

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml concentraat bevat 1 mg clofarabine. Elke injectieflacon van 20 ml bevat 20 mg clofarabine.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 180 mg natriumchloride, wat overeenkomt met 3,6 mg natrium per ml (0,2 mmol).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Concentraat voor oplossing voor infusie.

Heldere, praktisch kleurloze oplossing met een pH van 4,5 tot 7,5 en een osmolariteit van 270 tot 310 mOsm/l.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van acute lymfoblastische leukemie (ALL) bij pediatrische patiënten met een recidief of die refractair zijn na minimaal al met twee eerdere regimes te zijn behandeld en waarbij van geen van de andere behandelopties mag worden verwacht dat deze in een blijvende reactie resulteert. De veiligheid en werkzaamheid is beoordeeld in onderzoek bij patiënten die bij de initiële diagnose \leq 21 jaar oud waren (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

De therapie moet worden gestart door een arts die ervaring heeft in de behandeling van patiënten met acute leukemie en deze moet ook toezicht houden op de behandeling.

Dosering

Volwassenen (inclusief ouderen)

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid van clofarabine bij volwassen patiënten vast te stellen (zie rubriek 5.2).

Pediatrische patiënten

Kinderen en adolescenten (≥ 1 jaar)

De aanbevolen dosis in monotherapie is 52 mg/m² lichaamsoppervlak en deze wordt op 5 opeenvolgende dagen via een intraveneuze infusie gedurende 2 uur per dag toegediend. Het lichaamsoppervlak moet voorafgaand aan het begin van elke cyclus aan de hand van de feitelijke lengte en het actuele gewicht van de patiënt worden berekend. De behandelcyclus moeten elke 2 tot 6

weken (vanaf de startdag van de vorige cyclus) worden herhaald nadat de normale hematopoëse (dat wil zeggen $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$) is hersteld en de orgaanfunctie weer terug is op het niveau bij de uitgangssituatie. Bij patiënten die significante toxiciteiten ervaren, kan een dosisreductie van 25% gerechtvaardigd zijn (zie hieronder). Er is op dit moment nog slechts beperkte ervaring opgedaan met patiënten die meer dan 3 behandelcycli hebben ontvangen (zie sectie 4.4).

Bij de meerderheid van de patiënten die op clofarabine reageert, wordt na 1 of 2 behandelcycli een respons bereikt (zie rubriek 5.1). Daarom moeten de potentiële voordelen en risico's die samenhangen met een voortgezette behandeling bij patiënten die na 2 behandelcycli geen hematologische en/of klinische verbetering vertonen door de behandelend arts worden beoordeeld (zie rubriek 4.4).

Kinderen die < 20 kg wegen

Een infusietijd van > 2 uur moet worden overwogen omdat daardoor de symptomen van angst en prikkelbaarheid kunnen verminderen en om een nodeloos hoge maximale concentratie van clofarabine te vermijden (zie rubriek 5.2).

Kinderen < 1 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de farmacokinetiek, veiligheid of werkzaamheid van clofarabine bij baby's en kinderen jonger dan 1 jaar. Daarom moet een veilige en effectieve dosisaanbeveling voor patiënten < 1 jaar nog worden vastgesteld.

Dosisreductie bij patiënten die hematologische toxiciteiten doormaken

Als de ANC zich niet binnen 6 weken na aanvang van de behandelcyclus herstelt, moet een beenmergaspiraats/-biopsie worden uitgevoerd om te bepalen of er sprake is van een refractaire ziekte. Als persisterende leukemie niet duidelijk is, verdient het aanbeveling de dosis voor de volgende cyclus met 25% van de vorige dosis te verlagen na herstel van de ANC tot $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Indien patiënten gedurende meer dan 4 weken vanaf de aanvang van de laatste cyclus een ANC van $< 0,5 \times 10^9/l$ doormaken, verdient het aanbeveling de dosis van de volgende cyclus met 25% te reduceren.

Dosisreductie bij patiënten die niet-hematologische toxiciteiten doormaken

Infecties

Als een patiënt een klinisch significante infectie ontwikkelt, kan met behandeling met clofarabine worden gewacht totdat de infectie klinisch onder controle is. Op dat moment mag de behandeling met de volledige dosis weer worden hervat. In geval van een tweede klinisch significante infectie moet met behandeling met clofarabine worden gewacht totdat de infectie klinisch onder controle is, waarna deze met een dosisreductie van 25% weer kan worden gestart.

Niet-infectieuze voorvallen

Als een patiënt een of meer ernstige toxiciteiten doormaakt (US National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC) - Graad 3 toxiciteiten met uitzondering van misselijkheid en overgeven), moet de behandeling worden uitgesteld totdat de toxiciteiten zijn verdwenen en de parameters weer zijn teruggekeerd naar de uitgangssituatie of naar het punt waarop ze niet langer ernstig zijn en het mogelijke voordeel van een voortgezette behandeling met clofarabine groter is dan het risico van een dergelijke voortzetting. In dat geval wordt aanbevolen om clofarabine toe te dienen met een dosisreductie van 25%.

Indien de patiënt een tweede keer dezelfde ernstige toxiciteit doormaakt, moet de behandeling worden uitgesteld totdat de toxiciteit is hersteld tot aan de parameters bij de uitgangssituatie of naar het punt waarop deze niet langer ernstig is en het mogelijke voordeel van een voortgezette behandeling met clofarabine groter is dan het risico van een dergelijke voortzetting. In dat geval wordt aanbevolen om clofarabine met een dosisreductie van nogmaals 25% toe te dienen.

Aan elke patiënt die voor de derde keer een ernstige toxiciteit doormaakt, die een ernstige toxiciteit doormaakt die niet binnen 14 dagen verdwijnt (zie hierboven voor uitsluitingen) of die een levensbedreigende of invaliderende toxiciteit (US NCI CTC Graad 4 toxiciteit) doormaakt, moet verdere behandeling met clofarabine worden ontczegd (zie rubriek 4.4).

Bijzondere patiëntengroepenPatiënten met nierinsufficiëntie

De beperkte gegevens duiden erop dat clofarabine zich bij patiënten met een verlaagde creatinineklaring kan ophopen (zie rubriek 4.4 en 5.2). Clofarabine is gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) en voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.4).

Voor patiënten met matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 – <60 ml/min) is een dosisreductie van 50% nodig (zie rubriek 5.2).

Patiënten met een leverfunctiestoornis

Er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 1,5 x ULN plus ASAT en ALAT > 5 x ULN) en de lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit. Daarom is het gebruik van clofarabine gecontra-indiceerd bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.3) en moet het met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.4).

Wijze van toediening

De aanbevolen dosis moet via een intraveneuze infusie worden toegediend, hoewel deze echter in klinisch onderzoek is toegediend via een centraal-veneuze katheter. Evoltra mag niet worden gemengd met of gelijktijdig worden toegediend via dezelfde intraveneuze lijn als andere medicinale producten (zie rubriek 6.2). Voor instructies over filtratie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Gebruik bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of een ernstige leverfunctiestoornis.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Evoltra is een krachtig antineoplastisch middel met potentieel significante hematologische en niet-hematologische bijwerkingen (zie rubriek 4.8).

De volgende parameters moeten zorgvuldig worden bewaakt bij patiënten die behandeling met clofarabine ondergaan:

- Met regelmaat moet een volledig bloedbeeld en een trombocytentelling worden verricht, en bij patiënten die cytopenie ontwikkelen moet dit nog vaker plaatsvinden.
- Bepalen van de nier- en leverfunctie voorafgaand aan de behandeling, tijdens de actieve behandeling en na de behandeling. De behandeling met Clofarabine moet onmiddellijk worden gestaakt zodra een aanzienlijke stijging van de waarde voor creatinine, leverenzymen en/of bilirubine wordt waargenomen.
- De respiratoire status, de bloeddruk, de vochtbalans en het gewicht gedurende en onmiddellijk na de vijfdaagse toedieningsperiode van clofarabine.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Er dient rekening te worden gehouden met beenmergsuppressie. Dit is meestal reversibel en lijkt af te hangen van de dosis. Ernstige beenmergsuppressie, waaronder neutropenie, anemie en trombocytopenie zijn waargenomen bij patiënten die werden behandeld met clofarabine. Bloedingen, waaronder hersen-, maag/darm- en longbloedingen, werden gemeld en kunnen dodelijk zijn. De meerderheid van de gevallen ging gepaard met trombocytopenie (zie rubriek 4.8).

Bovendien was er aan het begin van de behandeling bij de meeste patiënten die deelnamen aan de klinische onderzoeken sprake van hematologische afwijkingen als gevolg van leukemie. Vanwege de pre-existente immuungecompromitteerde toestand van deze patiënten en aanhoudende neutropenie die als gevolg van behandeling met clofarabine kan ontstaan, hebben deze patiënten een verhoogd risico op ernstige opportunistische infecties, waaronder ernstige sepsis met mogelijk dodelijke afloop. Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van infectie en direct te worden behandeld.

Tijdens behandeling met clofarabine zijn gevallen gemeld van enterocolitis, waaronder neutropene colitis, caecitis en door *Clostridium difficile* veroorzaakte colitis. Deze aandoeningen traden vaker op binnen 30 dagen na behandeling en in de context van gecombineerde chemotherapie. Enterocolitis kan leiden tot complicaties van necrose, perforatie of sepsis en kan gepaard gaan met een fatale afloop (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van enterocolitis.

Huid- en onderhuidaandoeningen

Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder gevallen met fatale afloop, werden gemeld (zie rubriek 4.8). Clofarabine moet worden gestopt bij exfoliatieve of bulleuze huiduitslag, of indien er een vermoeden van SJS of TEN bestaat.

