

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Clofarabin.

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 180 mg Natriumchlorid, entsprechend 3,6 mg Natrium pro ml (0,2 mmol).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Klare, fast farblose Lösung mit einem pH-Wert von 4,5 bis 7,5 und einer Osmolarität von 270 bis 310 mOsm/l.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung von akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) bei pädiatrischen Patienten, die nach mindestens zwei Vorbehandlungen ein Rezidiv erleiden oder refraktär sind, und wenn erwartet wird, dass keine andere Behandlungsoption zu einem dauerhaften Ansprechen führt. Sicherheit und Wirksamkeit sind in Studien mit Patienten beurteilt worden, die bei der Erstdiagnose ≤ 21 Jahre alt waren (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Einleitung und Überwachung der Therapie muss durch einen Arzt erfolgen, der über Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit akuten Leukämien verfügt.

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei erwachsenen Patienten vor (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (≥ 1 Jahr)

Die empfohlene Dosis der Monotherapie beträgt 52 mg/m² Körperoberfläche, angewendet als intravenöse Infusion über 2 Stunden täglich an 5 aufeinanderfolgenden Tagen. Die Körperoberfläche muss vor Beginn eines jeden Zyklus anhand der aktuellen Größe und des tatsächlichen Gewichts des Patienten berechnet werden. Nach der Wiederherstellung der normalen Hämatopoese (d. h. ANC [*absolute neutrophil count*]/Anzahl neutrophiler Granulozyten $\geq 0,75 \times 10^9/l$) und der Rückkehr zur Ausgangsorganfunktion sollten die Behandlungszyklen alle 2 bis 6 Wochen wiederholt werden (vom ersten Tag des vorigen Zyklus an gerechnet). Eine 25%ige Dosisreduktion kann bei Patienten mit erheblicher Toxizität gerechtfertigt sein (siehe unten). Derzeit gibt es nur begrenzte Erfahrungen mit Patienten, die mehr als 3 Behandlungszyklen durchlaufen haben (siehe Abschnitt 4.4).

Die Mehrzahl der auf Clofarabin ansprechenden Patienten erreicht ein Ansprechen nach 1 oder 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten die potenziellen Vorteile und Risiken eines Fortführens der Therapie bei Patienten, die nach 2 Behandlungszyklen keine hämatologischen und/oder klinischen Verbesserungen zeigen, von dem behandelnden Arzt beurteilt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder mit einem Gewicht < 20 kg

Zur Verminderung von Angst- und Reizbarkeitssymptomen und zur Vermeidung von übermäßig hohen Clofarabin-Maximalkonzentrationen (siehe Abschnitt 5.2) sollte eine Infusionszeit von > 2 Stunden in Betracht gezogen werden.

Kinder im Alter von < 1 Jahr

Es liegen keine Daten zur Pharmakokinetik, Sicherheit oder Wirksamkeit von Clofarabin bei Säuglingen vor. Aus diesem Grund muss eine Empfehlung für eine sichere und wirksame Dosierung bei Patienten im Alter von < 1 Jahr erst noch erwiesen werden.

Dosisreduktion bei Patienten mit hämatologischer Toxizität

Wenn sich die Werte für die neutrophilen Granulozyten bis 6 Wochen nach Beginn eines Behandlungszyklus nicht erholt haben, sollte eine Knochenmarkaspiration/-biopsie durchgeführt werden, um festzustellen, ob möglicherweise eine refraktäre Erkrankung vorliegt. Wenn keine Hinweise für eine persistierende Leukämie vorliegen, empfiehlt es sich, die Dosis für den nächsten Behandlungszyklus gegenüber der vorigen Dosierung um 25 % zu reduzieren, nachdem der ANC wieder einen Wert $\geq 0,75 \times 10^9/l$ erreicht hat. Wenn eine Neutropenie (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) länger als 4 Wochen nach Beginn des letzten Zyklus dauert, wird empfohlen, die Dosis für den nächsten Zyklus um 25 % zu reduzieren.

Dosisreduktion bei Patienten mit nicht hämatologischer Toxizität

Infektiöse Ereignisse

Wenn ein Patient eine klinisch signifikante Infektion entwickelt, kann die Clofarabin-Behandlung ausgesetzt werden, bis die Infektion klinisch unter Kontrolle ist. Zu dem Zeitpunkt kann die Behandlung dann wieder mit der vollen Dosis fortgesetzt werden. Im Falle einer zweiten klinisch signifikanten Infektion sollte die Clofarabin-Behandlung ausgesetzt werden, bis die Infektion klinisch unter Kontrolle ist. Anschließend kann sie mit 25%iger Dosisreduktion fortgeführt werden.

Nicht infektiöse Ereignisse

Wenn ein Patient eine oder mehrere schwere Toxizitäten erlebt (Toxizitäten des Grades 3 nach den Allgemeinen Toxizitätskriterien [CTC, common toxicity criteria] des US-amerikanischen National Cancer Institute [NCI], außer Übelkeit und Erbrechen), sollte die Behandlung verschoben werden, bis die Toxizitäten auf die prätherapeutischen Ausgangswerte zurückgegangen sind oder nicht mehr schwerwiegend sind, soweit die möglichen Vorteile einer fortgesetzten Behandlung mit Clofarabin die Risiken einer solchen Fortsetzung überwiegen. In diesem Fall wird empfohlen, die Clofarabin-Dosis um 25 % zu reduzieren.

Wenn bei einem Patienten die gleiche schwere Toxizität ein zweites Mal auftritt, sollte die Behandlung verschoben werden, bis die Toxizität auf die prätherapeutischen Ausgangswerte zurückgegangen ist oder nicht mehr schwerwiegend ist, soweit die möglichen Vorteile einer fortgesetzten Behandlung mit Clofarabin die Risiken einer solchen Fortsetzung überwiegen. In diesem Fall wird empfohlen, die Clofarabin-Dosis um weitere 25 % zu reduzieren.

Jeder Patient, bei dem eine schwere Toxizität ein drittes Mal auftritt oder bei dem eine schwere Toxizität auftritt, die nicht innerhalb von 14 Tagen zurückgeht (Ausschlusskriterien siehe oben), oder bei dem eine lebensbedrohliche oder invalidisierende Toxizität (Toxizität des Grades 4 nach US NCI CTC) auftritt, muss von der Behandlung mit Clofarabin ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Die begrenzten vorliegenden Daten lassen darauf schließen, dass Clofarabin bei Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance akkumulieren könnte (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Clofarabin ist bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz sollte es mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance 30 bis < 60 ml/min) ist eine Dosisreduktion um 50 % erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (Serum-Bilirubin > 1,5 x ULN [*Upper Limit of Normal*] plus AST und ALT > 5 x ULN). Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan für Toxizität. Daher ist Clofarabin bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte es mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis muss als intravenöse Infusion angewendet werden, obwohl sie in den klinischen Prüfungen jedoch auch über einen zentralen Venenkatheter angewendet worden ist. Evoltra darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt oder zusammen mit anderen Arzneimitteln über den gleichen intravenösen Zugang angewendet werden (siehe Abschnitt 6.2). Hinweise zur Filtration und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder stark eingeschränkter Leberfunktion.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Evoltra ist ein starkes antineoplastisches Mittel mit potenziell erheblichen hämatologischen und nicht hämatologischen Nebenwirkungen (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die sich einer Behandlung mit Clofarabin unterziehen, müssen die folgenden Parameter eingehend überwacht werden:

- ein großes Blutbild einschließlich der Blutplättchen muss in regelmäßigen Abständen erstellt werden, häufiger bei Patienten, die Zytopenien entwickeln;
- die Nieren- und die Leberfunktion, und zwar vor und während der aktiven Behandlung sowie nach der Therapie. Clofarabin muss sofort abgesetzt werden, wenn erhebliche Anstiege bei Kreatinin, Leberenzymen und/oder Bilirubin beobachtet werden;
- respiratorischer Status, Blutdruck, Flüssigkeitshaushalt und Gewicht während der Behandlung und unmittelbar nach Tag 5 des Clofarabin-Anwendungszeitraums.

