

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Evoltra 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 1 mg klofarabin.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin

Hjälpämne med känd effekt

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 180 mg natriumklorid, vilket motsvarar 3,6 mg natrium per ml (0,2 mmol).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Klar, nästan färglös lösning med ett pH på 4,5 till 7,5 och en osmolaritet på 270 till 310 mOsm/l.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Behandling av akut lymfatisk leukemi (ALL) hos pediatrika patienter som fått återfall eller är behandlingsresistenta efter att ha fått minst två tidigare behandlingsregimer, och där inget annat behandlingsalternativ förväntas att ge varaktig respons. Säkerhet och effekt har utvärderats hos patienter som var ≤ 21 år vid den första diagnosen (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen skall initieras och utföras under överinseende av läkare med erfarenhet av behandling av patienter med akuta leukemier.

Dosering

Vuxen population (inklusive äldre)

Det föreligger för närvarande otillräckligt med data för att fastställa säkerhet och effekt av klofarabin hos vuxna patienter (se avsnitt 5.2.).

Pediatrik population

Barn och ungdomar (≥ 1 års ålder)

Rekommenderad dos vid monoterapi är 52 mg/m² kroppsytan givet som intravenös infusion över 2 timmar dagligen i 5 på varandra följande dagar. Kroppsytan måste beräknas utifrån patientens faktiska längd och vikt innan varje behandlingscykel startar. Behandlingscykeln skall upprepas var 2:a till 6:e vecka (från startdagen i föregående cykel) efter återhämtning av normal hematopoies (d.v.s. ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$) och återgång till ursprunglig organfunktion. En 25 % dosreducering kan vara nödvändig

hos patienter som utvecklar signifikant toxicitet (se nedan). För närvarande finns begränsad erfarenhet från patienter som har fått fler än 3 behandlingscykler (se avsnitt 4.4).

De flesta patienter som svarar på klofarabin gör det efter 1 eller 2 behandlingscykler (se avsnitt 5.1). Möjlig nytta och risk i samband med fortsatt behandling hos patienter som inte visar hematologisk och/eller klinisk förbättring efter 2 behandlingscykler bör därför utvärderas av den behandlande läkaren (se avsnitt 4.4).

Barn som väger < 20 kg

En infusionstid på > 2 timmar bör övervägas för att bidra till att reducera symtom på ångest och irritation och för att undvika onödigt höga maximala koncentrationer av klofarabin (se avsnitt 5.2).

Barn < 1 år

Det saknas data på farmakokinetik, säkerhet eller effekt av klofarabin hos småbarn. En säker och effektiv dosrekommendation för patienter < 1 år har inte fastställts.

Dosreduktion för patienter som utvecklar hematologisk toxicitet

Om ANC inte återhämtar sig efter 6 veckor från behandlingscykelns start bör en benmärgspunktion utföras för att bestämma om sjukdomen eventuellt är refraktär. Om persistent leukemi inte är uppenbart rekommenderas att dosen vid nästa cykel reduceras med 25 % jämfört med tidigare dos efter att ANC återgått till $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Skulle patienten få ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ under mer än 4 veckor från start av senaste cykel rekommenderas en 25 % dosreducering vid nästa cykel.

Dosreduktion till patienter som utvecklar icke-hematologisk toxicitet

Infektiösa komplikationer

Om patienten utvecklar en kliniskt signifikant infektion kan klofarabinbehandlingen uppskjutas tills infektionen är kliniskt kontrollerad. Vid denna tidpunkt kan behandlingen åter initieras med full dos. I händelse av en andra kliniskt signifikant infektion bör behandlingen med klofarabin skjutas upp tills infektionen är kliniskt kontrollerad och kan sedan åter initieras med en 25 % dosreduktion.

Icke-infektiösa komplikationer

Om patienten utvecklar en eller flera allvarliga toxicitetsreaktioner (US National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) grad 3 toxicitet med undantag av illamående och kräkningar) bör behandlingen uppskjutas tills reaktionerna har återgått till utgångsvärdet eller till en punkt där de inte längre är allvarliga och där den potentiella nyttan av fortsatt behandling med klofarabin överväger risken vid fortsatt behandling. Det rekommenderas då att klofarabin administreras med en 25 % dosreduktion.

Skulle en patient utveckla samma allvarliga toxicitet vid ett andra tillfälle bör behandlingen uppskjutas tills toxiciteten återgår till utgångsvärdet eller till en punkt där den inte längre är allvarlig och där den potentiella nyttan av fortsatt behandling med klofarabin överväger risken vid fortsatt behandling. Det rekommenderas då att klofarabin administreras med en ytterligare 25 % dosreduktion.

Behandling med klofarabin skall avbrytas hos patienter som utvecklar en allvarlig toxicitet vid ett tredje tillfälle, en allvarlig toxicitet som inte återgår inom 14 dagar (se ovan för undantag), eller en livshotande eller invalidiserande toxicitet (UC NCI CTC toxicitet av grad 4) (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Patienter med njurinsufficiens

De begränsade data som finns indikerar att klofarabin kan ackumuleras hos patienter med sänkt kreatininclearance (se avsnitt 4.4 och 5.2). Klofarabin är kontraindicerat för användning till patienter med svår njurinsufficiens (se avsnitt 4.3) och bör användas med försiktighet till patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.4).

För patienter med måttlig njurinsufficiens (kreatininclearance 30 – <60 ml/min) krävs en 50-procentig dosreduktion (se avsnitt 5.2).

Patienter med nedsatt leverfunktion

Det saknas erfarenhet från patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 1,5 x ULN samt ASAT och ALAT > 5 x ULN) och levern är ett potentiellt målorgan för toxicitet. Klofarabin är därför kontraindicerat för användning till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3) och bör användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.4).

Administreringssätt

Den rekommenderade dosen bör ges som intravenös infusion. I kliniska studier har dock administrering gjorts via en central venkateter. Evoltra får inte blandas med eller ges samtidigt med andra läkemedel via samma intravenösa kanal (se avsnitt 6.2). För anvisningar om filtrering och spädning av läkemedlet före administrering (se avsnitt 6.6).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Användning hos patienter med allvarlig njurinsufficiens eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Evoltra är ett potent cytostatikum med signifikant potentiella hematologiska och icke- hematologiska biverkningar (se avsnitt 4.8). Följande parametrar bör noggrant övervakas hos patienter under behandling med klofarabin:

- Full blodkropp- och trombocyträkning bör genomföras regelbundet och mer frekvent hos patienter som utvecklar cytopeni.
- Njur- och leverfunktion före, under aktiv behandling och efter behandling. Klofarabin skall utsättas omedelbart om avsevärt ökade nivåer av kreatinin, leverenzymmer och/eller bilirubin observeras.
- Andningsstatus, blodtryck, vätskebalans och vikt under och omedelbart efter 5 dagars-perioden med klofarabinbehandling.

Blodet och lymfsystemet

Benmärgssuppression bör förväntas. Denna är vanligtvis reversibel och förefaller vara dosberoende. Svår benmärgssuppression omfattande neutropeni, anemi och trombocytopeni har observerats hos patienter som behandlats med klofarabin. Blödning, inklusive cerebral, gastrointestinal och pulmonell blödning, har rapporterats och kan vara livshotande. Majoriteten av dessa fall associerades med trombocytopeni (se avsnitt 4.8). I början av behandlingen fick dessutom de flesta patienter i kliniska studier hematologisk försämring som en manifestation av leukemi. På grund av det befintliga immunkomprometterade tillståndet hos dessa patienter och långvarig neutropeni som kan vara ett resultat av behandling med klofarabin, löper patienterna ökad risk för svåra opportunistiska infektioner, däribland svår sepsis med potentiellt dödlig utgång. Patienterna skall kontrolleras med avseende på tecken och symtom på infektion och behandlas omedelbart.

Förekomst av enterokolit, däribland neutropen kolit, tyflit och kolit orsakad av *C. difficile* har rapporterats vid behandling med klofarabin. Detta har förekommit oftare inom 30 dagar efter behandling, och vid kombinationskemoterapi. Enterokolit kan leda till nekros, perforation eller sepsiskomplikationer och kan leda till dödsfall (se avsnitt 4.8). Patienter bör övervakas avseende tecken och symtom på enterokolit.