Neoplasmata, benigne en maligne (inclusief cysten en poliepen) en Immuunsysteemaandoeningen

Toediening van clofarabine leidt tot een zeer snelle afname van het aantal leukemiecellen in het perifere bloed. Patiënten die behandeling met clofarabine ondergaan, moeten worden beoordeeld voor en bewaakt op aanwijzingen voor en symptomen van tumorlyssyndroom en het vrijkomen van cytokinen (bv. tachypneu, tachycardie, hypotensie, longoedeem) wat zich kan ontwikkelen tot SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome), capillaire leksyndroom en/of orgaandisfunctie (zie rubriek 4.8).

- Profylactisch gebruik van allopurinol dient te worden overwogen als hyperurikemie (tumorlysis) te verwachten is.
- Patiënten dienen gedurende de 5 dagen dat clofarabine wordt toegediend voortdurend van intraveneuze vloeistoffen te worden voorzien om de effecten van tumorlysis en andere voorvallen te beperken.
- Profylactisch gebruik van steroïden (bijv. 100 mg/m² hydrocortison van dag 1 t/m 3) kan zinvol zijn ter voorkoming van tekenen en symptomen van SIRS of capillaire lekkage.

De toediening van clofarabine moet onmiddellijk worden gestaakt indien patiënten vroege tekenen of symptomen van SIRS, capillaire leksyndroom of substantiële orgaandisfunctie vertonen en de juiste ondersteunende maatregelen moeten worden geïnitieerd. Daarnaast dient de behandeling met clofarabine te worden stopgezet als zich bij de patiënt in de 5 dagen dat clofarabine wordt toegediend hypotensie ontwikkelt. Wanneer de patiënt is gestabiliseerd en de orgaanfunctie is teruggekeerd naar de uitgangssituatie kan verdere behandeling met clofarabine worden overwogen, gewoonlijk bij een lagere dosis.

De meerderheid van de patiënten die op clofarabine reageren, bereikt na 1 of 2 behandelcycli een respons (zie rubriek 5.1). Daarom moeten de potentiële voordelen en risico's die samenhangen met een voortgezette behandeling bij patiënten die na 2 behandelcycli geen hematologische of klinische verbetering laten zien door de behandelend arts worden beoordeeld.

Hartaandoeningen

Patiënten met een hartziekte en patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de bloeddruk of de hartfunctie beïnvloeden, moeten tijdens de behandeling met clofarabine zorgvuldig worden bewaakt (zie de rubrieken 4.5 en 4.8).

Nier- en urinewegaandoeningen

Er is geen ervaring opgedaan in klinisch onderzoek bij pediatrie patiënten met nierinsufficiëntie (in klinisch onderzoek gedefinieerd als serumcreatinine $\geq 2 \times$ ULN voor de leeftijd) en clofarabine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Farmacokinetische gegevens duiden erop dat clofarabine

zich bij patiënten met een verlaagde creatinineklaring kan ophopen (zie rubriek 5.2). Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van clofarabine bij patiënten met een lichte tot matige nierinsufficiëntie (zie rubriek 4.2 voor dosisaanpassingen). Het veiligheidsprofiel van clofarabine is niet aangetoond bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie of patiënten die nierfunctievervangende therapie kregen (zie rubriek 4.3). Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met niertoxiciteit en die via tubulaire secretie worden geëlimineerd, zoals NSAID's, amfotericine B, methotrexaat, aminosiden, organoplatinen, foscarnet, pentamidine, ciclosporine, tacrolimus, aciclovir en valganciclovir moeten met name gedurende de vijfdaagse toedieningsperiode van clofarabine worden vermeden; geneesmiddelen waarvan niet bekend is dat ze nefrotoxisch zijn, verdienen de voorkeur (zie de rubrieken 4.5 en 4.8). Nierfalen of acuut nierfalen zijn waargenomen als gevolg van infecties, sepsis en tumorlyssyndroom (zie rubriek 4.8). Patiënten dienen gecontroleerd te worden op renale toxiciteit en clofarabine moet indien nodig gediscontinueerd worden.

Er werd waargenomen dat de frequentie en de ernst van bijwerkingen, in het bijzonder infectie, myelosuppressie (neutropenie) en hepatotoxiciteit, verhoogd worden wanneer clofarabine in combinatie wordt gebruikt. Patiënten moeten om deze reden nauwgezet gecontroleerd worden als clofarabine in combinatieregimes gebruikt wordt.

Patiënten die met clofarabine worden behandeld, kunnen last krijgen van braken en diarree. Het is daarom van belang dat ze advies krijgen over geschikte maatregelen om uitdroging te voorkomen. Patiënten dienen erop te worden gewezen dat ze medische hulp moeten inroepen als ze symptomen krijgen van duizeligheid, regelmatig flauwvallen of verminderde urinelozing. Profylactische antiemetica dienen te worden overwogen.

Lever- en galaandoeningen

Er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis (serumbilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ plus ASAT en ALAT $> 5 \times \text{ULN}$) en de lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit. Daarom moet voorzichtigheid worden betracht bij het gebruik van clofarabine bij patiënten met een lichte tot matige leverfunctiestoornis (zie de rubrieken 4.2 en 4.3). Het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit moet daar waar mogelijk worden vermeden (zie de rubrieken 4.5 en 4.8). Als er bij een patiënt een hematologische toxiciteit in de vorm van neutropenie graad 4 optreedt ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) die 4 weken of langer aanhoudt, dient de dosis bij de volgende behandelingscyclus met 25% te worden verlaagd.

Aan elke patiënt die voor de derde keer een ernstige niet-hematologische toxiciteit (US NCI CTC Graad 3 toxiciteit), een ernstige toxiciteit die niet binnen 14 dagen verdwijnt (met uitzondering van misselijkheid/overgeven) of een levensbedreigende of invaliderende niet-infectieuze, niet-hematologische toxiciteit (US NCI CTC Graad 4 toxiciteit) doormaakt, moet verdere behandeling met clofarabine worden ontzegd (zie rubriek 4.2).

Patiënten die eerder een hematopoëtische stamceltransplantatie hebben ondergaan, hebben mogelijk een verhoogd risico op hepatotoxiciteit die zou kunnen duiden op veno-occlusieve ziekte (VOD) na een behandeling met clofarabine (40 mg/m^2), indien gebruikt in combinatie met etoposide (100 mg/m^2) en cyclofosfamide (440 mg/m^2). Tijdens de postmarketingperiode werden, na behandeling met clofarabine, ernstige hepatotoxische bijwerkingen van veno-occlusieve ziekte (VOD) in pediatrie en volwassen patiënten in verband gebracht met een fatale afloop. Bij patiënten die met clofarabine zijn behandeld, zijn gevallen van hepatitis en leverfalen gemeld, waaronder ook met fatale afloop (zie rubriek 4.8).

De meeste patiënten kregen een voorbereidende behandeling met busulfan, melfalan en/of de combinatie van cyclofosfamide en bestraling van het volledige lichaam. Ernstige hepatotoxische voorvallen zijn gerapporteerd in een fase 1/2-combinatieonderzoek met clofarabine bij pediatrie patiënten met recidiverende of refractaire acute leukemie.

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar over de veiligheid en werkzaamheid van clofarabine wanneer het in meer dan drie behandelcycli wordt toegediend.

Evoltra bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 72 mg natrium per flacon, overeenkomend met 3,6% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium. De maximale dagelijkse dosis van dit product komt overeen met 23,4% van de door de WHO aanbevolen maximale dagelijkse inname voor natrium. Evoltra wordt beschouwd als rijk aan natrium. Hier moet in het bijzonder rekening mee worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er zijn geen interactiestudies uitgevoerd. Er zijn echter geen klinisch significante interacties met andere geneesmiddelen of laboratoriumtests bekend.

Clofarabine wordt niet detecteerbaar gemetaboliseerd door het cytochroom-P450 (CYP)-enzymstelsel. Daarom is het onwaarschijnlijk dat er interactie plaatsvindt met actieve stoffen die cytochroom-P450-enzymen remmen of versterken. Daarnaast is het onwaarschijnlijk dat clofarabine een van de belangrijkste 5 humane CYP-isovormen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 en 3A4) remt of 2 van deze isovormen (1A2 en 3A4) versterkt bij plasmaconcentraties die na intraveneuze infusie van 52 mg/m²/dag worden bereikt. Als gevolg hiervan wordt niet verwacht dat het metabolisme van actieve stoffen waarvan bekend is dat het substraten van deze enzymen zijn, wordt beïnvloed.

Clofarabine wordt voornamelijk via de nieren uitgescheiden. Daarom moet het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met niertoxiciteit en die via tubulaire secretie worden geëlimineerd, zoals NSAID's, amfotericine B, methotrexaat, aminosiden, organoplatinen, foscarnet, pentamidine, ciclosporine, tacrolimus, aciclovir en valganciclovir, met name gedurende de vijfdaagse toedieningsperiode van clofarabine worden vermeden (zie de rubrieken 4.4, 4.8 en 5.2).

De lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit. Daarom moet daar waar mogelijk het gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die in verband zijn gebracht met levertoxiciteit worden vermeden (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).

Patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de bloeddruk of de hartfunctie beïnvloeden, moeten tijdens de behandeling met clofarabine zorgvuldig worden bewaakt (zie de rubrieken 4.4 en 4.8).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie voor mannen en vrouwen.

Als gevolg van het genotoxische risico van clofarabine (zie rubriek 5.3) dienen vruchtbare vrouwen tijdens de behandeling met clofarabine en gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling effectieve anticonceptieve maatregelen nemen.