Erkrankungen des Blutes und der Lymphe

Mit einer Knochenmarksuppression sollte gerechnet werden. Diese ist im Allgemeinen reversibel und scheint dosisabhängig zu sein. Eine schwere Knochenmarksuppression einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie wurde bei mit Clofarabin behandelten Patienten beobachtet. Blutungen, einschließlich zerebraler, gastrointestinaler und pulmonaler Blutungen, wurden beobachtet und können tödlich verlaufen. Die Mehrzahl der Fälle waren mit Thrombozytopenien assoziiert (siehe Abschnitt 4.8).

Außerdem litten zu Beginn der Behandlung die meisten Patienten in klinischen Studien unter einer hämatologischen Beeinträchtigung als Manifestation einer Leukämie. Aufgrund des bestehenden immunsupprimierten Zustandes bei diesen Patienten und einer länger anhaltenden Neutropenie, die eine Folge der Behandlung mit Clofarabin sein kann, besteht bei den Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere opportunistische Infektionen einschließlich schwerer Sepsis mit potenziell tödlichem Ausgang. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu beobachten und umgehend zu behandeln.

Während der Behandlung mit Clofarabin wurde über Fälle von Enterokolitis einschließlich neutropenischer Kolitis, Typhlitis und *C.-difficile*-Kolitis berichtet. Diese Nebenwirkungen traten häufiger innerhalb von 30 Behandlungstagen und im Rahmen einer Kombinationschemotherapie auf. Eine Enterokolitis kann zu Komplikationen wie Nekrose, Perforation oder Sepsis führen und kann einen tödlichen Ausgang zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Enterokolitis hin überwacht werden.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes

Es wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) beobachtet, darunter auch tödlich verlaufende (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von exfoliativem oder blasenförmigem Hautausschlag oder bei Verdacht auf SJS oder TEN muss Clofarabin abgesetzt werden.

Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen) und Erkrankungen des Immunsystems

Die Anwendung von Clofarabin führt zu einer raschen Verminderung von peripheren Leukämiezellen. Mit Clofarabin behandelte Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von Tumorlyse-Syndrom und Zytokinfreisetzung (z. B. Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie, pulmonales Ödem) beurteilt und überwacht werden; diese könnten sich zum Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom (SIRS), Capillary-Leak-Syndrom und/oder einer Organdysfunktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

- Die prophylaktische Gabe von Allopurinol sollte erwogen werden, wenn mit einer Hyperurikämie (Tumorlyse) zu rechnen ist.
- Patienten sollten während der gesamten 5-tägigen Clofarabin-Anwendung intravenös angewendete Flüssigkeiten erhalten, um die Effekte von Tumorlyse und anderen Ereignissen zu vermindern.
- Um Anzeichen oder Symptome von SIRS oder Capillary-Leak-Syndrom zu verhindern, kann es von Nutzen sein, prophylaktisch Steroide (z. B. 100 mg/m² Hydrokortison an den Tagen 1–3) zu geben.

Die Anwendung von Clofarabin ist sofort abubrechen, wenn Patienten erste Anzeichen oder Symptome von SIRS, Capillary-Leak-Syndrom oder erheblicher Organdysfunktion aufweisen.

Geeignete Unterstützungsmaßnahmen sind einzuleiten. Außerdem ist die Clofarabin-Behandlung einzustellen, wenn es bei dem Patienten während der 5-tägigen Anwendung aus irgendeinem Grund zu einer Hypotonie kommt. Eine weitere Behandlung mit Clofarabin, im Allgemeinen mit einer niedrigeren Dosis, kann in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten stabilisiert sind und die Organfunktionsparameter wieder die prätherapeutischen Ausgangswerte erreicht haben.

Die Mehrzahl der auf Clofarabin ansprechenden Patienten erreicht eine Remission nach 1 oder 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten der mögliche Nutzen und die Risiken einer Fortführung der Therapie bei Patienten, die nach 2 Behandlungszyklen keine hämatologischen und/oder klinischen Verbesserungen zeigen, von dem behandelnden Arzt beurteilt werden.

Herzerkrankungen

Patienten, die unter Herzerkrankungen leiden oder Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen den Blutdruck oder die kardiale Funktion beeinflussen, sollten während der Behandlung mit Clofarabin eingehend überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten mit Niereninsuffizienz (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin $\geq 2 \times$ ULN für das jeweilige Alter) vor. Clofarabin wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Pharmakokinetische Daten lassen darauf schließen, dass Clofarabin bei Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance akkumulieren könnte (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Clofarabin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 zur Dosisanpassung). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder für solche, die sich einer Dialyse unterziehen, wurde bisher kein Sicherheitsprofil für Clofarabin ermittelt (siehe Abschnitt 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit renaler Toxizität in Verbindung gebracht werden, sowie von Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, wie z. B. NSAID, Amphotericin B, Methotrexat, Aminoglykoside, Organoplatin-Komplexe, Foscarnet, Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus, Aciclovir und Valganciclovir, ist insbesondere während der 5-tägigen Clofarabin-Anwendung zu vermeiden; vorzugsweise sind Arzneimittel anzuwenden, die nicht für ihre Nephrotoxizität bekannt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Nierenversagen oder akutes Nierenversagen sind als Folge von Infektionen, Sepsis und Tumorlyse-Syndrom beobachtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten auf Nephrotoxizität überwacht werden und Clofarabin sollte abgesetzt werden, falls erforderlich.

Es wurde beobachtet, dass die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen, Myelosuppression (Neutropenie) und Hepatotoxizität, erhöht sind, wenn Clofarabin in Kombination angewendet wird. Daher sollten Patienten bei der Anwendung von Clofarabin im Rahmen einer Kombinationstherapie engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten, die Clofarabin erhalten, kann es zu Erbrechen und Durchfall kommen; deswegen sollten sie über entsprechende Maßnahmen zur Vermeidung einer Dehydrierung beraten werden. Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn sie Symptome wie Schwindel, Ohnmachtsanfälle oder eine verminderte Urinausscheidung bemerken. Die prophylaktische Gabe von Antiemetika sollte in Erwägung gezogen werden.