Hud och subkutan vävnad

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), inklusive dödsfall, har rapporterats (se avsnitt 4.8). Klofarabin måste sättas ut om exfoliativa eller bullösa utslag uppträder eller om man misstänker SJS eller TEN.

Neoplasier benigna och maligna (samt cystor och polyper) och immunsystemet

Administrering av klofarabin resulterar i en snabb minskning av perifera leukemiceller. Patienter under behandling med klofarabin bör utvärderas och övervakas för tecken och symtom på tumörlyssyndrom och cytokinfrisättning (t.ex. takypné, takykardi, hypotension, lungödem) vilket kan utvecklas till Systemic Inflammatory response Syndrome (SIRS), kapillär-läckagesyndrom och/eller organ dysfunktion (se avsnitt 4.8).

- Profylaktisk administrering av allopurinol skall övervägas om hyperurikemi (tumörlys) förväntas.
- Patienterna skall få intravenös vätska under alla 5 dagarna då klofarabin administreras för att minska effekterna av tumörlys och andra händelser.
- Användning av profylaktiska steroider (t.ex. 100 mg/m² hydrokortison på dag 1 till och med 3) kan vara av nytta för att förhindra tecken eller symtom på SIRS eller kapillär-läckage.

Klofarabin skall utsättas omedelbart om patienten visar tidiga tecken eller symtom på SIRS/kapillär-läckagesyndrom eller en betydande organ dysfunktion, och lämpliga stödåtgärder inledas. Dessutom skall behandling med klofarabin avbrytas om patienten av någon anledning utvecklar hypotoni under de 5 dagar administrering sker. Fortsatt behandling med klofarabin, vanligtvis med en längre dos, kan övervägas när patientens tillstånd stabiliserats och organfunktionerna har återgått till utgångsläget.

De flesta patienter som svarar på klofarabin uppnår ett svar efter 1 eller 2 behandlingscykler (se avsnitt 5.1). Möjlig nytta och risk i samband med fortsatt behandling hos patienter som inte visar hematologisk och/eller klinisk förbättring efter 2 behandlingscykler bör därför utvärderas av behandlande läkare.

Hjärtat

Patienter med hjärtsjukdom och de som tar läkemedel kända för att påverka blodtrycket eller hjärtfunktionen bör övervakas noggrant under behandling med klofarabin (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Njurar och urinvägar

Det saknas erfarenhet från kliniska studier med pediatrika patienter med njurinsufficiens (definierat i kliniska studier som serumkreatinin $\geq 2 \times$ ULN för sin ålder) och klofarabin elimineras huvudsakligen via njurarna. Farmakokinetiska data tyder på att klofarabin kan ackumuleras hos patienter med sänkt kreatininclearance (se avsnitt 5.2). Klofarabin bör därför användas med försiktighet till patienter med mild till måttlig njurinsufficiens (se avsnitt 4.2 för dosjustering). Säkerhetsprofilen för klofarabin har inte fastställts för patienter med svår njurinsufficiens eller för patienter som får behandling för njurtransplantation (se avsnitt 4.3). Samtidig användning av läkemedel som har associerats med njurtoxicitet och sådana som elimineras via tubulär sekretion, såsom NSAID, amfotericin B, metotrexat, aminosider, organoplatin, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir och valganciklovir, bör undvikas, speciellt i 5 dagars-perioden med klofarabinadministrering, och i första hand bör läkemedel som inte är kända för att vara nefrotoxiska väljas (se avsnitt 4.5 och 4.8). Njursvikt eller akut njursvikt har observerats som en följd av infektioner, sepsis och tumörlyssyndrom (se avsnitt 4.8). Patienter ska följas upp avseende njurtoxicitet och klofarabin ska utsättas om nödvändigt.

Det observerades att frekvensen och svårighetsgraden av biverkningar, särskilt infektion, myelosuppression (neutropeni) och levertoxicitet, ökar när klofarabin ges i kombination. Patienter bör därför följas noggrant när klofarabin används i kombinationsbehandling.

Patienter som får klofarabin kan drabbas av kräkningar och diarré. De skall därför få råd beträffande lämpliga åtgärder för att undvika dehydrering. Patienterna skall instrueras att söka läkare om de får symtom på yrsel, svimningsanfall eller minskad urinvägsutskild. Profylaktiska antiemetiska läkemedel bör övervägas.

Lever och gallvägar

Det finns ingen erfarenhet från patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin > 1,5 x ULN samt ASAT och ALAT > 5 x ULN) och levern är ett potentiellt målorgan för toxicitet. Klofarabin bör därför användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2. och 4.3). Samtidig användning av läkemedel som har associerats med levertoxicitet bör så långt möjligt undvikas (se avsnitt 4.5 och 4.8). Om en patient utvecklar hematologisk toxicitet av grad 4 neutropeni (ANC <0,5 x 10⁹/l) som varar ≥4 veckor, ska dosen reduceras med 25 % för nästa cykel.

Behandling med klofarabin skall avbrytas hos patienter som utvecklar en allvarlig icke-hematologisk toxicitet vid ett tredje tillfälle, (US NCI CTC toxicitet av grad 3), en allvarlig toxicitet som inte återgår inom 14 dagar (med undantag av illamående/kräkningar) eller en livshotande eller invalidiserande icke-infektiös icke-hematologisk toxicitet (UC NCI CTC toxicitet av grad 4) (se avsnitt 4.2).

För patienter som tidigare fått en hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) kan risken vara större för hepatotoxicitet tydande på venoocklusiv sjukdom (VOD) efter behandling med klofarabin (40 mg/m²) vid användning i kombination med etoposid (100 mg/m²) och cyklofosamid (440 mg/m²). Efter introduktion av klofarabin på marknaden har allvarliga hepatotoxiska biverkningar med VOD (veno-ocklusiv sjukdom) hos pediatrika och vuxna patienter associerats med dödsfall. Fall av hepatit och leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med klofarabinbehandling (se avsnitt 4.8). Flertalet patienter erhöll konditioneringsregimer med busulfan, melfalan och/eller en kombination av cyklofosamid och helkroppsbestrålning. Allvarliga hepatotoxiska fall har rapporterats i en fas 1/2 kombinationsstudie av klofarabin hos pediatrika patienter med recidiv eller refraktär akut leukemi.

För närvarande finns begränsade säkerhets- och effektdata vid administrering av klofarabin under fler än 3 behandlingscykler.

Evoltra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 72 mg natrium per injektionsflaska, vilket motsvarar 3,6% av det maximala dagliga intag WHO rekommenderar för natrium. Den maximala dagliga dosen av denna produkt motsvarar 23,4 % av det maximala dagliga intag WHO rekommenderar för natrium. Evoltra anses ha hög natriumhalt. Detta bör särskilt beaktas för de som står på en saltfattig kost.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hittills har inga interaktionsstudier utförts. Dock finns inte kännedom om några kliniskt signifikanta interaktioner med andra läkemedel eller laborietester.

Metabolism av klofarabin via cytokrom P450 (CYP) enzymssystem kan inte detekteras. Det är därför osannolikt att det interagerar med aktiva substanser som hämmar eller inducerar cytokrom P450 enzymer. Dessutom är det osannolikt att klofarabin skulle hämma någon av de 5 huvudsakliga humana CYP isoformerna (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A4) eller inducera 2 av dessa isoformer (1A2 och 3A4) vid plasmakoncentrationer som uppnås efter intravenös infusion av 52 mg/m²/dag. Metabolismen av aktiva substanser vilka är kända substrat för dessa enzymer förväntas därför inte påverkas.

Klofarabin elimineras huvudsakligen via njurarna. Därför bör samtidig användning av läkemedel som har associerats med njurtoxicitet och läkemedel som elimineras via tubulär sekretion, såsom NSAID, amfotericin B, metotrexat, aminosider, organoplatin, foscarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir och valganciklovir, undvikas speciellt under 5 dagars-perioden med administrering av klofarabin (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

Levern är ett potentiellt målorgan för toxicitet. Därför bör samtidig administrering av läkemedel som har associerats med levertoxicitet undvikas när det är möjligt (se avsnitt 4.4 och 4.8).