Mannen moeten effectieve anticonceptieve maatregelen nemen en dienen te worden geadviseerd geen kind te verwekken tijdens het gebruik van clofarabine en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van clofarabine bij zwangere vrouwen. Uit experimenteel onderzoek bij dieren is reproductie toxiciteit inclusief teratogeen potentieel gebleken (zie rubriek 5.3). Clofarabine veroorzaakt mogelijk ernstige aangeboren afwijkingen indien het tijdens de zwangerschap wordt gebruikt. Daarom mag Evoltra niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, met name niet tijdens het eerste trimester, tenzij hier een duidelijke noodzaak voor aanwezig is (dat wil zeggen alleen als het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen de risico's voor de foetus). Wanneer een patiënte tijdens behandeling met clofarabine zwanger wordt, dan moet zij worden geïnformeerd over de mogelijke risico's voor de foetus.

Borstvoeding

Het is niet bekend of clofarabine of haar metabolieten bij mensen in de moedermelk wordt uitgescheiden. De excretie van clofarabine in melk is niet in onderzoek bij dieren bestudeerd.

Vanwege het potentieel voor ernstige bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, moet het geven van borstvoeding echter worden gestaakt voorafgaand aan, tijdens en gedurende de 2 weken na het einde van de behandeling met Evoltra (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Bij muizen, ratten en honden zijn dosisgerelateerde toxiciteiten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen, en bij muizen zijn toxiciteiten op de vrouwelijke voortplantingsorganen waargenomen (zie rubriek 5.3). Omdat het effect van behandeling met clofarabine op de menselijke fertiliteit niet bekend is, moeten mogelijke maatregelen om later nog kinderen te krijgen, met de patiënt besproken worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten van clofarabine op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Aan patiënten moet echter worden verteld dat het mogelijk is dat zij tijdens de behandeling bijwerkingen zoals duizeligheid, een licht gevoel in het hoofd of flauwvallen ervaren en dat ze in dat geval geen voertuigen mogen besturen of machines mogen bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Bij bijna alle patiënten (98%) trad minimaal één bijwerking op die naar de mening van de onderzoeker was gerelateerd aan clofarabine. De meest frequent gerapporteerde bijwerkingen waren misselijkheid (61% van de patiënten), braken (59%), febrile neutropenie (35%), hoofdpijn (24%), huiduitslag (21%), diarree (20%), jeuk (20%), pyrexie (19%), palmoplantaire erythrodysesthesie (15%), vermoeidheid (14%), onrust (12%), ontstekingen van de mucosa (11%) en blozen (11%). Bij 68 patiënten (59%) trad minimaal één ernstige, aan clofarabine gerelateerde, bijwerking op. Eén patiënt staaakte de behandeling als gevolg van hyperbilirubinemie graad 4 waarvan werd aangenomen dat deze was gerelateerd aan het gebruik van 52 mg/m²/dag clofarabine. Er overleden drie patiënten als gevolg van bijwerkingen die naar de mening van de onderzoeker waren gerelateerd aan de behandeling met clofarabine. Eén patiënt overleed aan respiratoire problemen, hepatocellulaire beschadiging en het capillaire-lek-syndroom, één patiënt aan een sepsis als gevolg van een vancomycineresistente enterokok en multiorgaanfalen, en één patiënt aan een septische shock en multiorgaanfalen.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De hier gegeven informatie is gebaseerd op gegevens die zijn gegenereerd uit klinisch onderzoek waarbij 115 patiënten (> 1 jaar en ≤ 21 jaar) met ALL of acute myeloïde leukemie (AML) minimaal één dosis clofarabine ontvingen in de aanbevolen dagelijkse dosis van 52 mg/m² x 5. Bijwerkingen worden vermeld per orgaansysteem en frequentie (zeer vaak (≥1/10); vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100); zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000) en zeer zelden (<1/10.000)) in de onderstaande tabel. Bijwerkingen die tijdens de post-marketing periode zijn gerapporteerd, zijn ook opgenomen in de tabel in de frequentie categorie 'niet bekend' (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Patiënten met een gevorderd stadium van ALL of AML kunnen versturende medische aandoeningen hebben waardoor de causaliteit van bijwerkingen moeilijk kan worden beoordeeld als gevolg van de verscheidenheid aan symptomen die zijn gerelateerd aan de onderliggende ziekte, de progressie ervan en de gelijktijdige toediening van talloze geneesmiddelen.

Bijwerkingen waarvan wordt aangenomen dat ze zijn gerelateerd aan de behandeling met clofarabine die zijn gemeld met frequenties van $\geq 1/1000$ (d.w.z. bij $> 1/115$ patiënten) in klinisch onderzoek en post-marketing	
Infecties en parasitaire aandoeningen	<i>Vaak:</i> septische shock*, sepsis, bacteriëmie, pneumonie, herpes zoster, herpes simplex, orale candidiasis <i>Frequentie niet bekend:</i> door <i>Clostridium difficile</i> veroorzaakte colitis
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	<i>Vaak:</i> tumorlyssyndroom*
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> febriele neutropenie <i>Vaak:</i> neutropenie
Immuunsysteemaandoeningen	<i>Vaak:</i> overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	<i>Vaak:</i> anorexia, verminderde eetlust, dehydratie <i>Frequentie niet bekend:</i> hyponatriëmie
Psychische stoornissen	<i>Zeer vaak:</i> onrust <i>Vaak:</i> agitatie, rusteloosheid, verandering in mentale toestand
Zenuwstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> hoofdpijn <i>Vaak:</i> somnolentie, perifere neuropathie, paresthesie, duizeligheid, tremor
Oor- en evenwichtsorgaanaandoeningen	<i>Vaak:</i> gehoorverlies
Hartaandoeningen	<i>Vaak:</i> pericardeffusie*, tachycardie*
Bloedvataandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> blozen* <i>Vaak:</i> hypotensie*, capillaire leksyndroom, hematoom
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	<i>Vaak:</i> respiratoire problemen, epistaxis, dyspneu, tachypneu, hoesten
Maagdarmsstelselaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> braken, misselijkheid, diarree <i>Vaak:</i> mondbloeding, gingivale bloeding, hematemese, buikpijn, stomatitis, pijn in de bovenbuik, proctalgie, mondzweren <i>Frequentie niet bekend:</i> verhogingen van amylase en lipase in serum t.g.v. pancreatitis, enterocolitis, neutropene colitis, caecitis
Lever- en galaandoeningen	<i>Vaak:</i> hyperbilirubinemie, geelzucht, veno-occlusieve ziekte, stijgingen in de waarden van alanineaminotransferase (ALAT)* en aspartaataminotransferase (ASAT)*, leverfalen Soms : Hepatitis
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	<i>Zeer vaak:</i> vermoeidheid, pyrexie, ontsteking van de mucosa <i>Vaak:</i> multiorgaanfalen, Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS)*, pijn, koude rillingen, prikkelbaarheid, oedeem, perifeer oedeem, het heet hebben, zich vreemd voelen
Huid- en onderhuidaandoeningen	<i>Zeer vaak:</i> palmo-plantaire erythrodysesthesie, pruritus <i>Vaak:</i> maculopapulaire huiduitslag, petechiae, erytheem, jeukende huiduitslag, exfoliatie van de huid, gegeneraliseerde huiduitslag, alopecia, hyperpigmentatie van de huid, gegeneraliseerd erytheem, erythemateuze huiduitslag, droge huid, hyperhidrose <i>Frequentie niet bekend:</i> Stevens-Johnson-Syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN)
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	<i>Vaak:</i> pijn in de ledematen, myalgie, botpijn, pijn aan de borstwand, artralgie, nek- en rugpijn

Nier- en urinewegaandoeningen	<i>Vaak:</i> hematurie* <i>Vaak:</i> nierfalen, acuut nierfalen
Onderzoeken	<i>Vaak:</i> gewichtsverlies
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	<i>Vaak:</i> contusie
* = zie hieronder ** Alle bijwerkingen die minimaal twee keer voorkwamen (d.w.z. twee of meer voorvallen (1,7%)) zijn in deze tabel opgenomen.	

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Bloed- en lymfestelselaandoeningen

De meest voorkomende hematologische afwijkingen bij laboratoriumonderzoek die werden waargenomen bij met clofarabine behandelde patiënten, waren anemie (83,3%; 95/114), leukopenie (87,7%; 100/114), lymfopenie (82,3%; 93/113), neutropenie (63,7%; 72/113) en trombocytopenie (80,7%; 92/114). In de meeste gevallen waren deze voorvallen van een graad ≥ 3 .

Tijdens de postmarketingperiode zijn langdurige cytopenie (trombocytopenie, anemie, neutropenie en leukopenie) en beenmergfalen gemeld. Er zijn voorvallen van bloeding waargenomen in het kader van trombocytopenie. Bloedingen, waaronder hersen-, maag/darm- en longbloedingen, werden gemeld en kunnen een dodelijke afloop tot gevolg hebben (zie rubriek 4.4).

Vasculaire aandoeningen

Bij 64 van de 115 patiënten (55,7%) trad minimaal één bijwerking op het gebied van bloedvataandoeningen op. Bij 23 van de 115 patiënten trad een bloedvataandoening op die naar men aannam was gerelateerd aan het gebruik van clofarabine; blozen (13 voorvallen, niet ernstig) en hypotensie (5 voorvallen, allemaal beschouwd als ernstig, zie rubriek 4.4) werden het vaakst gerapporteerd. Het merendeel van deze gevallen van hypotensie werd echter gerapporteerd bij patiënten die tegelijkertijd aan andere versturende medische aandoeningen leden.