Leber- und Gallenerkrankungen

Es liegen keine Erfahrungen mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (Serum-Bilirubin $> 1,5 \times$ ULN plus AST und ALT $> 5 \times$ ULN). Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan für Toxizität. Daher sollte Clofarabin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit hepatischer Toxizität in Verbindung gebracht werden, sollte so weit wie möglich vermieden werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Wenn bei einem Patienten eine

hämatologische Toxizität in Form einer Neutropenie des Grades 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), die länger als 4 Wochen andauert, eintritt, ist die Dosis beim nächsten Zyklus um 25 % zu reduzieren.

Jeder Patient, bei dem eine schwere nicht hämatologische Toxizität (Toxizität des Grades 3 nach US NCI CTC) ein drittes Mal auftritt oder bei dem eine schwere Toxizität auftritt, die nicht innerhalb von 14 Tagen zurückgeht (außer Übelkeit/Erbrechen), oder bei dem eine lebensbedrohliche oder invalidisierende nicht infektiöse, nicht hämatologische Toxizität (Toxizität des Grades 4 nach US NCI CTC) auftritt, muss von der Behandlung mit Clofarabin ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die vorher eine hämatologische Stammzellentransplantation (HSCT) erhalten haben, besteht nach der Behandlung mit Clofarabin (40 mg/m^2) in Kombination mit Etoposid (100 mg/m^2) und Cyclophosphamid (440 mg/m^2) unter Umständen ein höheres Risiko für das Auftreten einer Lebertoxizität, die auf eine Venenverschlusserkrankung (VOD) hindeutet. Nach der Markteinführung wurden bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten schwere hepatotoxische Nebenwirkungen durch VOD mit tödlichem Ausgang nach der Behandlung mit Clofarabin in Zusammenhang gebracht. Fälle von Hepatitis und Leberversagen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, wurden im Zusammenhang mit der Clofarabin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die meisten Patienten erhielten unterstützende Behandlungen, welche Busulfan, Melphalan und/oder die Kombination von Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung beinhalteten. Schwere lebertoxische Ereignisse wurden in einer Phase-1/2-Kombinationsstudie mit Clofarabin bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter Leukämie berichtet.

Zurzeit liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei Anwendung über mehr als 3 Behandlungszyklen vor.

Evoltra enthält Natrium

Dieses Arzneimittel enthält 72 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,6 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme. Die maximale Tagesdosis dieses Arzneimittels entspricht 23,4 % der von der WHO empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme.

Evoltra ist reich an Natrium. Dies ist insbesondere zu berücksichtigen bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es sind jedoch keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Labortests bekannt.

Clofarabin wird nicht nachweisbar durch das Cytochrom-(CYP-)P450-Enzymsystem metabolisiert. Daher sind Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die Cytochrom-P450-Enzyme hemmen oder aktivieren, unwahrscheinlich. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Clofarabin bei den Plasmakonzentrationen, die nach intravenöser Infusion von $52 \text{ mg/m}^2/\text{Tag}$ erreicht werden, die 5 wichtigsten humanen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) hemmt oder 2 dieser Isoformen (1A2 und 3A4) induziert. Folglich wird nicht erwartet, dass es den Metabolismus von Wirkstoffen beeinflusst, die bekannte Substrate für diese Enzyme sind.

Clofarabin wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit renaler Toxizität in Verbindung gebracht werden, sowie von Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, wie z. B. NSAID, Amphotericin B, Methotrexat, Aminoglykoside, Organoplatin-Komplexe, Foscarnet, Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus, Aciclovir und Valganciclovir, insbesondere während der 5-tägigen Clofarabin-Anwendung, vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan für Toxizität. Deswegen sollte die begleitende Anwendung von Arzneimitteln, die mit hepatischer Toxizität in Verbindung gebracht werden, so weit wie möglich vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen den Blutdruck oder die kardiale Funktion beeinflussen, sollten während der Behandlung mit Clofarabin eingehend überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Aufgrund des genotoxischen Risikos von Clofarabin (siehe Abschnitt 5.3) müssen Frauen im gebärfähigen Alter während und für die Dauer von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit Clofarabin wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Männer müssen wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden und angewiesen werden, während der Behandlung mit Clofarabin und für die Dauer von 3 Monaten nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten für die Verwendung von Clofarabin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität einschließlich Teratogenität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Clofarabin kann schwerwiegende Schädigungen des Ungeborenen verursachen, wenn es während der Schwangerschaft angewendet wird. Daher darf Evoltra nicht während der Schwangerschaft verwendet werden – insbesondere nicht in den ersten drei Schwangerschaftsmonaten – es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich (d. h. wenn der mögliche Nutzen für die Mutter das Risiko für den Fetus überwiegt). Wenn eine Patientin während der Behandlung mit Clofarabin schwanger wird, muss sie über die möglichen Gefahren für den Fetus informiert werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Clofarabin oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die Ausscheidung von Clofarabin in die Muttermilch ist bei Tieren nicht untersucht worden. Wegen der Möglichkeit von schweren Nebenwirkungen für gestillte Säuglinge darf vor, während und innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Evoltra nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).

Fertilität

Dosisabhängige Toxizitätswirkungen auf die männlichen Reproduktionsorgane wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet; Toxizitätswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane wurden bei Mäusen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Da die Auswirkungen einer Clofarabin-Behandlung auf die Fertilität beim Menschen nicht bekannt sind, sollte die Reproduktionsplanung gegebenenfalls mit den Patienten erörtert werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Clofarabin auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Die Patienten sollten jedoch darüber informiert werden, dass während der Behandlung möglicherweise Nebenwirkungen wie Schwindel, Benommenheit oder Ohnmacht auftreten können. Sie sollten angewiesen werden, unter solchen Umständen keine Fahrzeuge zu führen oder Maschinen zu bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Bei nahezu allen Patienten (98 %) trat zumindest ein unerwünschtes Ereignis auf, das vom Prüfarzt mit Clofarabin in Verbindung gebracht wurde. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (61 % der Patienten), Erbrechen (59 %), febrile Neutropenie (35 %), Kopfschmerzen (24 %), Hautausschlag (21 %), Durchfall (20 %), Juckreiz (20 %), Fieber (19 %), palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (15 %), Erschöpfung (14 %), Ängstlichkeit (12 %), Schleimhautentzündung (11 %) und Hitzegefühl (11 %). Bei 68 Patienten (59 %) trat zumindest ein mit Clofarabin in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes Ereignis auf. Ein Patient brach die Behandlung nach Erhalt von 52 mg/m²/Tag Clofarabin wegen des Auftretens einer Hyperbilirubinämie des Grades 4 ab, bei der von einem Zusammenhang mit Clofarabin ausgegangen wurde. Drei Patienten starben an unerwünschten Ereignissen, die der Prüfarzt mit der Clofarabin-Behandlung in Verbindung brachte: Ein Patient verstarb an Atemnot, hepatozellulären Schäden und Capillary-Leak-Syndrom, ein Patient an VRE-Sepsis und Multiorganversagen und ein Patient an septischem Schock und Multiorganversagen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Informationen basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen, in denen 115 Patienten (> 1 und ≤ 21 Jahre alt) mit ALL oder akuter myeloischer Leukämie (AML) mindestens eine Dosis Clofarabin in dem empfohlenen Schema von 52 mg/m²/Tag x 5 erhalten hatten.