Patienter som använder läkemedel som påverkar blodtrycket eller hjärtfunktionen bör övervakas noggrant under behandlingen med klofarabin (se avsnitt 4.4 och 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

På grund av risken för genotoxicitet vid användning av klofarabin (se avsnitt 5.3) ska kvinnor i barnafödande ålder använda effektiva preventivmetoder under behandlingen med klofarabin och i 6 månader efter avslutad behandling.

Män ska använda effektiva preventivmetoder och förordas att inte göra en kvinna gravid medan de får klofarabin och under 3 månader efter avslutad behandling.

Graviditet

Det saknas data från behandling av gravida kvinnor med klofarabin. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inkluderande teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Klofarabin kan orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Därför skall Evoltra inte användas under graviditet, speciellt inte under den första trimestern, om det inte är absolut nödvändigt (d.v.s. sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret). Om en patient blir gravid under behandlingen med klofarabin skall information om de möjliga riskerna för fostret ges.

Amning

Uppgift saknas om klofarabin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Utsöndringen av klofarabin i mjölken har inte studeras hos djur. Amning bör dock upphöra före, under och inom 2 veckor efter avslutad behandling med Evoltra p.g.a. de potentiella allvarliga biverkningarna hos det ammade barnet (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

Dosrelaterad toxicitet i reproduktionsorganen har observerats i handjur hos mus, råtta och hund och toxicitet i kvinnliga reproduktionsorgan har observerats hos möss. (se avsnitt 5.3). Eftersom effekten av klofarabin på human fertilitet är okänd bör familjeplanering, vid behov, diskuteras med patienten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Studier på förmågan att framföra fordon och använda maskiner saknas. Patienten bör dock informeras om att biverkningar såsom yrsel, berusningskänsla eller svimningsanfall kan förekomma under behandling och att man inte bör köra bil eller hantera maskiner under dessa omständigheter.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Nästa alla patienter (98 %) fick minst en biverkning som enligt provaren relaterades till klofarabin. De mest frekventa rapporterade biverkningarna var illamående (61 % av patienterna), kräkningar (59 %), febril neutropeni (35 %), huvudvärk (24 %), utslag (21 %), diarré (20 %), klåda (20 %), feber (19 %), palmar-plantar erytrodysestesi (15 %), trötthet (14 %), ångest (12 %), slemhinneinflammation (11 %) och ansiktsrodnad (11 %). Sextioåtta patienter (59 %) utvecklade minst en allvarlig klofarabin-relaterad biverkning. En patient avslutade behandlingen på grund av grad 4 hyperbilirubinemi som ansågs vara relaterad till klofarabin, efter att ha fått 52 mg/m²/dag klofarabin. Tre patienter dog av biverkningar som av provaren ansågs vara relaterade till behandlingen med klofarabin: en patient dog av andnöd, hepatocellulär skada och kapillärläckagesyndrom; en av VRE-sepsis och multipel organsvikt; och en av septisk chock och multipel organsvikt.

Lista med biverkningar i tabellform

Följande information är baserat på data genererade från kliniska studier med 115 patienter (> 1 och ≤ 21 år gamla) med endera ALL eller akut myeloid leukemi (AML) och som erhållit minst en dos klorarabin med den rekommenderade dosen på 52 mg/m² dagligen x 5.

Biverkningarna listas efter klassificering av organsystem och frekvens (mycket vanliga (≥ 1/10), vanliga (≥ 1/100 till < 1/10), mindre vanliga (≥ 1/1000 till < 1/100, sällsynta (≥ 1/10 000 till < 1/1000) och mycket sällsynta (< 1/10 000)) i tabellen nedan. De biverkningar som rapporterades under perioden efter marknadsföring inkluderas också i tabellen under frekvenskategorin ”ingen känd frekvens” (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Patienter med framskridna stadier av ALL eller AML kan ha andra samtidiga sjukdomstillstånd som gör att orsakssambanden till biverkningarna är svåra att utvärdera p.g.a. varierande symptom relaterat till underliggande sjukdom, dess progression och samtidig administrering av många läkemedel.

Biverkningar som anses vara relaterade till klorarabin rapporterade med en frekvens av ≥ 1/1000 (d.v.s. hos > 1/115 patienter) i kliniska prövningar och efter marknadsföring	
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Septisk chock*, sepsis, bakteriemi, pneumoni, herpes zoster, herpes simplex, oral candidiasis <i>Ingen känd frekvens:</i> kolit orsakad av <i>C. difficile</i>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Vanlig:</i> Tumörlyssyndrom*
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanlig:</i> Febril neutropeni <i>Vanlig:</i> Neutropeni
Immunsystemet	<i>Vanlig:</i> Överkänslighet
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga:</i> Anorexi, minskad aptit, dehydrering <i>Ingen känd frekvens:</i> hyponatremi
Psykiska störningar	<i>Mycket vanlig:</i> Ångest <i>Vanliga:</i> Agitation, rastlöshet, förändringar i mental status
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanlig:</i> Huvudvärk <i>Vanliga:</i> Somnolens, perifer neuropati, parestesier, yrsel, tremor
Öron och balansorgan	<i>Vanlig:</i> Nedsatt hörsel
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Perikardutgjutning*, takykardi*
Blodkärl	<i>Mycket vanlig:</i> Rodnad* <i>Vanliga:</i> Hypotension*, kapillärläckagesyndrom, hematom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> Andnöd, epistaxis, dyspné, takypné, hosta
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Kräkningar, illamående, diarré <i>Vanliga:</i> Munhemorragi, tandköttblödning, hematemes, abdominalsmärta, stomatit, övre abdominalsmärta, proktalgi, munsår <i>Ingen känd frekvens:</i> Förhöjda nivåer av amylas och lipas i serum på grund av pankreatit, enterokolit, neutropen kolit, tyflit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> Hyperbilirubinemi, gulsot, venookklusiv sjukdom, ökat alanin (ALAT)* och aspartat (ASAT)* aminotransferas, leversvikt <i>Mindre vanliga:</i> Hepatit
Allmänna symptom och/eller symptom vid administreringsstället	<i>Mycket vanliga:</i> Trötthet, feber, slemhinneinflammation <i>Vanliga:</i> Multipel organsvikt, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, smärta, frossa, irritation,

	ödem, perifert ödem, värmekänsla, känna sig onormal
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanliga:</i> Palmar-plantar erythrodysestesi, pruritus <i>Vanliga:</i> Makulopapulärt utslag, petekier, erytem, kliande utslag, hudexfoliation, generaliserat utslag, alopeci, hyperpigmentering av hud, generaliserat erytem, erytematöst utslag, torr hud, hyperhidros <i>Ingen känd frekvens:</i> Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)
Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> Smärta i extremiteterna, myalgi, bensmärter, smärter i bröstkorgen, artralgi, nack- och ryggsmärter
Njurar och urinvägar	<i>Vanlig:</i> Hematuri* <i>Vanlig:</i> Njursvikt, akut njursvikt
Undersökningar	<i>Vanlig:</i> Viktminskning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Vanlig:</i> Kontusion

* = se nedan

**Alla biverkningar som inträffat minst två gånger (dvs. två eller fler reaktioner (1,7 %)) ingår i den här tabellen

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blodet och lymfsystemet

De vanligaste hematologiska laboratorieavvikelser som observerades hos patienter som behandlades med klofarabin var anemi (83,3 %; 95/114); leukopeni (87,7 %; 100/114); lymfopeni (82,3 %; 93/113), neutropeni (63,7 %; 72/113) och trombocytopeni (80,7 %; 92/114). Majoriteten av dessa händelser var av grad ≥ 3 .

Efter introduktion av läkemedlet på marknaden har utdragna cytopenier (trombocytopeni, anemi, neutropeni och leukopeni) och benmärgssvikt rapporterats. Blödningar har observerats i samband med trombocytopeni. Blödning, inklusive cerebral, gastrointestinal och pulmonell blödning, har rapporterats och kan orsaka dödsfall (se avsnitt 4.4).

Blodkärl

Sextiofyra patienter av 115 (55,7 %) fick minst en blodkärlsbiverkning. Tjugotre patienter av 115 fick en blodkärlsbiverkning som ansågs vara relaterad till klofarabin och den mest frekvent rapporterade biverkningen var rodnad (13 fall; inte allvarliga) och hypotension (5 fall; alla fallen ansågs vara allvarliga; se avsnitt 4.4). De flesta fallen av hypotension var dock rapporterade hos patienter som samtidigt hade allvarliga infektioner.