Hartaandoeningen

Bij 50% van de patiënten trad minimaal één bijwerking op het gebied van hartaandoeningen op. In 11 gevallen onder 115 patiënten ging men ervan uit dat de bijwerkingen waren gerelateerd aan het gebruik van clofarabine. Geen van deze bijwerkingen was ernstig. De hartaandoening die het vaakst werd gerapporteerd was tachycardie (35%) (zie rubriek 4.4). In 6,1% (7/115) van de gevallen ging men ervan uit dat de tachycardie was gerelateerd aan het gebruik van clofarabine. De meeste bijwerkingen op het gebied van hartaandoeningen werden gerapporteerd in de eerste twee behandelingscycli.

Bij 9% (10/115) van de patiënten werd pericardeffusie en pericarditis als bijwerking gerapporteerd. In drie gevallen ging men er vervolgens van uit dat deze bijwerkingen aan het gebruik van clofarabine waren gerelateerd: pericardeffusie (2 voorvallen, waarvan één ernstig van aard) en pericarditis (één voorval, niet ernstig van aard). Bij de meerderheid van de patiënten (8/10) beschouwde men pericardeffusie en pericarditis na echocardiografische beoordeling als asymptomatisch en werd het klinisch belang ervan ingeschat op laag tot afwezig. Bij 2 patiënten werd pericardeffusie echter als klinisch significant beschouwd, met enige ermee samenhangende hemodynamische problemen.

Infecties en parasitaire aandoeningen:

Bij 48% van de patiënten was er sprake van een of meer aanhoudende infecties voorafgaand aan de behandeling met clofarabine. In totaal trad er bij 83% van de patiënten ten minste één infectie op na de behandeling met clofarabine, waaronder schimmelinfecties, virusinfecties en bacteriële infecties (zie rubriek 4.4). In 21 (18,3%) van de gevallen ging men ervan uit dat de voorvallen waren gerelateerd aan het gebruik van clofarabine. Daarbij werden een infectie als gevolg van kathetergebruik (één voorval), sepsis (2 voorvallen) en septische shock (2 voorvallen, één patiënt overleed (zie hierboven)) als ernstig beschouwd.

Tijdens de postmarketingperiode zijn bacteriële, schimmel- en virusinfecties gemeld en deze kunnen fataal zijn. Deze infecties kunnen ook leiden tot septische shock, respiratoir falen, nierfalen en/of falen van meerdere organen.

Nier- en urinewegaandoeningen

Bij 41 van de 115 patiënten (35,7%) trad ten minste één bijwerking op het gebied van nier- en urinewegaandoeningen op. De meest voorkomende renale toxiciteit bij pediatrie patiënten was een verhoogde creatinineconcentratie. Bij 8% van de patiënten was sprake van een verhoogde creatinineconcentratie graad 3 of 4. Nefrotoxische geneesmiddelen, tumorlysis en tumorlysis in combinatie met hyperurikemie kunnen de kans op renale toxiciteit vergroten (zie rubriek 4.3 en 4.4). Bij 13% van alle patiënten werd hematurie geconstateerd. Van 4 renale bijwerkingen onder 115 patiënten werd aangenomen dat ze waren gerelateerd aan het gebruik van clofarabine. Geen van deze bijwerkingen was ernstig: hematurie (3 voorvallen) en acuut nierfalen (één voorval) (zie rubriek 4.3 en 4.4).

Lever- en galaandoeningen

De lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit als gevolg van het gebruik van clofarabine en bij 25,2% van de patiënten trad minimaal één bijwerking op het gebied van lever- en galaandoeningen op (zie de rubrieken 4.3 en 4.4). In 6 gevallen ging men ervan uit dat er een verband was met het gebruik van clofarabine, waarbij acute cholecystitis (één voorval), cholelithiasis (één voorval), hepatocellulaire beschadiging (één voorval; patiënt is overleden (zie hierboven)) en hyperbilirubinemie (één voorval; patiënt staakte de therapie (zie hierboven)) als ernstig werden beschouwd. Twee meldingen (1,7%) van veno-occlusieve ziekte (VOD) bij pediatrie patiënten werden beschouwd als gerelateerd aan het gebruik van clofarabine.

Gevallen van veno-occlusieve ziekte (VOD, veno-occlusive disease) gemeld bij pediatrie en volwassen patiënten tijdens de postmarketingperiode, zijn in verband gebracht met een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Daarnaast hadden 50/113 patiënten die met clofarabine werden behandeld op zijn minst ernstig verhoogde ALAT-waarden (minimaal US NCI-CTC graad 3), 36/100 patiënten hadden verhoogde ASAT-waarden en 15/114 patiënten hadden verhoogde bilirubinewaarden. Het merendeel van de gevallen van verhoogde ALAT- en ASAT-waarden trad op binnen 10 dagen na toediening van clofarabine; binnen 15 dagen waren de waarden weer gezakt tot \leq graad 2. Voor zover er gegevens beschikbaar zijn, zakten verhoogde bilirubinewaarden in de meeste gevallen binnen 10 dagen weer tot \leq graad 2.

SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome) of capillaire leksyndroom: Bij 5% (6/115) van de pediatrie patiënten (5 met ALL, één met AML) werd SIRS, het capillaire leksyndroom (verschijnselen en symptomen van cytokinerelease, zoals tachypneu, tachycardie, hypotensie, longoedeem) gerapporteerd als bijwerking (zie rubriek 4.4). Er zijn dertien gevallen van het tumorlysisyndroom, het capillaire leksyndroom of SIRS gerapporteerd: SIRS (2 voorvallen; beide beschouwd als ernstig), capillaire leksyndroom (4 voorvallen, waarvan er 3 werden beschouwd als ernstig en gerelateerd aan het gebruik van clofarabine) en tumorlysisyndroom (7 voorvallen, waarvan er 6 werden beschouwd als gerelateerd aan het gebruik van clofarabine en 3 ernstig waren).

Gevallen van het capillaire leksyndroom, gemeld tijdens de postmarketingperiode, zijn in verband gebracht met een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Maag-darmstelselaandoeningen

Er zijn gevallen van enterocolitis, waaronder neutropene colitis, caecitis en colitis door *C. difficile* gemeld tijdens de behandeling met clofarabine. Enterocolitis kan leiden tot complicaties van necrose, perforatie of sepsis en kan gepaard gaan met een fatale afloop (zie rubriek 4.4).

Huid- en onderhuidaandoeningen

Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), waaronder fatale gevallen, werden gemeld bij patiënten die clofarabine kregen of die recentelijk met clofarabine waren behandeld. Er werden ook andere exfoliatieve aandoeningen gemeld.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Symptomen

Er zijn geen gevallen van overdosering gerapporteerd. Tot de mogelijke symptomen van een overdosis horen naar verwachting ook misselijkheid, overgeven, diarree en ernstige beenmergsuppressie. Tot op heden is de hoogste dagelijkse dosis die aan mensen werd toegediend gedurende 5 opeenvolgende dagen 70 mg/m² (aan 2 kinderen met ALL). De toxiciteiten die bij deze patiënten werden waargenomen waren onder meer braken, hyperbilirubinemie, verhoogde transaminasewaarden en maculo-papulaire huiduitslag.

Behandeling

Er bestaat geen specifieke antidotumtherapie. Het verdient aanbeveling de therapie onmiddellijk te staken, en de patiënt zorgvuldig te observeren terwijl tegelijkertijd de juiste ondersteunende maatregelen worden geïnitieerd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, antimetaboliëten, ATC-code: L01BB06.

Werkingsmechanisme: clofarabine is een purinenucleoside-antimetabolië. Van de antitumoractiviteit ervan wordt aangenomen dat deze het gevolg is van 3 mechanismen:

- Inhibitie van DNA polymerase- α resulterend in beëindiging van de DNA-ketenverlenging en/of DNA-synthese/reparatie.
- Inhibitie van ribonucleotidereductase met reductie van cellulaire desoxynucleotidetrifosfaat-pools (dNTP-pools).
- Verstoring van de mitochondriale membraanintegriteit met het vrijkomen van cytochroom C en andere pro-apoptotische factoren die zelfs bij niet-delende lymfocyten tot geprogrammeerde celdood leiden.

Clofarabine moet eerst diffunderen of naar de doelcellen worden getransporteerd waar het door intracellulaire kinasen sequentieel wordt gefosforyleerd tot de mono- en bi-fosfaat, en uiteindelijk tot het actieve conjugaat, clofarabine-5'-trifosfaat. Clofarabine heeft een hoge affiniteit voor een van de activerende fosforylerende enzymen, desoxycytidinekinase, die de affiniteit voor het natuurlijke substraat, desoxycytidine, overstijgt.

Daarnaast bezit clofarabine een grotere resistentie tegen cellulaire degradatie door adenosinedeaminase en een verlaagde gevoeligheid voor fosforolytische klieving dan andere actieve stoffen in die categorie, terwijl de affiniteit van clofarabinetrifosfaat voor DNA polymerase α en ribonucleotidereductase gelijk is aan of groter dan die van desoxyadenosinetrifosfaat.