Nebenwirkungen werden gemäß Systemorganklasse und Häufigkeit in der Tabelle unten aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung (*Post-Marketing*) berichtet wurden, sind ebenfalls in der Tabelle in der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer ALL oder AML können gleichzeitig bestehende, verwechselbare Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes aufweisen, die es schwierig machen, die Kausalität von unerwünschten Ereignissen zu beurteilen, da die mit der zugrunde liegenden Erkrankung, deren Progression und den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verbundenen Symptome sehr vielfältig sein können.

Nebenwirkungen, die in klinischen Prüfungen als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet wurden und mit einer Häufigkeit ≥ 1/1.000 berichtet wurden (d. h. bei > 1/115 Patienten), und Post-Marketing-Berichte	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	<i>Häufig:</i> septischer Schock*, Sepsis, Bakteriämie, Pneumonie, Herpes zoster, Herpes simplex, orale Candidiasis <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> <i>C.-difficile</i> -Kolitis
Gutartige und bösartige Neubildungen (einschließlich Zysten und Polypen)	<i>Häufig:</i> Tumorlyse-Syndrom*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	<i>Sehr häufig:</i> febrile Neutropenie <i>Häufig:</i> Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	<i>Häufig:</i> Hypersensibilität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	<i>Häufig:</i> Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> Hyponatriämie

Psychiatrische Erkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Ängstlichkeit <i>Häufig:</i> Erregung, Ruhelosigkeit, Veränderungen des Gemütszustandes
Erkrankungen des Nervensystems	<i>Sehr häufig:</i> Kopfschmerzen <i>Häufig:</i> Somnolenz, periphere Neuropathie, Parästhesie, Schwindel, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	<i>Häufig:</i> eingeschränktes Hörvermögen
Herzerkrankungen	<i>Häufig:</i> Perikarderguss*, Tachykardie*
Gefäßerkrankungen	<i>Sehr häufig:</i> Hitzegefühl* <i>Häufig:</i> Hypotonie*, Capillary-Leak-Syndrom, Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	<i>Häufig:</i> Atemnot, Epistaxis, Dyspnoe, Tachypnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	<i>Sehr häufig:</i> Erbrechen, Übelkeit, Durchfall <i>Häufig:</i> Blutung im/am Mund, Zahnfleischbluten, Bluterbrechen, Bauchschmerzen, Mundhöhlenentzündung, Schmerzen im Oberbauch, Proktalgie, Geschwürbildung am Mund <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> Bauchspeicheldrüsenentzündung, Erhöhungen von Serum-Amylase und -Lipase, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Typhlitis
Leber- und Gallenerkrankungen	<i>Häufig:</i> Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, Venenverschlusserkrankung, Erhöhung der Alanin-(ALT-)* und Aspartat-(AST-)*Aminotransferasewerte, Leberversagen <i>Gelegentlich:</i> Hepatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	<i>Sehr häufig:</i> Erschöpfung, Fieber, Schleimhautentzündung <i>Häufig:</i> Multiorganversagen, Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom*, Schmerzen, Schüttelfrost, Reizbarkeit, Ödem, peripheres Ödem, Wärmegefühl, anormales Gefühl
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	<i>Sehr häufig:</i> palmar-plantares Erythrodyssäthesie-Syndrom, Pruritus <i>Häufig:</i> makulopapulöser Ausschlag, Petechien, Erythem, juckender Ausschlag, Hautabschuppung, generalisierter Ausschlag, Alopezie, Hyperpigmentierung der Haut, generalisiertes Erythem, erythematöser Ausschlag, trockene Haut, vermehrtes Schwitzen <i>Häufigkeit nicht bekannt:</i> Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	<i>Häufig:</i> Schmerzen in den Gliedmaßen, Myalgie, Knochenschmerzen, Schmerzen in der Brustwand, Arthralgie, Nacken- und Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	<i>Häufig:</i> Hämaturie*, Nierenversagen, akutes Nierenversagen
Untersuchungen	<i>Häufig:</i> Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	<i>Häufig:</i> Quetschung

* = siehe unten.

**Alle Nebenwirkungen, die mindestens zweimal (d. h. 2 oder mehr Reaktionen [1,7 %]) auftraten, sind in dieser Tabelle enthalten.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Erkrankungen des Blutes und Lymphsystems

Die häufigsten hämatologischen Laborabnormitäten, die bei mit Clofarabin behandelten Patienten beobachtet wurden, waren Anämie (83,3 %; 95/114), Leukopenie (87,7 %; 100/114), Lymphopenie (82,3 %; 93/113), Neutropenie (63,7 %; 72/113) und Thrombozytopenie (80,7 %; 92/114). Die Mehrzahl dieser Ereignisse hatte einen Grad ≥ 3 .

Nach der Markteinführung wurden anhaltende Zytopenien (Thrombozytopenie, Anämie, Neutropenie und Leukopenie) sowie Knochenmarkversagen beobachtet. Im Rahmen von Thrombozytopenie kam es zu Blutungsereignissen. Blutungen, einschließlich zerebraler, gastrointestinaler und pulmonaler Blutungen, wurden beobachtet und können einen tödlichen Ausgang zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.4).

Gefäßerkrankungen

Bei 64 von 115 Patienten (55,7 %) ist mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich Gefäßerkrankungen aufgetreten. Bei 23 von 115 Patienten trat eine Gefäßerkrankung auf, die als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet wurde. Die am häufigsten berichteten waren Hitzegefühl (13 Ereignisse, nicht schwerwiegend) und Hypotonie (5 Ereignisse, alle davon wurden als schwerwiegend betrachtet, siehe Abschnitt 4.4). Die Mehrzahl dieser Hypotonieereignisse wurde jedoch bei Patienten mit gleichzeitig bestehenden schweren Infektionen als Störfaktor berichtet.

Herzerkrankungen

Bei 50 % der Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich Herzerkrankungen auf. Elf Ereignisse bei 115 Patienten wurden als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet, keines davon war schwerwiegend und das am häufigsten berichtete Ereignis war Tachykardie (35 %) (siehe Abschnitt 4.4); bei 6,1 % der Patienten (7/115) wurde die Tachykardie als mit Clofarabin in Zusammenhang stehend betrachtet. Die meisten dieser Tachykardieereignisse wurden in den ersten 2 Zyklen berichtet.