Hjärtat

Femtio procent av patienterna fick minst en hjärtbiverkning. Elva fall hos 115 patienter ansågs vara relaterade till klofarabin varav ingen var allvarlig. Den mest frekvent rapporterade hjärtbiverkningen var takykardi (35 %) (se avsnitt 4.4); 6,1 % (7/115) av patienternas takykardi ansågs vara relaterad till klofarabin. De flesta hjärtbiverkningarna rapporterades inom de första två cyklarna.

Perikardutgjutning och perikardit rapporterades som biverkning hos 9 % (10/115) av patienterna. Tre av dessa händelser bedömdes efteråt som relaterade till klofarabin: perikardutgjutning (2 fall; varav 1 var allvarligt) och perikardit (1 fall; inte allvarligt). Hos de flesta patienterna (8/10) ansågs perikardutgjutning och perikardit vara asymtomatiska och av liten eller ingen klinisk signifikans vid ekokardiografiutvärderingen. Perikardutgjutning var dock kliniskt signifikant hos 2 patienter med viss associerad hemodynamisk nedsättning.

Infektioner och infestationer

Fyrtioåtta procent av patienterna hade en eller flera pågående infektioner innan de fick behandling med klofarabin. Totalt 83 % av patienterna fick minst 1 infektion efter klofarabin-behandlingen bl.a. svamp-, virus- och bakterieinfektioner (se avsnitt 4.4). Tjugoen (18,3 %) fall ansågs vara relaterade

till klofarabin varav kateterrelaterad infektion (1 fall), sepsis (2 fall) och septisk chock (2 fall; 1 patient dog (se ovan)) ansågs allvarliga.

Efter introduktion av läkemedlet på marknaden har bakterie-, svamp- och virusinfektioner rapporterats, vilka kan orsaka dödsfall. Dessa infektioner kan leda till septisk chock, andningssvikt, njursvikt och/eller multipel organsvikt.

Njurar och urinvägar

41 patienter av 115 (35,7 %) fick minst en biverkning i njur- och urinvägar. Den mest förekommande njurtoxiciteten hos pediatrika patienter var förhöjd kreatinin. Förhöjd kreatinin av grad 3 eller 4 inträffade hos 8 % av patienterna. Nefrotoxiska läkemedel, tumörlys och tumörlys med hyperurikemi kan bidra till njurtoxicitet (se avsnitt 4.3 och 4.4). Hematuri observerades hos totalt 13 % av patienterna. Fyra njurbiverkningar hos 115 patienter ansågs vara relaterade till klofarabin, varav ingen var allvarlig; hematuri (3 fall) och akut njursvikt (1 fall) (se avsnitt 4.3 och 4.4).

Lever och gallvägar

Levern är ett potentiellt målorgan för toxicitet av klofarabin och 25,2 % av patienterna fick minst en biverkning i lever- och/eller gallvägar (se avsnitt 4.3 och 4.4.) Sex fall ansågs vara relaterade till klofarabin varav akut kolekystit (1 fall), kolelitiasis (1 fall), levercellsskada (1 fall; patienten dog (se ovan)) och hyperbilirubinemi (1 fall, patienten avbröt behandlingen (se ovan)) ansågs vara allvarliga. Två pediatrika rapporter (1,7 %) av venoocklusiv sjukdom (VOD) ansågs vara relaterade till studieläkemedlet.

Fall med VOD (veno-ocklusiv sjukdom), som rapporterats efter läkemedlets introduktion på marknaden, hos pediatrika och vuxna patienter, har associerats med dödsfall (se avsnitt 4.4).

Dessutom hade 50/113 patienter som fick klofarabin åtminstone kraftigt (minst US NCI CTC grad 3) förhöjt ALAT, 36/100 förhöjt ASAT och 15/114 förhöjd bilirubinnivå. De flesta ALAT- och ASAT-förhöjningarna uppkom inom 10 dagar efter klofarabinadministreringen och återgick till $\leq$ grad 2 inom 15 dagar. Där uppföljningsinformation finns återgick de flesta bilirubin-förhöjningarna till $\leq$ grad 2 inom 10 dagar.

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) eller kapillärläckagesyndrom

SIRS, kapillärläckagesyndrom (tecken och symtom på cytokinfrisättning t.ex. takypné, takykardi, hypotension, lungödem) rapporterades som en biverkning hos 5 % (6/115) av pediatrika patienter (5 ALL, 1 AML) (se avsnitt 4.4). Tretton fall av tumörlyssyndrom, kapillärläckagesyndrom eller SIRS har rapporterats; SIRS (2 fall; bägge ansågs allvarliga), kapillärläckagesyndrom (4 fall; varav 3 ansågs allvarliga och relaterade) och tumörlyssyndrom (7 fall; varav 6 ansågs relaterade och 3 allvarliga).

Fall av kapillärläckagesyndrom, som rapporterats efter läkemedlets introduktion på marknaden, har associerats med dödsfall (se avsnitt 4.4).

Magtarmkanalen

Förekomst av enterokolit, däribland neutropen kolit, tyflit och kolit orsakad av *C. difficile* har rapporterats vid behandling med klofarabin. Enterokolit kan leda till nekros, perforation eller sepsis komplikationer och kan orsaka dödsfall (se avsnitt 4.4).

Hud och subkutan vävnad

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN), inklusive dödsfall, har rapporterats hos patienter som fick eller som tidigare behandlats med klofarabin. Andra exfoliativa tillstånd har också rapporterats.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via **det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#)**.

4.9 Överdoser

Symtom

Inga fall av överdosering har rapporterats. Möjliga symtom på överdosering förväntas dock inkludera illamående, kräkningar, diarré och allvarlig benmärgssuppression. Hittills är högsta dagsdos givet till människa 70 mg/m² i 5 på varandra följande dagar (2 pediatrika ALL-patienter). Observerade toxicitetsreaktioner hos dessa patienter inkluderar kräkningar, hyperbilirubinemi, förhöjda transaminasnivåer och makulopapulärt utslag.

Behandling

Specifik antidotbehandling saknas. Omedelbart utsättande av behandlingen, noga övervakning och initiering av lämpliga stödåtgärder rekommenderas.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Cytostatiska/cytotoxiska medel, antimetaboliter, ATC-kod: L01BB06.

Verkningsmekanism

Klofarabin är en purinnukleosidantimetabolit. Dess antitumör-aktivitet antas bero på 3 mekanismer:

- Hämmning av DNA-polymeras α som resulterar i en terminering av DNA-kedjeförlängningen och/eller DNA-syntes/reparation.
- Hämmning av ribonukleotidreduktas med reduktion av cellulära deoxinukleotidtrifosfat (dNTP)-reserver.
- Upplösning av mitokondriemembranbarriären med frisättning av cytokrom C och andra proapoptosfaktorer som medför programmerad celledöd även hos lymfocyter som inte är i delning.

Klofarabin skall först diffundera eller transporteras in i målceller där det fortlöpande fosforyleras till mono- och bifosfater av intracellulära kinaser och slutligen till det aktiva konjugatet klofarabin 5'-trifosfat. Klofarabin har hög affinitet till ett av de aktiverande fosforylerande enzymer, deoxycytidinkinas, vilken överstiger den för det naturliga substratet deoxicytidin.

Dessutom är klofarabin mera motståndskraftig mot cellulär nerbrytning av adenosindeaminas och mindre utsatt för fosforolytisk klyvning än andra aktiva substanser i sin klass, medan klofarabintrifosfat har motsvarande eller större affinitet till DNA-polymeras α och ribonukleotidreduktas än deoxiadenosintrifosfat.

Farmakodynamisk effekt

In vitro-studier har visat att klofarabin hämmar celltillväxten och är cytotoxiskt mot flera snabbväxande hematologiska och solida tumörcellinjer. Det var också aktivt mot icke aktiverade lymfocyter och makrofager. Dessutom försenade klofarabin tumörtillväxt och orsakade vid vissa tillfällen tumörregression hos ett urval av humana och murina tumörxenotransplantat implanterade i mus.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt: För att möjliggöra en systematisk utvärdering av behandlingssvar hos patienter har en öppen oberoende svarsutvärderingsgrupp (Independent Response Review Panel, IRRP) fastställt

följande gradering av behandlingssvar baserat på definitioner utarbetade av Children's Oncology Group.