Farmacodynamische effecten: in *in vitro* onderzoek is aangetoond dat clofarabine de celgroei remt in, en cytotoxisch is voor, een verscheidenheid aan zich snel vermeerderende hematologische en vaste tumorcellijnen. Het was ook actief tegen latent aanwezige lymfocyten en macrofagen. Bovendien

vertraagde clofarabine de tumorgroei en in sommige gevallen veroorzaakte het tumorregressie in een assortiment van humane en murine xenotransplantaten die bij muizen waren geïmplant.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Klinische werkzaamheid: om een systematische evaluatie van de responsen die bij patiënten werden waargenomen mogelijk te maken, bepaalde een niet-geblindeerd *Independent Response Review Panel* (IRRP) de volgende responspercentages op basis van de definities die door de *Children's Oncology Group* werden vastgesteld:

CR = Complete remissie	Patiënten die aan elk van de volgende criteria voldeden: <ul style="list-style-type: none"> • geen aanwijzingen voor circulerende blasten of extramedullaire ziekte • een M1-beenmerg ($\leq 5\%$ blasten) • herstel van perifere tellingen (trombocyten $\geq 100 \times 10^9/l$ en ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Complete remissie bij afwezigheid van totaal herstel van de trombocyten (bloedplaatjes)	Patiënten die voldeden aan alle criteria voor een CR behalve voor herstel van de trombocytentelling tot $> 100 \times 10^9/l$
PR = Partiële remissie	Patiënten die aan elk van de volgende criteria voldeden: <ul style="list-style-type: none"> • compleet verdwijnen van circulerende blasten • een M2-beenmerg ($\geq 5\%$ en $\leq 25\%$ blasten) en het verschijnen van normale progenitorcellen • een M1-beenmerg dat niet voldeed aan de voorwaarden voor CR of CRp
Totale remissiepercentage	$(\text{Aantal patiënten met een CR} + \text{aantal patiënten met een CRp}) \div \text{aantal geschikte patiënten die clofarabine ontvingen}$

De veiligheid en werkzaamheid van clofarabine werd geëvalueerd in een fase I, open-label, niet-vergelijkend, dosisescalatie-onderzoek bij 25 kinderen met recidief of refractaire leukemie (17 ALL; 8 AML) bij wie de standaardbehandeling niet was aangeslagen of voor wie geen andere therapie beschikbaar was. De clofarabine dosering startte met elke 2 tot 6 weken gedurende 5 dagen $11,25 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ toegediend via intraveneuze infusie, met afhankelijk van de toxiciteit en respons escalatie tot 15, 30, 40, 52 en $70 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$. Negen van de 17 patiënten met ALL werden behandeld met $52 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ clofarabine. Van de 17 ALL-patiënten bereikten 2 een complete remissie (12%; CR) en 2 een partiële remissie (12%; PR) bij uiteenlopende doseringen. Dosisbeperkende toxiciteiten in dit onderzoek waren hyperbilirubinemie, verhoogde transaminasewaarden en maculo-papulaire uitslag wat werd ervaren bij $70 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ (2 ALL-patiënten; zie rubriek 4.9).

Een fase II, open-label, niet-vergelijkend onderzoek naar clofarabine in meerdere centra werd uitgevoerd om het totale remissiepercentage vast te stellen bij zwaar voorbehandelde patiënten (≤ 21 jaar bij de eerste diagnose) met recidief of refractaire ALL, gedefinieerd volgens de Frans-Amerikaans-Britse indeling. De maximale verdragen dosis van $52 \text{ mg/m}^2/\text{dag}$ clofarabine die in het fase-I-onderzoek is vastgesteld en hierboven is beschreven, werd elke 2 tot 6 weken gedurende 5 opeenvolgende dagen via intraveneuze infusie toegediend. In de tabel hieronder worden de belangrijkste werkzaamheidsresultaten uit dit onderzoek samengevat.

Patiënten met ALL mogen niet in aanmerking zijn gekomen voor een behandeling met een hoger curatief potentieel en bij de ziekte moet zich voor de tweede keer een recidief voordoen of de ziekte moet refractair zijn, dat wil zeggen dat na minimaal twee eerdere regimes geen remissie is bereikt. Voordat ze in dit onderzoek werden opgenomen, hadden 58 van de 61 patiënten (95%) 2 tot 4 verschillende inductieregimes ontvangen en 18 van de 61 patiënten (30%) hadden eerder minimaal 1 hematologische stamceltransplantatie (HSCT) ondergaan. De gemiddelde leeftijd van de behandelde patiënten (37 mannen, 24 vrouwen) was 12 jaar.

Toediening van clofarabine resulteerde bij 31 van de 33 patiënten (94%) met een meetbare aantal absolute blasten bij de uitgangssituatie in een spectaculaire en snelle reductie van perifere leukemiecellen. De 12 patiënten die totale remissie bereikten (CR + CRp) hadden een mediane overlevingstijd van 69,5 weken vanaf de cut-off-datum van het verzamelen van de gegevens. Responsen werden bij verschillende immunofenotypes van ALL, inclusief pre-B-cel en T-cel, gezien. Hoewel het transplantatiepercentage geen eindpunt voor het onderzoek was, ondergingen 10 van de 61 patiënten (16%) na behandeling met clofarabine een HSCT (3 na het bereiken van een CR, 2 na een CRp, 3 na een PR, 1 patiënt bij wie de behandeling door de IRRP als niet geslaagd werd beschouwd en 1 die door de IRRP als niet beoordeelbaar werd beschouwd). Bij patiënten die een HSCT hebben ontvangen is de responsduur verstoord.

De werkzaamheidsresultaten van het kernonderzoek bij patiënten (bij de initiële diagnose ≤ 21 jaar) met recidief of refractaire ALL na minimaal twee eerdere regimes				
Respons categorie	ITT*-patiënten (n = 61)	Mediane duur van de remissie (weken) (95% BI)	Mediane tijd tot aan progressie (weken)** (95% BI)	Mediane totale overleving (weken) (95% BI)
Totale remissie (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7 tot 47,9)	38,2 (15,4 tot 56,1)	69,5 (58,6 tot -)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1 tot -)	56,1 (13,7 tot -)	72,4 (66,6 tot -)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 tot 38,3)	37,0 (9,1 tot 42)	53,7 (9,1 tot -)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0 tot -)	14,4 (7,0 tot -)	33,0 (18,1 tot -)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 tot 47,9)	28,7 (13,7 tot 56,1)	66,6 (42,0 tot -)
Falen van de behandeling	33 (54%)	n.v.t.	4,0 (3,4 tot 5,1)	7,6 (6,7 tot 12,6)
Niet beoordeelbaar	10 (16%)	n.v.t.		
Alle patiënten	61 (100%)	n.v.t.	5,4 (4,0 tot 6,1)	12,9 (7,9 tot 18,1)
*ITT = intention to treat.				
**Patiënten die ten tijde van de laatste follow-up in leven en in remissie waren, werden op dat tijdpunt voor de analyse gecensureerd.				

Gegevens over de duur van remissie en overleving van patiënten die CR of CRp bereikten			
Beste respons	Tijd tot totale remissie (weken)	Duur van remissie (weken)	Totale overleving (weken)
Patiënten die geen transplantatie ondergingen			
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
Patiënten die een transplantatie ondergingen terwijl er nog steeds sprake was van remissie*			
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+
Patiënten die een transplantatie ondergingen na een alternatieve behandeling of een terugval*			
CRp	4,0	35,4	113,3+***
CR	4,0	9,7	89,4***
* Duur van remissie gecensureerd ten tijde van de transplantatie.			
** De patiënt onderging een transplantatie na een alternatieve behandeling.			
*** De patiënt onderging een transplantatie na een terugval.			

Dit geneesmiddel is geregistreerd onder “uitzonderlijke omstandigheden”. Dit betekent dat vanwege de zeldzaamheid van de ziekte het niet mogelijk was om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal alle nieuwe informatie die beschikbaar kan komen, ieder jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische gegevens

Absorptie en distributie

De farmacokinetiek van clofarabine werd bestudeerd bij 40 patiënten in leeftijd variërend van 2 tot 19 jaar met recidief of refractaire ALL of AML. De patiënten werden ingesloten in één fase-I- (n = 12) of twee fase-II- (n = 14 / n = 14) veiligheids- en werkzaamheidsonderzoeken, en ontvingen via intraveneuze infusie meerdere doses clofarabine (zie rubriek 5.1).

Farmacokinetiek bij patiënten in leeftijd variërend van 2 tot 19 jaar met recidief of refractaire ALL of AML na toediening van meerdere doses clofarabine via intraveneuze infusie		
Parameter	Schattingen gebaseerd op niet-compartmentale analyse (n = 14 / n = 14)	Schattingen gebaseerd op andere analyses
<i>Distributie:</i>		
Distributievolume (steady state)	172 l/m ²	
Plasmaproteïnebinding		47,1%
Serumalbumine		27,0%
<i>Eliminatie:</i>		
β-halfwaardetijd van clofarabine	5,2 uur	
Halfwaardetijd van clofarabinetrfosfaat		> 24 uur
Systemische klaring	28,8 l/u/m ²	
Nierklaring	10,8 l/u/m ²	
In urine uitgescheiden dosis	57%	

Multivariate analyse toonde aan dat de farmacokinetiek van clofarabine gewichtsafhankelijk is en hoewel werd vastgesteld dat het aantal witte bloedcellen (WBC) invloed heeft op de farmacokinetiek van clofarabine, leek dit niet genoeg om het doseringsschema van de patiënt te individualiseren, op basis van de telling van de witte bloedcellen. Bij intraveneuze infusie van 52 mg/m² clofarabine werd bij patiënten met een groot aantal verschillende gewichten een gelijke blootstelling waargenomen. De C_{\max} is echter omgekeerd proportioneel aan het lichaamsgewicht van de patiënt en daarom kunnen kleine kinderen aan het eind van de infusie een hogere C_{\max} hebben dan een gemiddeld kind van 40 kg die dezelfde dosis clofarabine per m² krijgt toegediend. Bijgevolg moeten langere infusietijden worden overwogen bij kinderen < 20 kg (zie rubriek 4.2).