Perikarderguss und Perikarditis wurden bei 9 % der Patienten (10/115) als unerwünschte Ereignisse berichtet. Drei von diesen Ereignissen wurden anschließend als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend beurteilt: Perikarderguss (2 Ereignisse, 1 davon schwerwiegend) und Perikarditis (1 Ereignis, nicht schwerwiegend). Bei der Mehrzahl der Patienten (8/10) wurden Perikarderguss und Perikarditis als asymptomatisch und für die echokardiografische Beurteilung kaum relevant oder unerheblich angesehen. Bei 2 Patienten mit vorbestehender hämodynamischer Einschränkung war der Perikarderguss jedoch klinisch signifikant.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

48 % der Patienten hatten vor der Behandlung mit Clofarabin eine oder mehrere andauernde Infektionen. Bei insgesamt 83 % der Patienten trat jedoch nach der Anwendung von Clofarabin mindestens eine Infektion, einschließlich Pilz-, Viren- und Bakterieninfektionen, auf (siehe Abschnitt 4.4). Einundzwanzig Ereignisse (18,3 %) wurden mit Clofarabin in Zusammenhang gebracht; davon wurden katheterbedingte Infektion (1 Ereignis), Sepsis (2 Ereignisse) und septischer Schock (2 Ereignisse, 1 Patient starb [siehe oben]) als schwerwiegend betrachtet.

Nach der Markteinführung wurden potenziell tödliche Bakterien-, Pilz- und Vireninfektionen beobachtet. Diese Infektionen können zu septischem Schock, Atemversagen, Nierenversagen und/oder Multiorganversagen führen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei 41 von 115 Patienten (35,7 %) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Die am häufigsten auftretende Nierentoxizität bei pädiatrischen Patienten war ein erhöhter Kreatininwert. Kreatininerhöhungen des Grades 3 oder 4 traten bei 8 % der Patienten auf. Nephrotoxische Arzneimittel, Tumorlyse und Tumorlyse in

Verbindung mit Hyperurikämie können zur Nierentoxizität beitragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Hämaturie wurde bei insgesamt 13 % der Patienten beobachtet. Vier unerwünschte Ereignisse bei 115 Patienten aus dem Bereich der Nierenerkrankungen wurden als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet, keine davon war schwerwiegend: Hämaturie (3 Ereignisse) und akutes Nierenversagen (1 Ereignis) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan der Clofarabin-Toxizität, und bei 25,2 % der Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich der Leber- und Gallenerkrankungen auf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Sechs Ereignisse wurden als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet, davon wurden akute Cholezystitis (1 Ereignis), Cholelithiasis (1 Ereignis), hepatozelluläre Schäden (1 Ereignis, Patient starb [siehe oben]) und Hyperbilirubinämie (1 Ereignis, Patient brach Therapie ab [siehe oben]) als schwerwiegend betrachtet. Die beiden berichteten Fälle (1,7 %) von Venenverschlusserkrankung (VOD) bei pädiatrischen Patienten wurden als mit dem Studienpräparat in Zusammenhang stehend betrachtet.

Nach der Markteinführung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten beobachtete VOD-Fälle wurden mit tödlichem Ausgang in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Darüber hinaus hatten 50/113 Patienten, die Clofarabin erhalten hatten, mindestens stark (zumindest des Grades 3 nach US NCI CTC) erhöhte ALT-Spiegel, 36/100 erhöhte AST- und 15/114 erhöhte Bilirubin-Spiegel. Erhöhte ALT- und erhöhte AST-Werte traten innerhalb von 10 Tagen nach der Clofarabin-Anwendung auf und besserten sich innerhalb von 15 Tagen wieder auf \leq Grad 2. Soweit Nachkontrolldaten zur Verfügung stehen, besserten sich erhöhte Bilirubin-Spiegel innerhalb von 10 Tagen wieder auf \leq Grad 2.

Systemic-Inflammatory-Response-Syndrom (SIRS) oder Capillary-Leak-Syndrom

SIRS, Capillary-Leak-Syndrom (Anzeichen und Symptome von Zytokinfreisetzung, z. B. Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie, Lungenödem) wurden bei 5 % der pädiatrischen Patienten (6/115) als unerwünschtes Ereignis berichtet (5 ALL, 1 AML) (siehe Abschnitt 4.4). Bei 13 Patienten wurden Tumorlyse-Syndrom, Capillary-Leak-Syndrom oder SIRS berichtet: SIRS (2 Ereignisse, beide wurden als schwerwiegend betrachtet), Capillary-Leak-Syndrom (4 Ereignisse, davon wurden 3 als schwerwiegend und mit dem Präparat in Zusammenhang stehend betrachtet) und Tumorlyse-Syndrom (7 Ereignisse, 6 davon wurden als mit dem Präparat in Zusammenhang stehend betrachtet und 3 waren schwerwiegend).

Nach der Markteinführung beobachtete Fälle von Capillary-Leak-Syndrom wurden mit tödlichem Ausgang in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Während der Behandlung mit Clofarabin wurde das Auftreten von Enterokolitis einschließlich neutropenischer Kolitis, Typhlitis und *C.-difficile*-Kolitis beobachtet. Eine Enterokolitis kann zu Komplikationen in Zusammenhang mit Nekrose, Perforation oder Sepsis führen und einen tödlichen Ausgang zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.4).

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Bei Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt eine Clofarabin-Behandlung erhielten oder kürzlich zuvor eine solche erhalten hatten, wurden das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse (TEN), darunter auch tödliche Fälle, beobachtet. Es traten auch andere exfoliative Erkrankungen auf.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome

Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Zu den möglichen Symptomen einer Überdosierung dürften jedoch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und schwere Knochenmarksuppression gehören. Bislang ist die höchste an Menschen angewendete Tagesdosis 70 mg/m^2 an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (2 pädiatrische ALL-Patienten). Zu den bei diesen Patienten beobachteten Toxizitäten gehören Erbrechen, Hyperbilirubinämie, erhöhte Transaminase-Spiegel und makulopapulöser Ausschlag.

Behandlung

Es existiert keine spezifische Antidot-Therapie. Ein sofortiger Abbruch der Therapie, sorgfältige Beobachtung und die Einleitung geeigneter Unterstützungsmaßnahmen werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten,
ATC-Code: L01BB06.

Wirkmechanismus

Clofarabin ist ein Purinnucleosid-Antimetabolit. Es wird angenommen, dass seine antitumorale Aktivität auf 3 Mechanismen basiert:

- DNA-Polymerase- α -Hemmung, die zu einer Beendigung der DNA-Ketten-verlängerung und/oder DNA-Synthese/Reparatur führt,
- Ribonucleotid-Reduktase-Hemmung mit Reduktion der zellulären Desoxynucleotid-Triphosphat-(dNTP-)Pools,
- Aufhebung der Unversehrtheit der Mitochondrienmembran durch die Freisetzung von Cytochrom C und anderen proapoptotischen Faktoren, die selbst in sich nicht teilenden Lymphozyten zum programmierten Zelltod führen.

Clofarabin muss zunächst in die Zielzellen diffundieren oder transportiert werden, wo es nacheinander von den intrazellulären Kinasen zu Mono- und Biphosphat und schließlich zu dem aktiven Konjugat Clofarabin-5'-Triphosphat phosphoryliert wird. Clofarabin hat eine hohe Affinität zu einem der aktivierenden phosphorylierenden Enzyme, Desoxycytidin-Kinase, die die des natürlichen Substrats Desoxycytidin übersteigt.

