholder 20 mg klofarabin.

Andre innholdsstoffer er natriumklorid og vann til injeksjonsvæsker.

Hvordan Evoltra ser ut og innholdet i pakningen

Evoltra er et konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning. Det er en klar, nesten fargeløs oppløsning som tilberedes og fortynnes før bruk. Det leveres i 20 ml hetteglass. Hetteglassene inneholder 20 mg klofarabin og er pakket i en eske. Hver eske inneholder 1, 3, 4, 10 eller 20 hetteglass. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

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

România
Sanofi-aventis Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er blitt godkjent på særskilt grunnlag. Det innebærer at det ikke har vært mulig å få fullstendig dokumentasjon for legemidlet på grunn av lav sykdomsinsidens. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil årlig evaluere all ny tilgjengelig informasjon om legemidlet og dette pakningsvedlegget vil bli oppdatert etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>, og på nettstedet til www.felleskatalogen.no. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Spesielle forholdsregler for administrasjon

Evoltra 1 mg/ml konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning må fortynnes før bruk. Det skal filtreres gjennom et sterilt 0,2 mikrometer sprøytefilter og deretter fortynnes med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenøs infusjonsvæske til et totalvolum i henhold til eksemplene gitt i tabellen under. Endelig fortynningsvolum kan imidlertid variere etter pasientens kliniske tilstand og legens valg. (Hvis bruk av et 0,2 mikrometer sprøytefilter ikke er mulig, bør konsentratet forfiltreres med et 5 mikrometer filter, fortynnes og deretter gis gjennom et 0,22 mikrometer in-line filter.)

Foreslått fortynningsplan basert på anbefalt klofarabindosering på 52 mg/m²/døgn		
Kroppsoverflate (m²)	Konsentrat (ml)*	Totalt fortynningsvolum
≤ 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 konsentrat inneholder 1 mg klofarabin. Hvert 20 ml hetteglass inneholder 20 mg klofarabin. Til pasienter med en kroppsoverflate ≤ 0,38 m ² kreves derfor deler av innholdet i ett hetteglass for å lage de anbefalte døgndosene av klofarabin. Til pasienter med en kroppsoverflate > 0,38 m ² kreves imidlertid innholdet fra 1 til 7 hetteglass for å lage de anbefalte døgndosene av klofarabin.		

Det fortynnede konsentratet skal være en klar, fargeløs oppløsning. Det skal sjekkes visuelt for partikler og misfarging før administrasjon.

Det fortynnede konsentratet er kjemisk og fysisk stabilt i 3 dager ved 2 °C til 8 °C og ved romtemperatur (opptil 25 °C). Av mikrobiologiske hensyn bør det brukes omgående. Dersom det ikke

brukes omgående er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis ikke lenger enn 24 timer ved 2 °C til 8 °C, hvis ikke fortynning er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold. Skal ikke fryses.

Instruksjoner for håndtering

Prosedyrer for riktig håndtering av antineoplastiske midler skal følges. Cytotoksiske legemidler skal håndteres med forsiktighet.

Bruk av engangshansker og beskyttelsesklær anbefales ved håndtering av Evoltra. Hvis legemidlet kommer i kontakt med øyne, hud eller slimhinner, skyll omgående med rikelige mengder vann. Evoltra skal ikke håndteres av gravide kvinner.

Destruksjon

Evoltra er kun til engangsbruk. Ikke anvendt legemiddel eller avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.