CR = Fullständig remission	Patienter som uppfyller samtliga följande kriterier: • Inga spår av cirkulerande blastceller eller extramedullär sjukdom • En M1-benmärg ($\leq 5\%$ blastceller) • Återhämtning av perifert celltal (trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$ och ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Fullständig remission i frånvaro av total trombocytåterhämtning	• Patienter som uppfyller samtliga kriterier för CR med undantag av återhämtning av trombocytantal till $> 100 \times 10^9/l$
PR = Delvis remission	Patienter som uppfyller samtliga följande kriterier: • Fullständig frånvaro av cirkulerande blastceller • En M2-benmärg ($\geq 5\%$ och $\leq 25\%$ blastceller) och närvaro av normala progenitorceller • En M1-benmärg som inte har kvalificerat sig för CR eller CRp
Total remissions (OR) -grad	• (Antal patienter med en CR + antal patienter med en CRp)/antal kvalificerade patienter som fick klofarabin

Klofarabins säkerhet och effekt utvärderades i en fas I, öppen, icke-jämförande, dosökningsstudie med 25 pediatrika patienter med recidiv eller refraktär leukemi (17 ALL, 8 AML), som inte hade fått effekt av standardbehandling eller där det inte fanns annan behandling. Doseringen startade på 11,25 med en ökning till 15, 30, 40, 52 och 70 mg/m²/dag som intravenös infusion i 5 dagar varannan till var 6:e vecka beroende på toxicitet och behandlingssvar. Nio av 17 ALL-patienter behandlades med klofarabin 52 mg/m²/dag. Av de 17 ALL-patienterna gick 2 i fullständig remission (12 % CR) och 2 i delvis remission (12 % PR) med varierande doser. Dosbegränsande toxicitet i denna studie var hyperbilirubinemi, förhöjda transaminasnivåer och makulopapulära utslag erhållna vid 70 mg/m²/dag (2 ALL-patienter, se avsnitt 4.9).

En öppen icke-jämförande fas II multicenterstudie med klofarabin genomfördes för att fastställa total remissionsgrad hos tungt förbehandlade patienter (≤ 21 år vid första diagnos) med recidiv eller refraktär ALL, definierade med användning av "the French-American-British classification". Maximal tolererad dos identifierad i fas I-studien beskriven ovan, klofarabin 52 mg/m²/dag, gavs som intravenös infusion i 5 på varandra följande dagar varannan till var 6:e vecka. Tabellen nedan summerar de viktigaste effektnesultaterna från studien.

Patienter med ALL får inte ha varit kandidater för behandling med högre kurativ potential och måste ha varit i andra eller senare recidiv och/eller refraktär, d.v.s. inte gått i remission efter minst 2 tidigare behandlingsregimer. Före rekrytering till studien hade 58 av de 61 patienterna (95 %) fått 2 till 4 olika induktionsregimer och 18/61 (30 %) av dessa patienter hade tidigare fått minst 1 hematologisk stamcellstransplantation (HSCT). Medianåldern på behandlade patienter (37 pojkar, 24 flickor) var 12 år.

Administrering av klofarabin resulterade i en dramatisk och snabb reduktion av perifera leukemiceller hos 31 av de 33 patienterna (94 %) som hade mätbart absolut blastcellstal vid utgångsläget. De 12 patienter som fick en total remission (CR + CRp) hade en median överlevnadstid på 69,5 veckor vid avslutningen av datainhämtningen. Behandlingssvar sågs vid olika immunfenotyper av ALL, inklusive pre-B-cell och T-cell. Även om transplantationsgrad inte var ett effektmått i studien, gick 10/61 patienter (16 %) vidare för att få en HSCT efter behandlingen med klofarabin (3 efter att ha fått en CR, 2 efter en CRp, 3 efter en PR, 1 patient som behandlingen ansågs ha misslyckats för av IRRP och 1 som ansågs icke utvärderbar av IRRP). Varaktighet i behandlingssvar är oklart hos patienter som fick HSCT.

Effektresultat från nyckelstudien hos patienter (≤ 21 år vid första diagnos) med recidiv eller refraktär ALL efter minst två tidigare behandlingsregimer.				
Behandlingssvarskategori	ITT* patienter (n = 61)	Median remissionsvaraktighet (veckor) (95 % CI)	Median tid till progression (veckor)** (95 % CI)	Median total överlevnad (veckor) (95 % CI)
Total remission (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 till 47,9)	38,2 (15,4 till 56,1)	69,5 (58,6 till -)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1 till -)	56,1 (13,7 till -)	72,4 (66,6 till -)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6 till 38,3)	37,0 (9,1 till 42)	53,7 (9,1 till -)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0 till -)	14,4 (7,0 till -)	33,0 (18,1 till -)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6 till 47,9)	28,7 (13,7 till 56,1)	66,6 (42,0 till -)
Behandlingssvikt	33 (54 %)	N/A	4,0 (3,4 till 5,1)	7,6 (6,7 till 12,6)
Icke utvärderbar	10 (16 %)	N/A		
Alla patienter	61 (100 %)	N/A	5,4 (4,0 till 6,1)	12,9 (7,9 till 18,1)
*ITT = "intention to treat", avsikt att behandla				
**Patienter vid liv och i remission vid tidpunkten för sista uppföljning blev granskade vid tidpunkten för analysen.				

Individuell remissionsvaraktighet och överlevnadsinformation för patienter som uppnått CR eller CRp

Bästa respons	Tid till total remission (veckor)	Remissionsvaraktighet (veckor)	Total överlevnad (veckor)
Patienter som inte genomgick transplantation			
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
Patienter som genomgick transplantation under fortsatt remission*			
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+
Patienter som genomgick transplantation efter alternativ behandling eller återfall*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Remissionsvaraktighet censurerad vid tidpunkt för transplantation

** Patient har fått transplantat efter alternativ behandling

*** Patient har fått transplantat efter återfall

Detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel beroende på att sjukdomen är sällsynt.

Europeiska läkemedelsmyndigheten kommer att granska all ny information som kan bli tillgänglig varje år och uppdatera denna SPC om det är nödvändigt.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Adsorption och distribution

Klofarabins farmakokinetik studerades hos 40 patienter från 2 till 19 år med recidiv eller refraktär ALL eller AML. Patienterna blev inkluderade i en fas I- (n = 12) eller i två fas II- (N = 14 / n = 14) säkerhets- och effektstudier och fick upprepade doser av klofarabin som intravenös infusion (se avsnitt 5.1).

Farmakokinetik hos patienter från 2 till 19 år med recidiv eller refraktär ALL eller AML efter administrering av upprepade doser av klofarabin som intravenös infusion		
Parameter	Uppskattningar baserade på icke-kompartmental analys (n = 14 / n = 14)	Uppskattningar baserade på annan analys
<i>Distribution:</i>		
Distributionsvolym (“steady state”)	172 l/m ²	
Plasmaproteinbindning		47,1 %
Serumalbumin		27,0 %
<i>Elimination:</i>		
β-halveringstid för klofarabin	5,2 timmar	
Halveringstid för klofarabintrifosfat		> 24 timmar
Systemisk clearance	28,8 l/timme/m ²	
Njurclearance	10,8 l/timme/m ²	
Dos utsöndrad i urin	57 %	

Multivariat analys visade att klofarabins farmakokinetik är viktberoende och även om antalet vita blodceller (WBC) visades påverka klofarabins farmakokinetik, synes detta inte vara tillräckligt för att individualisera patienternas doseringsregim utifrån deras WBC-tal. Intravenös infusion av 52 mg/m² gav likvärdig exponering för ett stort viktområde. C_{max} är dock omvänt proportionellt mot patientvikten och därför kan små barn ha ett högre C_{max} på slutet av infusionen än ett typiskt barn på 40 kg som fick samma klofarabindos per m². Längre infusionstider bör därför övervägas till barn som väger < 20 kg (se avsnitt 4.2).