Darüber hinaus besitzt Clofarabin eine größere Resistenz gegen zelluläre Degradation durch Adenosin-Desaminase und eine verminderte Empfindlichkeit gegen phosphorolytische Spaltung als andere aktive Substanzen seiner Klasse, während die Affinität von Clofarabin-Triphosphat zu DNA-Polymerase α und Ribonucleotid-Reduktase ähnlich groß oder größer als die von Desoxyadenosin-Triphosphat ist.

Pharmakodynamische Wirkungen

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Clofarabin das Zellwachstum in einer Vielzahl von schnell wachsenden hämatologischen und soliden Tumorzelllinien hemmt und für diese zytotoxisch ist. Außerdem war es aktiv gegen ruhende Lymphozyten und Makrophagen. Darüber hinaus verzögerte Clofarabin das Tumorwachstum und verursachte in einigen Fällen eine Tumorregression in einer Mischung von humanen und murinen Tumor-Xenotransplantaten, die Mäusen implantiert worden waren.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Klinische Wirksamkeit: Um eine systematische Beurteilung der bei den Patienten beobachteten Reaktionen zu ermöglichen, hat ein unverblindetes „Unabhängiges Gremium zur Prüfung des Ansprechens“ (IRRP: Independent Response Review Panel) die folgenden Responsequoten festgelegt, die auf den von der Children's Oncology Group erstellten Definitionen basieren:

CR (<i>complete remission</i>) = vollständige Remission	Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Kein Beweis für zirkulierende Blastozyten oder extramedulläre Erkrankung • Ein M1-Knochenmark ($\leq 5\%$ Blasten) • Erholung der peripheren Werte (Plättchen $\geq 100 \times 10^9/l$ und ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = vollständige Remission bei fehlender Erholung der Plättchen-Gesamtzahl	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die alle Kriterien für eine CR erfüllen, deren Plättchenzählung jedoch keinen Wert $\geq 100 \times 10^9/l$ erreicht hat
PR = partielle Remission	Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllen: <ul style="list-style-type: none"> • Vollständiges Verschwinden von zirkulierenden Blasten • Ein M2-Knochenmark ($\geq 5\%$ und $\leq 25\%$ Blasten) und Erscheinen von normalen Progenitorzellen • Ein M1-Knochenmark, das nicht die Voraussetzungen für die Beurteilung CR oder CRp erfüllt
Gesamtremissionsrate	<ul style="list-style-type: none"> • (Anzahl der Patienten mit CR + Anzahl der Patienten mit CRp)/Anzahl infrage kommender Patienten, die Clofarabin erhalten haben

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin wurden in einer offenen, nicht vergleichenden Dosiseskaltationsstudie der Phase I an 25 pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Leukämie (17 ALL, 8 AML) beurteilt, bei denen die Standardtherapie erfolglos geblieben war oder für die keine andere Therapie existierte. Die Dosierung begann bei 11,25 mit einer Eskalation auf 15, 30, 40, 52 und 70 mg/m²/Tag als intravenöse Infusion an 5 Tagen alle 2 bis 6 Wochen, abhängig von Toxizität und Ansprechen. Neun von 17 ALL-Patienten wurden mit 52 mg/m²/Tag Clofarabin behandelt. Von den 17 ALL-Patienten erreichten 2 eine vollständige Remission (12 %, CR) und 2 eine partielle Remission (12 %, PR) bei variierenden Dosierungen. Dosisbegrenzende Toxizitäten waren in dieser Studie Hyperbilirubinämie, erhöhte Transaminase-Spiegel und makulopapulöser Ausschlag bei 70 mg/m²/Tag (2 ALL-Patienten; siehe Abschnitt 4.9).

Es wurde eine multizentrische, offene, nicht vergleichende Studie der Phase II mit Clofarabin durchgeführt, um die Gesamtremissionsrate bei stark vorbehandelten Patienten (≤ 21 Jahre bei Erstdiagnose) mit rezidivierender oder refraktärer ALL – definiert nach der französisch-amerikanisch-britischen Klassifikation – zu bestimmen. Die in der oben beschriebenen Phase-I-Studie identifizierte maximal verträgliche Dosis von 52 mg/m²/Tag Clofarabin wurde alle 2 bis 6 Wochen als intravenöse Infusion an 5 aufeinanderfolgenden Tagen angewendet. In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für diese Studie zusammengefasst.

Patienten mit ALL durften nicht für eine Therapie mit höherem Heilungspotenzial infrage kommen und mussten sich im zweiten oder einem weiteren Rezidiv befinden und/oder refraktär sein, d. h. nach mindestens zwei vorherigen Behandlungsschemata keine Remission erreicht haben. Bevor sie in der Studie registriert wurden, hatten 58 der 61 Patienten (95 %) 2 bis 4 unterschiedliche Induktionstherapien erhalten und 18/61 (30 %) dieser Patienten hatten sich zuvor mindestens 1 hämatologischen Stammzellentransplantation (HSCT) unterzogen. Das mittlere Alter der behandelten Patienten (37 männlich, 24 weiblich) betrug 12 Jahre.

Die Anwendung von Clofarabin führte zu einer dramatischen und schnellen Reduktion der peripheren Leukämiezellen bei 31 der 33 Patienten (94 %), die einen messbaren absoluten Ausgangswert der Blastenanzahl hatten. Die 12 Patienten, die eine Gesamtemission erreichten (CR + CRp), hatten eine mittlere Überlebenszeit von 69,5 Wochen, vom Datum der Datensammlung an, gerechnet. Reaktionen konnten in unterschiedlichen Immunphänotypen von ALL gesehen werden, einschließlich Prä-B-Zellen und T-Zellen. Obwohl die Transplantationsquote kein Studienendpunkt war, erhielten 10/61 Patienten (16 %) eine HSCT nach der Behandlung mit Clofarabin (3 nach Erreichen einer CR, 2 nach einer CRp, 3 nach einer PR, 1 Patient, der vom IRRP als Behandlungsfehlschlag eingestuft wurde, und 1, der vom IRRP als nicht beurteilbar betrachtet wurde). Die Reaktionsdauer ist bei Patienten, die eine HSCT erhielten, nicht eindeutig.

Wirksamkeitsergebnisse der pivotalen Studie an Patienten (bei der Erstdiagnose ≤ 21 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer ALL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien				
Reaktions-kategorie	ITT*- Patienten (n = 61)	Mittlere Dauer der Remission (Wochen) (95 %- Konfidenzinter- vall)	Mittlere Zeitdauer bis zur Progression (Wochen)** (95 %- Konfidenzintervall)	Mittlere Gesamtüberlebens- zeit (Wochen) (95 %- Konfidenzintervall)
Gesamtemission (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 bis 47,9)	38,2 (15,4 bis 56,1)	69,5 (58,6 bis –)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1 bis –)	56,1 (13,7 bis –)	72,4 (66,6 bis –)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6 bis 38,3)	37,0 (9,1 bis 42)	53,7 (9,1 bis –)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0 bis –)	14,4 (7,0 bis –)	33,0 (18,1 bis –)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6 bis 47,9)	28,7 (13,7 bis 56,1)	66,6 (42,0 bis –)
Behandlungs- fehlschlag	33 (54 %)	nicht zutreffend	4,0 (3,4 bis 5,1)	7,6 (6,7 bis 12,6)
Nicht beurteilbar	10 (16 %)	nicht zutreffend		
Alle Patienten	61 (100 %)	nicht zutreffend	5,4 (4,0 bis 6,1)	12,9 (7,9 bis 18,1)
*ITT = Intention to treat.				
**Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchungen am Leben und in Remission waren, wurden für die Analyse zu diesem Zeitpunkt zensiert.				