Biotransformatie en eliminatie

Clofarabine wordt uitgescheiden via een combinatie van renale en niet-renale excretie. Na 24 uur is ongeveer 60% van de dosis ongewijzigd in de urine uitgescheiden. De klaringssnelheid van clofarabine lijkt veel hoger te zijn dan de glomerulaire filtratiesnelheden wat duidt op filtratie en tubulaire secretie als mechanismen voor eliminatie via de nieren. Omdat clofarabine echter niet detecteerbaar wordt gemetaboliseerd door het cytochroom-P450 (CYP)-enzymstelsel, blijven de routes van niet-renale eliminatie op dit moment nog onbekend.

Er werd geen klaarblijkelijk verschil in farmacokinetiek waargenomen tussen patiënten met ALL of AML, of tussen mannen en vrouwen.

Er is in deze populatie geen relatie vastgesteld tussen blootstelling aan clofarabine of clofarabinetrfosfaat en hun werkzaamheid of toxiciteit.

Bijzondere patiëntengroepen

Volwassenen (> 21 en < 65 jaar)

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid van clofarabine bij volwassen patiënten vast te stellen. De farmacokinetiek van clofarabine bij volwassenen met recidief of refractaire AML na toediening van een enkele dosis van 40 mg/m² clofarabine gedurende 1 uur via intraveneuze infusie was echter vergelijkbaar met de farmacokinetiek die hierboven werd beschreven bij patiënten in de leeftijd van 2 tot 19 jaar met recidief of refractaire ALL of AML na het gedurende 5 opeenvolgende dagen gedurende 2 uur toedienen van 52 mg/m² clofarabine door middel van intraveneuze infusie.

Ouderen (≥ 65 jaar)

Er zijn momenteel onvoldoende gegevens beschikbaar om de veiligheid en werkzaamheid van clofarabine vast te stellen bij patiënten van 65 jaar of ouder.

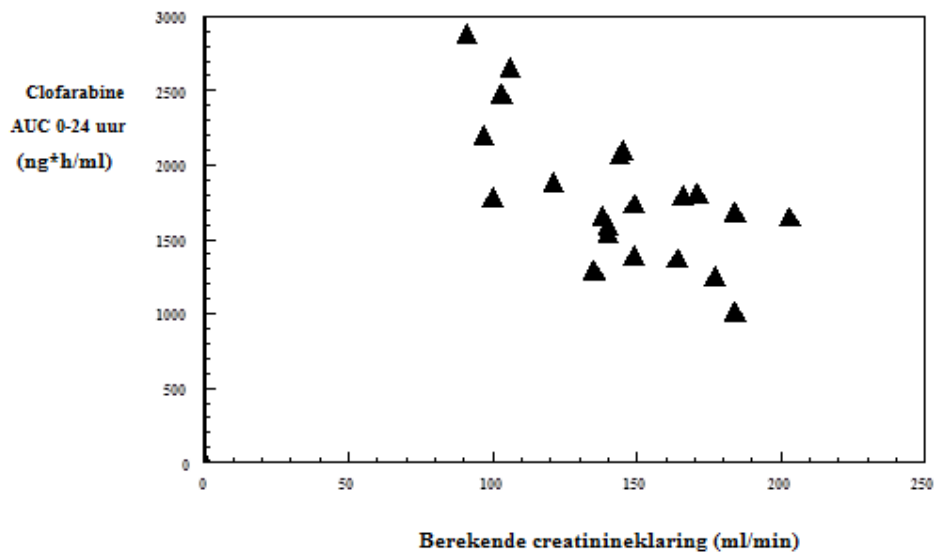
Nierinsufficiëntie

Tot op heden zijn er slechts beperkte gegevens bekend over de farmacokinetiek van clofarabine bij pediatrische patiënten met een lagere creatinineklaring. Deze beperkte gegevens duiden er echter wel op dat clofarabine zich bij dergelijk patiënten kan ophopen (zie de afbeelding hieronder).

Farmacokinetische gegevens van volwassen en pediatrische patiënten doen vermoeden dat patiënten met stabiele matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 30 – <60 ml/min) die een met 50% gereduceerde dosis toegediend krijgen, een vergelijkbare blootstelling aan clofarabine vertonen als patiënten met een normale nierfunctie die een standaarddosis toegediend krijgen.

De AUC_{0-24 uur} van Clofarabine op basis van de bij de uitgangssituatie berekende creatinineklaring bij patiënten in leeftijd variërend van 2 tot 19 jaar met recidief of refractaire

**ALL of AML (n =11 / n = 12) na toediening van meerdere doses clofarabine via intraveneuze infusie
(creatinineklaring berekend met behulp van de Schwartz-formule)**



Leverinsufficiëntie

Er is geen ervaring opgedaan bij patiënten met een leverfunctiestoornis (serumbilirubine > 1,5 x ULN plus ASAT en ALAT > 5 x ULN) en de lever is een potentieel doelorgaan voor toxiciteit (zie de rubrieken 4.3 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Uit toxicologisch onderzoek naar clofarabine bij muizen, ratten en honden is gebleken dat snel delend weefsel het primaire doelorgaan voor toxiciteit was.

Bij ratten werden cardiale effecten waargenomen die passen bij cardiomyopathie en dit droeg na herhaalde behandelingscycli bij aan symptomen van hartfalen. De incidentie van deze toxiciteiten was afhankelijk van zowel de toegediende dosis clofarabine als de duur van de behandeling. Deze bijwerkingen werden gemeld bij blootstellingsniveaus (C_{max}) van ongeveer 7 tot 13 maal hoger (na 3 of meer doseringscycli) of 16 tot 35 maal hoger (na een of meer doseringscycli) dan klinische blootstelling. De minimale effecten die bij lagere doses werden gezien suggereren dat er een drempel is voor toxiciteiten van het hart en de non-lineaire farmacokinetiek in het plasma van de rat kan bij de waargenomen effecten een rol spelen. Het potentiële risico voor de mens is niet bekend.

Bij ratten werd glomerulonefropathie gerapporteerd bij blootstellingswaarden die na 6 doseringscycli van clofarabine 3 tot 5 maal hoger waren dan de klinische AUC. Dit werd gekenmerkt door een geringe verdikking van het glomerulaire basaalmembraan met slechts een lichte tubulaire beschadiging en werd niet geassocieerd met veranderingen in de serumchemie.

Na chronische toediening van clofarabine werden bij ratten bijwerkingen in de lever waargenomen. Deze vertegenwoordigen waarschijnlijk de superpositie van degeneratieve en regeneratieve veranderingen als gevolg van de behandelcycli, en waren niet geassocieerd met veranderingen in de serumchemie. Na acute toediening van hoge doses werden bij honden histologische aanwijzingen voor bijwerkingen in de lever gezien, maar dit ging niet gepaard met veranderingen in de serumchemie.

Bij muizen, ratten en honden werden dosisgerelateerde toxiciteiten op de mannelijke voortplantingsorganen waargenomen. Deze bijwerkingen waren bij ratten onder meer bilaterale degeneratie van het seminifeer epitheel met ingesloten spermatiden en atrofie van de interstitiële cellen na buitensporige blootstellingswaarden (150 mg/m²/dag), en bij honden celdegeneratie van de

epididymis en degeneratie van het seminifeer epitheel bij klinisch relevante blootstellingswaarden ($\geq 7,5$ mg/m²/dag clofarabine).

Bij vrouwtjesmuizen werden bij de enige gebruikte dosis van 225 mg/m²/dag clofarabine vertraagde eierstokatrofie of degeneratie en uteriene mucosale apoptosis waargenomen.

Bij ratten en konijnen was clofarabine teratogeen. Bij ratten die doses ontvingen die ongeveer 2 tot 3 maal de klinische blootstelling produceerden (54 mg/m²/dag) en bij konijnen die 12 mg/m²/dag clofarabine ontvingen, werden een toename van het verlies van de vrucht na implantatie, een verlaagd lichaamsgewicht bij de foetus en een kleiner aantal jongen per worp samen met een toegenomen aantal misvormingen (grote uitwendige misvormingen, misvormingen aan de weke delen) en skeletafwijkingen (inclusief vertraagde ossificatie) gemeld. (Er zijn geen gegevens over blootstelling bij konijnen beschikbaar). Als drempel voor de ontwikkelingstoxiciteit werd bij ratten 6 mg/m²/dag en bij konijnen 1,2 mg/m²/dag aangehouden. Het niet-observeerbare effectniveau voor maternale toxiciteit bij ratten was 18 mg/m²/dag en bij konijnen meer dan 12 mg/m²/dag. Er zijn geen fertiliteitsonderzoeken uitgevoerd.

Genotoxiciteitsonderzoek toonden aan dat clofarabine in de bacteriële omgekeerde mutatietest niet mutageen was, maar wel clastogene effecten veroorzaakte bij de niet-geactiveerde chromosomale-afwijkingentest bij Chinese-hamster-ovarium (CHO)-cellen en in *in vivo* micronucleustest bij ratten.