Metabolism och eliminering

Klofarabin elimineras via en kombination av renal och icke renal utsöndring. Efter 24 timmar är ca 60 % av dosen utsöndrad oförändrad i urin. Klofarabins clearancehastighet synes vara mycket högre än glomerulär filtrationshastighet, vilket indikerar filtration och tubulär sekretion som njureliminationsmekanismer. Eftersom metabolism via cytokrom P450 (CYP)-enzymssystemet av klofarabin inte har detekterats är icke renala elimineringsvägar för närvarande okända.

Inga framträdande skillnader i farmakokinetiken mellan patienter med ALL eller AML, eller mellan pojkar och flickor observerades.

Inget samband mellan klofarabin- eller klofarabintrifosfatexponering och antingen effekt eller toxicitet har fastställts hos denna population.

Särskilda patientgrupper

Vuxna (> 21 och < 65 år)

Det föreligger inte tillräckliga data för att fastställa klofarabins säkerhet och effekt hos vuxna patienter. Klofarabins farmakokinetik hos vuxna med recidiv eller refraktär AML efter administrering av en engångsdos klofarabin på 40 mg/m² som intravenös infusion över 1 timme var dock jämförbar med den ovan beskrivna hos patienter från 2 år till 19 år med recidiv eller refraktär ALL eller AML efter administrering av klofarabin 52 mg/m² som intravenös infusion över 2 timmar i 5 på varandra följande dagar.

Äldre (≥ 65 år)

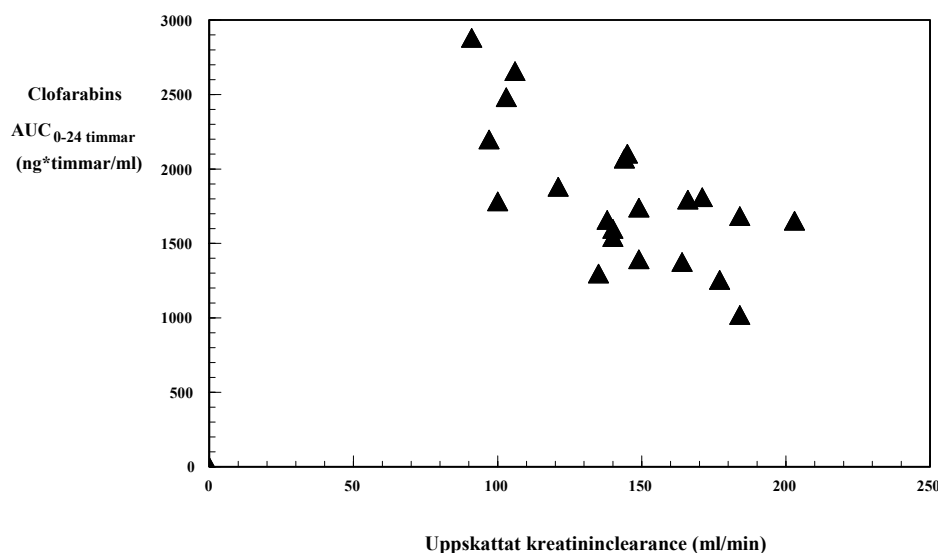
Det finns inte tillräckliga data för att fastställa klofarabins säkerhet och effekt hos patienter som är 65 år eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

Hittills finns endast begränsade farmakokinetiska data för klofarabin hos pediatrika patienter med sänkt kreatininclearance. Dock indikerar dessa data att klofarabin kan ackumuleras hos sådana patienter. (se figur nedan).

Farmakokinetiska data från en population bestående av vuxna och pediatrika patienter tyder på att patienter med stabil måttligt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 30 – <60 ml/min) som får en 50-procentig dosreduktion uppnår liknande klofarabinexponering som personer med normal njurfunktion som får en standarddos.

Klofarabins AUC_{0-24 timmar} för kreatininclearance bestämt vid baslinjen hos patienter mellan 2 till 19 år med recidiv eller refraktär ALL eller AML (n = 11 / n = 12) efter administrering av flera doser klofarabin genom intravenös infusion (beräknat kreatininclearance enligt Schwartz formel)



Nedsatt leverfunktion

Det finns ingen erfarenhet från patienter med nedsatt leverfunktion (serumbilirubin > 1,5 x ULN plus ASAT och ALAT > 5 x ULN) och levern är ett möjligt målorgan för toxicitet (se avsnitt 4.3 och 4.4).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitetsstudier av klofarabin på mus, råtta och hund visade att snabbväxande vävnader var de primära målorganen för toxicitet.

Hjärteffekter som var överensstämmande med kardiomyopati observerades hos råtta och bidrog till tecken på hjärtsvikt efter upprepade behandlingscykler. Förekomsten av dessa toxiciteter var beroende på både klofarabindosen och behandlingslängden. De rapporterades vid exponeringsnivåer (C_{max}) ca 7 till 13 gånger (efter 3 eller flera doseringscykler) eller 16 till 35 gånger (efter en eller flera doseringscykler) högre än klinisk exponering. De minimala effekter observerade vid lägre doser indikerar att det finns en tröskel för hjärttoxicitet och en icke-linjär plasmafarmakokinetik hos råtta kan ha betydelse för de observerade effekterna. Möjlig risk för människa är okänd.

Glomerulonefropati rapporterades hos råtta vid exponeringsnivåer 3-5 gånger högre än klinisk AUC efter 6 doseringscykler med klofarabin. Den karakteriserades av en liten förtjockning av det glomerulära basalmembranet med endast lätt tubuliskada och var inte åtföljt av ändringar i klinisk-kemiska parametrar.

Levereffekter observerades hos råtta efter kronisk administrering av klofarabin. Dessa representerar förmodligen summan av degenerativa och regenerativa förändringar till följd av behandlingscykler och var inte förbundet med förändringar i klinisk-kemiska parametrar. Histologiska tecken på levereffekter observerades hos hund efter akut administrering av höga doser men var inte heller förbundet med ändringar i klinisk-kemiska parametrar.

Dosrelaterad toxicitet på handjurs könsorgan observerades hos mus, råtta och hund. Dessa effekter omfattade bilateral nedbrytning av seminiferiepitel med kvarvarande spermatider och interstitiell cellatrofi hos råtta vid mycket höga exponeringsnivåer ($150 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$), och cellnedbrytningen i bitestiklarna och nedbrytning av seminiferiepitel hos hund vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ av klofarabin).

Försenad ovarieatrofi eller nedbrytning och slemhinne-apoptos i livmodern observerades hos honmus vid den enda använda dosen $225 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ klofarabin.

Klofarabin var teratogent i råtta och kanin. Ökningar i postimplantationsförluster, reducerad fostervikt och reducerad kullstorlek tillsammans med ökat antal missbildningar (grova yttre, mjukdelar) och skelettförändringar (inklusive försenad förbening) rapporterades hos råtta som fick doser som gav ca 2 till 3 gånger klinisk exponering ($54 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$) och kanin som fick $12 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ klofarabin. (Det finns inga exponeringsdata från kanin). Gränsen för utvecklingstoxicitet ansågs vara $6 \text{ mg/mg}^2/\text{dag}$ för råtta och $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ för kanin. Nivån där inga effekter observerades för maternell toxicitet var $18 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ hos råtta och över $12 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ hos kanin. Fertilitetsstudier har inte utförts.

Gentoxicitetsstudier visade att klofarabin inte är mutagent i test för bakteriell återmutation men inducerade klastogena effekter i det icke-aktiverade kromosomavvikelsestestet med ovarieceller från kinesisk hamster och i mikronukleustestet på råtta *in vivo*.

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

3 år.