**Individuelle Remissionsdauer und Überlebensdaten der Patienten,
die eine CR oder CRp erreicht haben**

Bestes Ansprechen	Zeit bis zur Gesamtremission (Wochen)	Remissionsdauer (Wochen)	Gesamtüberlebenszeit (Wochen)
Patienten, die sich keiner Transplantation unterzogen haben			
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
Patienten, die sich während einer andauernden Remission einer Transplantation unterzogen haben*			
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+
Patienten, die sich nach einer Alternativtherapie oder einem Rezidiv einer Transplantation unterzogen haben*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

*Remissionsdauer zum Zeitpunkt der Transplantation beurteilt.

**Patient erhielt Transplantation nach Alternativtherapie.

***Patient erhielt Transplantation nach Rezidiv.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit der Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

Die Pharmakokinetik von Clofarabin wurde an 40 Patienten im Alter von 2 bis 19 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer ALL oder AML untersucht. Die Patienten waren in einer einzelnen Phase-I- (n = 12) oder zwei Phase-II- (n = 14/n = 14) Sicherheits- und Wirksamkeitsstudien registriert und erhielten mehrere Dosen Clofarabin als intravenöse Infusion (siehe Abschnitt 5.1).

Pharmakokinetik bei Patienten von 2 bis 19 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer ALL oder AML nach Anwendung mehrerer Dosen Clofarabin als intravenöse Infusion		
Parameter	Schätzungen nach nicht kompartmentärer Analyse (n = 14/n = 14)	Schätzungen nach anderer Analyse
<i>Distribution:</i>		
Distributionsvolumen (Fließgleichgewicht)	172 l/m ²	
Plasmaproteinbindung		47,1 %
Serum-Albumin		27,0 %
<i>Elimination:</i>		
β-Halbwertszeit von Clofarabin	5,2 Stunden	
Halbwertszeit von Clofarabin-Triphosphat		> 24 Stunden
Systemische Clearance	28,8 l/h/m ²	
Renale Clearance	10,8 l/h/m ²	
Im Urin ausgeschiedene Dosis	57 %	

Eine multivariate Analyse hat gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Clofarabin gewichtsabhängig ist, und obwohl gezeigt werden konnte, dass die Zahl der weißen Blutkörperchen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Clofarabin hat, schien diese nicht hinreichend zu sein, um die Dosierungsverordnung eines Patienten anhand der Leukozytenzählung zu individualisieren. Eine intravenöse Infusion von 52 mg/m² Clofarabin erzeugte eine äquivalente Exposition in einem breiten Gewichtsbereich. Jedoch ist C_{max} umgekehrt proportional zum Patientengewicht, und daher haben kleine Kinder am Ende der Infusion möglicherweise einen höheren C_{max}-Wert als ein typisches 40 kg schweres Kind, das die gleiche Dosis Clofarabin pro m² erhalten hat. Dementsprechend sollten bei Kindern mit einem Gewicht < 20 kg längere Infusionszeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Biotransformation und Elimination

Clofarabin wird durch eine Kombination von renaler und nicht renaler Exkretion ausgeschieden. Nach 24 Stunden werden etwa 60 % der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Die Clearanceraten von Clofarabin scheinen viel höher als die glomerulären Filtrationsraten zu sein, was auf Filtration und tubuläre Sekretion als Eliminationsmechanismen der Nieren hinweist. Da Clofarabin jedoch nicht nachweisbar durch das Cytochrom-(CYP)-P450-Enzymsystem metabolisiert wird, bleiben die nicht renalen Eliminationswege derzeit unbekannt.

Zwischen Patienten mit ALL und AML oder zwischen weiblichen und männlichen Patienten wurden keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.

In dieser Population konnte keine Beziehung zwischen Clofarabin- oder Clofarabin-Triphosphat-Exposition und der Wirksamkeit bzw. der Toxizität festgestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene (> 21 und < 65 Jahre)

Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Feststellung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei erwachsenen Patienten vor. Die Pharmakokinetik von Clofarabin bei Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer AML nach Anwendung einer Einzeldosis von 40 mg/m² Clofarabin als intravenöse Infusion über 1 Stunde war jedoch vergleichbar mit der oben beschriebenen der Patienten von 2 bis 19 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer ALL oder AML nach Anwendung von 52 mg/m² Clofarabin als intravenöse Infusion über 2 Stunden an 5 aufeinanderfolgenden Tagen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre)

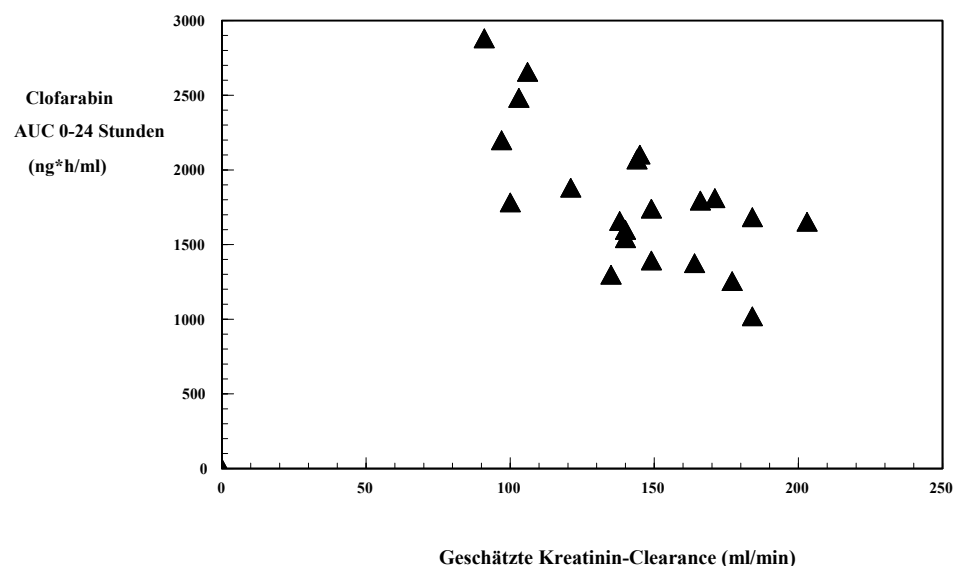
Zurzeit liegen keine ausreichenden Daten zur Feststellung der Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter vor.

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bislang liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Clofarabin bei pädiatrischen Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance vor. Jedoch weisen diese Daten darauf hin, dass Clofarabin bei solchen Patienten akkumulieren könnte (siehe Abbildung unten).