Er zijn geen carcinogeniciteitsonderzoeken uitgevoerd.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Water voor injecties

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Het verdunde concentraat is gedurende 3 dagen bij 2 °C tot 8 °C en bij kamertemperatuur (tot 25 °C) chemisch en fysisch stabiel. Vanuit microbiologisch gezichtspunt moet het onmiddellijk worden gebruikt. Indien het product niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslagduur bij gebruik en de opslagvoorwaarden voorafgaand aan gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Gewoonlijk is dit niet langer dan 24 uur bij een bewaartemperatuur van 2°C tot 8°C, tenzij de verdunning in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden heeft plaatsgevonden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities na verdunning van het geneesmiddel, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Type I glazen injectieflacon met bromobutylrubberen stop, polypropyleen afscheurschijfje en aluminium verzegeling. De injectieflacons bevatten 20 ml concentraat voor oplossing voor infusie en worden in een doos verpakt. Elke doos bevat 1, 3, 4, 10 of 20 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Speciale voorzorgsmaatregelen voor toediening

Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet voorafgaand aan toediening worden verdund. Het moet via een steriele injectiespuitfilter van 0,2 micrometer worden gefilterd en daarna worden verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) intraveneuze infusie om volgens de voorbeelden die in de tabel hieronder worden gegeven een totaal volume te produceren. De definitieve verdunning kan echter variëren afhankelijk van de klinische status van de patiënt en het oordeel van de arts. (Als het gebruik van een 0,2 micrometer injectiespuitfilter niet haalbaar is, moet het concentraat vooraf worden gefilterd met een 5 micrometer filter, worden verdund en daarna via een 0,22 micrometer in-line filter worden toegediend.)

Voorgesteld verdunningsschema op basis van de aanbevolen dosis van 52 mg/m²/dag clofarabine		
Lichaamsoppervlak (m²)	Concentraat (ml)*	Totale verdunde volume
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 tot 2,40	75,4 tot 124,8	150 ml
2,41 tot 2,50	125,3 tot 130,0	200 ml
*Elke ml concentraat bevat 1 mg clofarabine. Elke injectieflacon van 20 ml bevat 20 mg clofarabine. Daarom is voor het produceren van de aanbevolen dagelijkse dosis clofarabine voor een patiënt met een lichaamsoppervlak van ≤ 0,38 m ² het gebruik van een deel van de inhoud van een enkele injectieflacon noodzakelijk. Voor een patiënt met een lichaamsoppervlak van > 0,38 m ² is voor het produceren van de aanbevolen dagelijkse dosis clofarabine echter de inhoud van 1 tot 7 injectieflacons noodzakelijk.		

Het verdunde concentraat moet een heldere en kleurloze oplossing zijn. De oplossing moet voorafgaand aan de toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en op verkleuring.

Instructies voor hantering

De procedures voor een juiste hantering van antineoplastische middelen moeten worden opgevolgd. Cytotoxische geneesmiddelen moeten met de nodige voorzichtigheid worden gehanteerd.

Bij het hanteren van Evoltra wordt het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding aanbevolen. Als het product in aanraking komt met de ogen, de huid of de slijmvliezen, spoel deze gebieden dan onmiddellijk met een ruime hoeveelheid water af.

Evoltra mag niet door zwangere vrouwen worden verwerkt.

Verwijderen

Evoltra is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

9. DATUM EERSTE VERGUNNINGVERLENING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 mei 2006
Datum van laatste verlenging: 14 januari 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu/>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE OMSTANDIGHEDEN MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant(en) verantwoordelijk voor vrijgifte

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

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VERGUNNING ONDER UITZONDERLIJKE VOORWAARDEN MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een vergunning onder uitzonderlijke voorwaarden en overeenkomstig artikel 14, lid 8 van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
De vergunninghouder zal jaarlijks updates verstrekken met nieuwe informatie over werkzaamheid en veiligheid van het product in acute lymfoblastische leukemie bij pediatrie patiënten met een recidief of die refractair zijn na minimaal al met twee eerdere regimes te zijn behandeld en waarbij van geen van de andere behandelopties mag worden verwacht dat deze in een blijvende reactie resulteert.	Jaarlijks, gelijktijdig met indiening van periodieke veiligheidsverslagen.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**KARTONNEN DOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
clofarabine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon van 20 ml bevat 20 mg clofarabine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: Natriumchloride en water voor injecties. Rijk aan natrium.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Concentraat voor oplossing voor infusie.
20 mg/20 ml

1 injectieflacon
3 injectieflacons
4 injectieflacons
10 injectieflacons
20 injectieflacons

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Intraveneus gebruik.

Filtreren en verdunnen voor gebruik.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

Al het ongebruikte product of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE OVER BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

<2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

< PC: {nummer}

SN: {nummer}

NN: {nummer}

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD**ETIKET VOOR INJECTIEFLACON****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)**

Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie
clofarabine
Intraveneus gebruik.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

20 mg/20 ml

6. OVERIGE

Sanofi B.V.

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker**Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie**
clofarabine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Evoltra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Evoltra en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Evoltra bevat de werkzame stof clofarabine. Clofarabine behoort tot een groep geneesmiddelen die cytotoxica worden genoemd. Het belemmert de groei van afwijkende witte bloedcellen en doodt ze uiteindelijk. Het werkt het beste tegen cellen die zich snel vermeerderen, zoals kankercellen.

Evoltra wordt gebruikt om kinderen (\geq 1 jaar), adolescenten en jong volwassenen tot 21 jaar met acute lymfoblastische leukemie (ALL) te behandelen indien voorgaande behandelingen niet aansloegen of ophielden te werken. Acute lymfoblastische leukemie wordt veroorzaakt door een abnormale groei van sommige typen witte bloedcellen.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?**Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?**

- **u bent allergisch** voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6;
- **als u borstvoeding geeft** (lees de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder);
- **als u ernstige nier- of leverproblemen heeft.**

Vertel het aan uw arts als een van deze voorwaarden op u van toepassing is. Als u de ouder bent van een kind dat met Evoltra wordt behandeld, **vertel het dan aan de arts als een van deze voorwaarden op uw kind van toepassing is.**

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Vertel het aan uw arts als een van deze voorwaarden op u van toepassing is. Mogelijk is Evoltra dan niet geschikt voor u:

- **als u een ernstige bijwerking heeft doorgemaakt** na een eerder gebruik van dit geneesmiddel;
- **als u een nierziekte heeft**, of gehad heeft;
- **als u een leverziekte heeft**, of gehad heeft;
- **als u een hartziekte heeft**, of gehad heeft.

Vertel het onmiddellijk aan uw arts of zorgverlener als een van de volgende symptomen zich bij u voordoet, omdat het dan nodig kan zijn dat u met de behandeling stopt:

- als u koorts of een verhoging van uw lichaamstemperatuur krijgt – omdat clofarabine het aantal bloedcellen dat in het beenmerg wordt aangemaakt vermindert, is de kans groter dat u een infectie ontwikkelt;
- als u ademhalingsproblemen, een snelle ademhaling of ademnood heeft;
- als u een verandering in uw hartslag voelt;
- als u lijdt aan duizeligheid (licht gevoel in uw hoofd) of flauwvallen – dit kan een symptoom van een lage bloeddruk zijn;
- als u zich misselijk voelt of diarree heeft (dunne ontlasting);
- als uw urine donkerder is dan normaal – het is belangrijk dat u heel veel water drinkt om uitdroging te voorkomen;
- als u huiduitslag met blaren of mondzweren krijgt.
- als u geen eetlust meer heeft, misselijk bent, moet braken, diarree, donkergekleurde urine en lichtgekleurde ontlasting, buikpijn of geelzucht (gele verkleuring van de huid en de ogen) heeft, of als u zich in het algemeen onwel voelt. Dit kunnen symptomen zijn van een ontsteking van de lever (hepatitis) of leverschade (leverfalen).
- Als u weinig of niet meer urineert, als u zich suf voelt, of als u misselijkheid, braken, kortademigheid, verlies van eetlust en/of zwakte ervaart (voorgaande kunnen signalen zijn van acuut nierfalen).

Als u de ouder bent van een kind dat met Evoltra wordt behandeld, **vertel het dan aan de arts als een van de hierboven vermelde voorwaarden op uw kind van toepassing is.**

Tijdens behandeling met Evoltra zal uw arts regelmatig bloedtests uitvoeren en andere tests waarmee uw gezondheid wordt bewaakt. Vanwege de manier waarop dit geneesmiddel werkt, tast dit uw bloed en andere organen aan.

Praat met uw arts over anticonceptie. Jonge mannen en vrouwen moeten tijdens en na de behandeling een effectieve vorm van anticonceptie toepassen. Zie de rubriek 'Zwangerschap en borstvoeding' hieronder. Evoltra kan zowel bij mannen als bij vrouwen de voortplantingsorganen beschadigen. Vraag aan uw arts om uit te leggen wat kan worden gedaan om u te beschermen of om u in staat te stellen nog kinderen te krijgen.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Evoltra nog andere geneesmiddelen of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts. Hierbij gaat het om geneesmiddelen:

- voor een hartziekte;
- die uw bloeddruk veranderen;
- die de werking van uw lever of nieren beïnvloeden;
- om een andere reden, inclusief geneesmiddelen die vrij verkrijgbaar zijn.

Zwangerschap en borstvoeding

Clofarabine dient tijdens de zwangerschap niet te worden gebruikt tenzij duidelijk noodzakelijk.

Vrouwen die zwanger kunnen worden: u moet tijdens de behandeling met clofarabine en gedurende 6 maanden na het einde van de behandeling een effectieve vorm van anticonceptie toepassen. Clofarabine kan bij ongeboren baby's schade veroorzaken wanneer het door zwangere vrouwen wordt gebruikt. Als u zwanger bent of tijdens de behandeling met clofarabine zwanger wordt, **vraag dan onmiddellijk om medisch advies.**

Ook mannen moeten een effectieve anticonceptiemethode gebruiken en krijgen het advies geen kind te verwekken tijdens de behandeling met clofarabine en gedurende 3 maanden na het einde van de behandeling.