Det färdigberedda koncentratet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 3 dagar vid 2°C till 8°C och vid rumstemperatur (upp till 25°C).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte blandningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar efter spädning av färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Injektionsflaska, typ I glas med brombutyl gummipropp, polypropen flip-off hölje och aluminiumsförsegling. Injektionsflaskan innehåller 20 ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, och är förpackad i en ask. Varje ask innehåller 1, 3, 4, 10 eller 20 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Särskilda anvisningar för administrering

Evoltra 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, skall spädas före användning. Koncentratet bör filtreras genom ett sterilt 0,2 mikrometer sprutfilter och därefter spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös infusionsvätska till en totalvolym i enlighet med exemplen givna i tabellen nedan. Slutlig spädningsvolym kan dock variera efter patientens kliniska tillstånd och läkarens omdöme. (Om användning av ett 0,2 mikrometer sprutfilter inte är möjlig bör koncentratet förfiltreras med ett 5 mikrometer filter, spädas och därefter administreras via ett 0,22 mikrometer inline-filter)

Föreslagen spädningsplan baserad på rekommenderad klofarabindosering 52 mg/m ² /dag		
Kroppsyta (m ²)	Koncentrat (ml)*	Total spädningsvolym
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 till 2,40	75,4 till 124,8	150 ml
2,41 till 2,50	125,3 till 130,0	200 ml
*Varje ml koncentrat innehåller 1 mg klofarabin. Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin. Till patienter med en kroppsyta ≤ 0,38 m ² , krävs därför delar av innehållet i en injektionsflaska för att bereda de rekommenderade dagsdoserna av klofarabin. Till patienter med en kroppsyta > 0,38 m ² , krävs dock innehållet i 1 till 7 injektionsflaskor för att bereda de rekommenderade dagsdoserna av klofarabin.		

Det utspädda koncentratet skall vara en klar, färglös lösning. Det skall inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering.

Hanteringsanvisningar

Procedurer för korrekt hantering av cytostatika bör följas. Cytotoxiska läkemedel skall hanteras med försiktighet.

Användning av engångshandskar och skyddskläder rekommenderas vid hantering av Evoltra. Om läkemedlet kommer i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Evoltra skall inte hanteras av gravida kvinnor.

Kassering

Evoltra är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/06/334/001, 3 injektionsflaskor
EU/1/06/334/002, 4 injektionsflaskor
EU/1/06/334/003, 10 injektionsflaskor
EU/1/06/334/004, 20 injektionsflaskor
EU/1/06/334/005, 1 injektionsflaska

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 maj 2006
Datum för den senaste förnyelsen: 14 januari 2016

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET
FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN
SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER
GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDE FÖR
FÖRSÄLJNING I UNDANTAGSFALL**

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV
TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverknings

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverknings

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH
ANVÄNDNING**

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (Se bilaga I: Produktresumén avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**E. SÄRSKILDA VILLKOR SOM SKA KOMPLETTERA ÅTAGANDEN EFTER
GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING FÖR GODKÄNNANDET I
UNDANTAGSFALL**

Då detta läkemedel har godkänts i enlighet med reglerna om ”godkännande i undantagsfall” i artikel 14(8) förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, genomföra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfallodatum
-------------	---------------

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska årligen uppdatera eventuella nya uppgifter om produktens effektivitet och säkerhet hos barn med akut lymfoblastisk leukemi som har återfall eller är refraktär efter att ha fått minst två tidigare behandlingsregimer och där det inte finns något annat behandlingsalternativ som förväntas ge varaktig respons.	Årligen samtidigt med inlämning av periodiska säkerhetsrapporter
--	--

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTRE KARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Evoltra 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
klofarabin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnena: Natriumklorid och vatten för injektionsvätskor. Hög natriumhalt. Se bipacksedeln för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Koncentrat till infusionsvätska, lösning
20 mg/20 ml

1 injektionsflaska
3 injektionsflaskor
4 injektionsflaskor
10 injektionsflaskor
20 injektionsflaskor

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Intravenös användning.

Ska filtreras och spädas före användning.
För engångsbruk.

Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytostatikum

8. UTGÅNGSDATUM

EXP:

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD
--

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:

SN:

NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR INJEKTIONSFLASKA
--

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Evoltra 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning
klofarabin
intravenös användning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Läs bipacksedeln före användning.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP:

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot:

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET
--

20 mg/20 ml

6. ÖVRIGT

Sanofi B.V.

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Evoltra 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning klofarabin

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Evoltra är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Evoltra
3. Hur du använder Evoltra
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Evoltra ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Evoltra är och vad det används för

Evoltra innehåller den aktiva substansen klofarabin. Klofarabin tillhör gruppen av läkemedel som kallas cytostatiska/cytotoxiska medel (läkemedel mot cancer). Den verkar genom att hämma tillväxten av dessa onormala vita blodkroppar för att slutligen utplåna dem. Den verkar bäst mot celler som delar sig snabbt – som cancerceller.

Evoltra används för behandling av barn (≥ 1 års ålder), tonåringar och unga vuxna upp till 21 år med akut lymfatisk leukemi (ALL) när tidigare behandlingar inte har verkat eller har slutat verka. Akut lymfatisk leukemi orsakas av onormal tillväxt av vissa typer av vita blodkroppar.

2. Vad du behöver veta innan du använder Evoltra

Använd inte Evoltra

- **om du är allergisk** mot klofarabin eller mot något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6);
- **om du ammar** (se avsnitt ”Graviditet och amning” nedan);
- **om du har allvarliga njur- eller leverproblem.**

Du bör informera din läkare om du har några av dessa tillstånd. Om du är förälder till ett barn som behandlas med Evoltra **ska du informera läkaren om något av dem passar in på ditt barn.**

Varningar och försiktighet

Du bör informera läkaren om något av detta stämmer för dig. Det är möjligt att Evoltra inte passar för dig:

- **om du har fått en allvarlig reaktion** efter tidigare användning av detta läkemedel;
- **om du har en njursjukdom** eller tidigare har haft en sådan;
- **om du har en leversjukdom** eller tidigare har haft en sådan;

- **om du har en hjärtsjukdom** eller tidigare har haft en sådan.

Du bör omedelbart informera din läkare eller sjukvårdare om du upplever något av följande eftersom behandlingen då eventuellt behöver avbrytas:

- om du får feber eller hög temperatur – då klofarabin reducerar antalet blodkroppar som bildas i benmärgen kan du vara mera utsatt för att få infektioner;
- om du har svårt att andas, har häftig andhämtning eller andnöd;
- om du känner en förändring i hjärtrytmen;
- om du lider av yrsel (berusningskänsla) eller svimning – det kan vara ett symptom på lågt blodtryck;
- om du känner dig illamående eller har diarré (lös mage);
- om din urin är mörkare än vanligt – det är viktigt att dricka mycket vatten för att undvika uttorkning;
- om du får utslag med blåsor eller sår i munnen;
- om du tappar aptiten, mår illa, kräks, får diarré, mörkfärgad urin och ljus avföring, magsmärtor, gulsot (gulfärgning av hud och ögon) eller om du känner dig sjuk, kan detta vara symptom på en inflammation i levern (hepatit) eller en leverskada (leversvikt);
- om du har liten eller ingen urinproduktion, eller upplever dåsighet, illamående, kräkning, andnöd, förlorar aptiten och/eller känner dig svag (dessa kan vara tecken på (akut) njursvikt.)

Om du är förälder till ett barn som behandlas med Evoltra ska du informera läkaren om något av ovanstående passar in på ditt barn.

Under behandlingen med Evoltra kommer läkaren att genomföra regelbundna blodtester och andra tester för att kontrollera din hälsa. På grund av läkemedlets verkningsmekanism påverkar det blodet och andra organ.

Rådfråga din läkare om preventivmedel. Unga män och kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under och efter behandlingen. Se avsnitt ”Graviditet och amning” nedan. Evoltra kan skada både manliga och kvinnliga fortplantningsorgan. Rådfråga din läkare om vad du kan göra för att skydda dig eller om du eventuellt vill bilda familj.

Andra läkemedel och Evoltra

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du använder eller nyligen har använt:

- hjärtmedicin;
- något läkemedel som påverkar blodtrycket;
- läkemedel som påverkar lever eller njurar;
- andra läkemedel, även receptfria sådana.

Graviditet och amning

Klofarabin ska inte användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt.

Kvinnor som kan bli gravida: du måste använda ett effektivt preventivmedel under behandling med klofarabin och i sex månader efter avslutad behandling. Klofarabin kan orsaka skada på fostret när läkemedlet används av gravida kvinnor. Om du är gravid eller blir gravid under behandlingen med klofarabin **ska du omedelbart söka medicinsk rådgivning.**

Män måste också använda ett effektivt preventivmedel och ska förordas att inte göra en kvinna gravid medan de får klofarabin och under 3 månader efter avslutad behandling.