Als u borstvoeding geeft, dan moet u met de borstvoeding stoppen voordat de behandeling start, en u mag gedurende uw behandeling en gedurende de 2 weken na het einde van uw behandeling geen borstvoeding geven.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Rijd niet en gebruik geen gereedschap of machines als u zich duizelig voelt, licht in uw hoofd bent of flauw kunt vallen.

Evoltra bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat 72 mg natrium (een belangrijk bestanddeel van keukenzout/ tafelsout) per flacon. Dit komt overeen met 3,6% van de aanbevolen maximale dagelijkse hoeveelheid natrium in de voeding voor een volwassene. Neem contact op met uw arts of apotheker indien u op dagelijkse basis 5 of meer flacons nodig heeft, met name als u een natriumarm dieet wordt geadviseerd.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

Uw behandeling met Evoltra is aan u voorgeschreven door een gekwalificeerd arts die ervaren is in het behandelen van leukemie.

Uw arts zal berekenen welke dosis voor u geschikt is, afhankelijk van uw lengte, gewicht en hoe goed het met u gaat. Voordat Evoltra aan u wordt toegediend, wordt het in een natriumchlorideoplossing (zout en water) verdund. Vertel het aan uw arts als u een natriumarm dieet volgt omdat dit invloed kan hebben op de wijze waarop uw geneesmiddel aan u wordt toegediend.

Uw arts geeft u gedurende 5 dagen eenmaal daags Evoltra. Het wordt als infusie aan u toegediend via een lange dunne buis die in een ader wordt ingebracht (een druppelinfuus), of in een klein medisch hulpmiddel dat onder de huid wordt ingebracht (Port-A-Cath) als er bij u (of uw kind) een is geïmplanterd. De infusie wordt u gedurende 2 uur toegediend. Als u (of uw kind) minder weegt dan 20 kg, dan is de infusietijd mogelijk langer.

Uw arts bewaakt uw gezondheid en kan uw dosis aanpassen afhankelijk van uw reactie op de behandeling. Het is belangrijk dat u meer dan voldoende water drinkt om uitdroging te voorkomen.

Heeft u te veel van dit middel gebruikt?

Als u denkt dat u te veel van het geneesmiddel heeft gekregen, meld dit dan direct aan uw arts.

Bent u vergeten dit middel te gebruiken?

Uw arts zal u informeren wanneer dit geneesmiddel aan u moet worden toegediend. Als u denkt dat u een dosis heeft overgeslagen, meld dit dan direct aan uw arts.

Als u nog vragen heeft over het gebruik van dit geneesmiddel, vraag dan uw arts.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij meer dan 1 op de 10 mensen voorkomen):

- angst, hoofdpijn, koorts, vermoeidheid;
- gevoel van misselijkheid of overgeven of diarree (dunne ontlasting);
- blozen, jeukende en ontstoken huid, ontsteking van de slijmvliesbekleding (vochtige delen) zoals de mond en andere gebieden;
- u heeft mogelijk meer infecties dan normaal omdat Evoltra het aantal van bepaalde typen bloedcellen in uw lichaam kan verlagen;

- jeukende, rode, pijnlijke huiduitslag of schilferende huid, ook op handpalmen en voetzolen, of kleine roodachtige of paarse plekjes onder de huid.

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen bij 1 op de 10 mensen voorkomen):

- infecties van het bloed, longontsteking, gordelroos, implantaatinfecties, infecties van de mond zoals spruw en koortsuitslag;
- veranderingen in bloedchemie, veranderingen in witte bloedcellen;
- allergische reacties;
- dorst hebben en minder urine of donkerder urine dan normaal produceren, verminderde eetlust of verlies van eetlust, gewichtsverlies;
- agitatie, prikkelbaarheid of rusteloosheid;
- zich verdoofd voelen of een zwak gevoel in de armen en benen, verdoofd gevoel in de huid, slaperigheid, duizeligheid, tremor;
- gehoorproblemen;
- vochtophoping rondom het hart, snelle hartslag;
- lage bloeddruk, knobbel als gevolg van een ernstige kneuzing;
- lekken uit kleine bloedvaten, snelle ademhaling, neusbloedingen, ademhalingsproblemen, kortademigheid, hoesten;
- bloed braken, buikpijn, pijn in uw billen;
- bloeding in hoofd, maag, darmen of longen, mond of tandvlees, mondzweren, ontstoken mondslijmvliezen;
- geelkleuren van de huid en ogen (ook wel geelzucht genoemd), of andere leveraandoeningen;
- kneuzing, haaruitval, veranderingen in de huidkleur, toegenomen transpiratie, droge huid of andere huidproblemen;
- pijn in de borstwand of botten, nek- of rugpijn, pijn in de ledematen, spieren of gewrichten;
- bloed in de urine;
- uitvallen van organen, pijn, toegenomen spierspanning, vocht vasthouden en zwelling in delen van het lichaam, inclusief de armen en benen, veranderingen in de mentale toestand, zich heet, koud of abnormaal voelend;
- clofarabine kan de waarden van bepaalde stoffen in het bloed beïnvloeden. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek uitvoeren om te controleren of uw lichaam goed werkt.
- leverschade (leverfalen).
- weinig tot niets urineren, suf voelen, misselijkheid, braken, kortademigheid, verlies van eetlust en/of zwakte (mogelijk tekenen van acuut nierfalen of nierfalen)

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen bij 1 op de 100 mensen voorkomen):

Ontsteking van de lever (hepatitis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem](#) zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op het etiket van de flacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Niet in de vriezer bewaren. Zodra het is bereid en verdund moet Evoltra onmiddellijk worden gebruikt of indien het product in een koelkast bij 2 °C - 8 °C wordt bewaard binnen 24 uur.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is clofarabine. Elke ml bevat 1 mg clofarabine. Elke injectieflacon van 20 ml bevat 20 mg clofarabine.

De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride en water voor injecties.

Hoe ziet Evoltra er uit en hoeveel zit er in een verpakking

Evoltra is een concentraat voor oplossing voor infusie. Het is een heldere, bijna kleurloze oplossing die voor gebruik wordt bereid en verdund. Het wordt in glazen injectieflacons van 20 ml geleverd. De injectieflacons bevatten 20 mg clofarabine en worden in een doos verpakt. Elke doos bevat 1, 3, 4, 10 of 20 injectieflacons, maar niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nederland

Fabrikant

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

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Ελλάδα

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

España

sanofi-aventis, S.A.
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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
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

Deze bijsluiter is voor het laatst herzien in

Dit geneesmiddel is geregistreerd met als kanttekening dat er uitzonderlijke omstandigheden waren. Het was tijdens de registratie onmogelijk om volledige informatie over dit geneesmiddel te verkrijgen vanwege de zeldzaamheid van de ziekte waar het voor bedoeld is. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>) en op de website van {naam van autoriteit van lidstaat (link)}. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en behandelingen.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Speciale voorzorgsmaatregelen voor toediening

Evoltra 1 mg/ml concentraat voor oplossing voor infusie moet vóór toediening verdund worden. Het dient te worden gefilterd via een steriel 0,2 micrometer spuitfilter en vervolgens verdund met natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) intraveneuze infusie om tot een totaal volume te komen overeenkomend met de voorbeelden in de onderstaande tabel. Het uiteindelijke verdunningsvolume kan echter variëren afhankelijk van de klinische status van de patiënt en de discretie van de arts. (Als het gebruik van een 0,2 micrometer spuitfilter niet mogelijk is, dan het concentraat voorfilteren met een 5 micrometer filter, verdunnen en toedienen via een 0,22 micrometer inline filter.)

Voorgesteld verdunningsschema op basis van de aanbevolen dosis van 52 mg/m²/dag clofarabine		
Lichaamsoppervlakte (m²)	Concentraat (ml)*	Totaal verdund volume
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 tot 2,40	75,4 tot 124,8	150 ml
2,41 tot 2,50	125,3 tot 130,0	200 ml
*Elke ml concentraat bevat 1 mg clofarabine. Elke injectieflacon van 20 ml bevat 20 mg clofarabine. Daarom is voor het produceren van de aanbevolen dagelijkse dosis clofarabine voor een patiënt met een lichaamsoppervlak van ≤ 0,38 m ² het gebruik van een deel van de inhoud van een enkele injectieflacon noodzakelijk. Voor een patiënt met een lichaamsoppervlak van > 0,38 m ² is voor het produceren van de aanbevolen dagelijkse dosis clofarabine echter de inhoud van 1 tot 7 injectieflacons noodzakelijk.		

Het verdunde concentraat moet een heldere, kleurloze oplossing zijn. Het moet voorafgaand aan de toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring.

Het verdunde concentraat is chemisch en fysiek stabiel gedurende 3 dagen bij 2 °C tot 8 °C en bij kamertemperatuur (tot 25 °C). Vanuit microbiologisch oogpunt moet het onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de opslag- en bewaarcondities van het bereide product vóór gebruik voor de verantwoordelijkheid van de gebruiker en zouden normaal gesproken niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij verdunning heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden. Niet in de vriezer bewaren.

Instructies voor de behandeling

Men dient de procedures voor de juiste behandeling van antineoplastische middelen toe te passen. Cytotoxische geneesmiddelen dienen met voorzichtigheid te worden behandeld.

Het gebruik van wegwerphandschoenen en beschermende kleding wordt aanbevolen bij het omgaan met Evoltra. Bij contact van het product met ogen, huid of slijmvliezen, spoel het dan onmiddellijk af met overvloedige hoeveelheden water.

Evoltra mag niet worden gehanteerd door zwangere vrouwen.

Verwijdering

Evoltra is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikt geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden verwijderd overeenkomstig de lokale voorschriften.