Om du ammar måste du avbryta amningen innan du påbörjar behandlingen, och får inte amma under behandlingen eller inom 2 veckor efter avslutad behandling.

Körförmåga och användning av maskiner

Kör inte bil eller använd inte verktyg eller maskiner om du känner dig yr, känner av berusningskänsla eller känner dig svimfärdig.

Evoltra innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller 72 mg natrium (huvudkomponenten i matlagning/bordssalt) i varje injektionsflaska. Detta motsvarar 3,6 % av den rekommenderade maximala dagliga intaget av natrium för en vuxen. Tala med din apotekspersonal eller läkare om du behöver 5 eller mer injektionsflaskor dagligen under din behandlingscykel under en längre period, särskilt om du har fått råd om att stå på en saltfattig kost.

3. Hur du använder Evoltra

Din behandling med Evoltra är ordinerad av en kvalificerad läkare med erfarenhet av behandling av leukemi.

Din läkare kommer att beräkna den rätta dosen för dig utifrån din längd, vikt och hur du mår. Innan du får Evoltra späds den med en natriumkloridlösning (salt och vatten). Informera läkaren om du står på kontrollerad saltdiet då det kan påverka hur du får ditt läkemedel.

Din läkare kommer att ge dig Evoltra en gång om dagen i 5 dagar. Det ges som en infusion genom en lång tunn slang som går in i en ven (ett dropp) eller in i en liten medicinsk anordning som förs in under huden (port-a-cath) om du (eller ditt barn) har fått en sådan implanterad. Infusionen ges över 2 timmar. Om du (eller ditt barn) väger under 20 kg kan infusionstiden bli längre.

Din läkare kommer att kontrollera din hälsa och kan ändra din dos beroende på hur du reagerar på behandlingen. Det är viktigt att dricka mycket vatten för att undvika uttorkning.

Om du har tagit för stor mängd av Evoltra

Informera din läkare direkt om du tror att du har fått för mycket läkemedel.

Om du har glömt att använda Evoltra

Din läkare kommer att informera dig om när du ska få detta läkemedel. Informera läkare om du tror att du har missat en dos.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare):

- ångest, huvudvärk, feber, trötthet;
- illamående och kräkningar, diarré (lös mage);
- rodnad, kliande och inflammerad hud, inflammation i slemhinnor i munnen och andra ställen;
- du kan få fler infektioner än vanligt p.g.a. att Evoltra reducerar antalet av vissa blodkroppar i kroppen;
- hudutslag som kan ge klåda, röd, smärtsam eller fjällande hud inklusive på handflator och fotsulor; eller små röda eller rödvioletta fläckar under huden.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare):

- infektioner i blodet, lunginflammation, bältros, implantatinfektioner, infektioner i munnen som torsk och förkylningssår;
- förändringar i blodsammansättning, förändringar i vita blodkroppar;
- allergiska reaktioner;
- törst och mörkfärgad urin eller mindre mängd urin än normalt, minskad aptit eller aptitlöshet, viktninskning;
- oro, irritation eller rastlöshet;

- domningar eller svaghet i armar och ben, domningar i huden, sömnighet, yrsel, diarréer;
- hörselproblem;
- vattenansamlingar runt hjärtat, snabb hjärtfrekvens;
- lågt blodtryck, bulor vid större blåmärken;
- läckage från små blodkärl, snabb andhämtning, näsblod, andningssvårigheter, andnöd, hosta;
- blodiga kräkningar, magsmärtor, smärta i ändtarmen;
- blödning inuti huvudet, mage, tarmar eller lungor, mun eller tandkött, munsår, inflammation i munhålan;
- gulfärgning av hud och ögon (också kallat gulsot) eller andra leversjukdomar;
- blåmärken, håravfall, förändringar i hudfärg, ökad svettning, torr hud eller andra hudproblem;
- smärtor i bröstkorget eller bröstbenet, nack- eller ryggsmärtor, smärtor i lemmar, muskler eller leder;
- blod i urinen;
- organsvikt, smärta, ökad muskelspänning, vattenansamling och uppsvällning i delar av kroppen inklusive armar och ben, förändringar i sinnestillstånd, känna sig varm, kall, eller onormal;
- klofarabin kan påverka nivån av vissa substanser i blodet. Läkaren kommer att utföra regelbundna tester för att kontrollera att din kropp fungerar ordentligt.
- leverskada (leversvikt).
- om du har liten eller ingen urinproduktion, eller upplever dåsighet, illamående, kräkning, andnöd, förlorar aptiten och/eller känner dig svag (dessa kan vara tecken på (akut) njursvikt).

Mindre vanliga biverkningar (kan drabba upp till 1 av 100 användare):

- inflammation i levern (hepatit).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Evoltra ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på etiketten på injektionsflaskan eller kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Får ej frysas.

Efter beredning och spädning ska Evoltra användas direkt eller inom 24 timmar om det förvaras i kylskåp (2°C-8°C).

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

Den aktiva substansen är klofarabin. Varje ml innehåller 1 mg klofarabin. Varje 20 ml-injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin.

Övriga innehållsämnen är natriumklorid och vatten för injektionsvätskor.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Evoltra är ett koncentrat till infusionsvätska, lösning. Det är en klar, nästan färglös lösning som bereds och späds före användning. Det levereras i 20 ml injektionsflaskor av glas. Injektionsflaskorna innehåller 20 mg klofarabin och är förpackade i en ask. Varje ask innehåller 1, 3, 4, 10 eller 20 injektionsflaskor, men eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien/

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

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

България

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

Magyarország

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

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

sanofi-aventis, S.A.

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Denna bipacksedel ändrades senast

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”godkännande i undantagsfall”. Detta innebär att det inte varit möjligt att få fullständig information om detta läkemedel eftersom sjukdomen är sällsynt. Europeiska läkemedelsmyndigheten går varje år igenom all ny information som kan ha kommit fram om detta läkemedel och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu> och på Läkemedelsverkets webbplats <http://www.lakemedelsverket.se>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

Särskilda anvisningar för administrering

Evoltra 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning, skall spädas före användning. Det bör filtreras genom ett sterilt 0,2 mikrometer sprutfilter och därefter spädas med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) intravenös infusionsvätska till en totalvolym i enlighet med exemplen givna i tabellen nedan. Slutlig spädningsvolym kan dock variera efter patientens kliniska tillstånd och läkarens omdöme. (Om användning av ett 0,2 mikrometer sprutfilter inte är möjlig bör koncentratet förfiltreras med ett 5 mikrometer filter, spädas och därefter administreras via ett 0,22 mikrometer inline-filter)

Föreslagen spädningsplan baserad på rekommenderad klofarabindosering 52 mg/m²/dag		
Kroppsyta (m²)	Koncentrat (ml)*	Total spädningsvolym
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 till 2,40	75,4 till 124,8	150 ml
2,41 till 2,50	125,3 till 130,0	200 ml
*Varje ml koncentrat innehåller 1 mg klofarabin. Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin. Till patienter med en kroppsyta ≤ 0,38 m ² , krävs därför delar av innehållet i en injektionsflaska för att bereda de rekommenderade dagsdoserna av klofarabin. Till patienter med en kroppsyta > 0,38 m ² , krävs dock innehållet i 1 till 7 injektionsflaskor för att bereda de rekommenderade dagsdoserna av klofarabin.		

Det utspädda koncentratet skall vara en klar, färglös lösning. Det skall inspekteras visuellt för partiklar och missfärgning före administrering.

Det färdigberedda koncentratet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 3 dagar vid 2°C till 8°C och vid rumstemperatur (upp till 25°C).

Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte blandningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden. Får ej frysas.

Hanteringsanvisningar

Procedurer för korrekt hantering av cytostatika bör följas. Cytotoxiska läkemedel skall hanteras med försiktighet.

Användning av engångshandskar och skyddskläder rekommenderas vid hantering av Evoltra. Om läkemedlet kommer i kontakt med ögon, hud eller slemhinnor, skölj omedelbart med rikligt med vatten.

Evoltra skall inte hanteras av gravida kvinnor.

Kassering

Evoltra är endast avsedd för engångsbruk. Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.