Populationsbezogene pharmakokinetische Daten von erwachsenen und pädiatrischen Patienten legen die Vermutung nahe, dass Patienten mit stabiler, mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin-Clearance 30 bis < 60 ml/min) unter einer Dosisreduktion um 50 % eine ähnlich hohe Clofarabin-Exposition erreichen wie Patienten mit normaler Nierenfunktion unter einer Standarddosis.

Clofarabin-AUC_{0-24 Stunden} nach geschätztem Kreatinin-Clearance-Basiswert bei Patienten zwischen 2 bis 19 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer ALL oder AML (n = 11/n = 12) nach Anwendung mehrerer Dosen Clofarabin als intravenöse Infusion (Kreatinin-Clearance-Schätzung nach der Schwartz-Formel)

Eingeschränkte Leberfunktion

Es liegen keine Erfahrungen mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (Serum-Bilirubin > 1,5 x ULN plus AST und ALT > 5 x ULN). Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan für Toxizität (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien mit Clofarabin bei Mäusen, Ratten und Hunden haben gezeigt, dass schnell wachsende Gewebe die primären Zielorgane für Toxizität sind.

Bei Ratten wurden einer Kardiomyopathie entsprechende kardiale Auswirkungen beobachtet, die nach wiederholten Behandlungszyklen zu Anzeichen einer Herzinsuffizienz beitrugen. Das Auftreten solcher Toxizitäten war sowohl von der angewendeten Clofarabin-Dosis als auch von der Behandlungsdauer abhängig. Diese wurden bei Expositionen (C_{max}) berichtet, die etwa 7- bis 13-mal (nach 3 oder mehr Dosierungszyklen) oder 16- bis 35-mal (nach einem oder mehreren Dosierungszyklen) höher als die klinischen Expositionen waren. Die bei niedrigeren Dosen gesehenen Minimalwirkungen legen die Vermutung nahe, dass es einen Schwellenwert für die Toxizität beim

Herzen gibt, und die nicht lineare Plasma-Pharmakokinetik bei Ratten könnte bei den beobachteten Auswirkungen eine Rolle spielen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.

Bei Ratten wurde bei Expositionen, die 3- bis 5-mal größer waren als die klinische AUC nach 6 Clofarabin-Dosierungszyklen, über Glomerulonephropathie berichtet. Diese war charakterisiert durch eine geringfügige Verdickung der glomerulären Basalmembran mit nur leichter tubulärer Beschädigung und war nicht mit Veränderungen in den Serum-Laborwerten verbunden.

Hepatische Wirkungen wurden bei Ratten nach chronischer Anwendung von Clofarabin beobachtet. Darin manifestieren sich wahrscheinlich die überlagernden degenerativen und regenerativen Veränderungen infolge der Behandlungszyklen; die Auswirkungen gingen nicht mit Veränderungen in den Serum-Laborwerten einher. Histologische Beweise für hepatische Auswirkungen zeigten sich bei Hunden nach der akuten Anwendung hoher Dosen, doch auch hier gab es keine damit einhergehenden Veränderungen in den Serum-Laborwerten.

Dosierungsabhängige Toxizitäten für die männlichen Reproduktionsorgane wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet. Zu diesen Auswirkungen gehörten bilaterale Degeneration des seminiferen Epithels mit zurückgehaltenen Spermatiden und Atrophie der Interstitialzellen bei Ratten bei sehr starker Exposition (150 mg/m²/Tag) sowie Zelldegeneration der Epididymis und Degeneration des seminiferen Epithels bei Hunden bei klinisch relevanten Expositionen ($\geq 7,5$ mg/m²/Tag Clofarabin).

Bei weiblichen Mäusen wurde bei der einzigen verwendeten Dosis von 225 mg/m²/Tag Clofarabin eine verzögerte Ovarialatrophie oder -degeneration und Apoptosis der Uterusschleimhaut beobachtet.

Clofarabin war bei Ratten und Kaninchen teratogen. Eine Zunahme von Post-Nidations-Verlusten, geringeres Körpergewicht der Feten und geringere Wurfgrößen bei gleichzeitiger Zunahme von Missbildungen (grobes Äußeres, Weichteile) und skeletalen Veränderungen (einschließlich verzögerter Ossifikation) wurden bei Ratten berichtet, die Dosen erhalten hatten, die in etwa dem 2- bis 3-Fachen der klinischen Exposition entsprachen (54 mg/m²/Tag), und bei Kaninchen, die 12 mg/m²/Tag Clofarabin erhalten hatten. (Es liegen keine Expositionsdaten bei Kaninchen vor.) Der Schwellenwert für eine Entwicklungstoxizität wurde mit 6 mg/m²/Tag bei Ratten und mit 1,2 mg/m²/Tag bei Kaninchen angesetzt. Der NOEL-Wert für Toxizität bei den Muttertieren betrug bei Ratten 18 mg/m²/Tag und bei Kaninchen mehr als 12 mg/m²/Tag. Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.

Die Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Clofarabin im bakteriellen Rückmutationsassay nicht mutagen war, jedoch im nicht aktivierten chromosomalen Aberrations-Assay an Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) und im *In-vivo*-Ratten-Mikronukleus-Assay klastogene Wirkung hatte.

Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Das verdünnte Konzentrat ist bei 2 °C bis 8 °C und bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) 3 Tage lang chemisch und physikalisch stabil. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte es sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche vom Typ I mit Bromobutyl-Gummistopfen, Polypropylen-Schnappdeckel und Aluminiumverschluss. Die Durchstechflaschen enthalten 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und sind in einem Umkarton verpackt.

Jeder Umkarton enthält 1, 3, 4, 10 oder 20 Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Es muss durch einen sterilen 0,2-Mikrometer-Spritzenfilter gefiltert und anschließend mit einer 9 mg/ml (0,9 %) Natriumchloridinfusionslösung verdünnt werden, um ein den Beispielen in der nachfolgenden Tabelle entsprechendes Gesamtvolumen zu erhalten. Das endgültige Verdünnungsvolumen kann jedoch je nach klinischem Status des Patienten und Ermessen des Arztes variieren. (Wenn die Verwendung eines 0,2-Mikrometer-Spritzenfilters nicht möglich ist, muss das Konzentrat mit einem 5-Mikrometer-Filter vorgefiltert, verdünnt und anschließend durch einen 0,22-Mikrometer-In-Line-Filter angewendet werden.)

Vorgeschlagenes Verdünnungsschema auf der Grundlage der empfohlenen Dosierung von 52 mg/m²/Tag Clofarabin		
Körperoberfläche (m²)	Konzentrat (ml)*	Verdünntes Gesamtvolumen
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 bis 2,40	75,4 bis 124,8	150 ml
2,41 bis 2,50	125,3 bis 130,0	200 ml
*Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Clofarabin. Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin. Daher wird für Patienten mit einer Körperoberfläche ≤ 0,38 m ² der Teillinhalt einer einzigen Durchstechflasche benötigt, um die empfohlene Tagesdosis Clofarabin herzustellen. Für Patienten mit einer Körperoberfläche > 0,38 m ² wird jedoch der Inhalt von 1 bis 7 Durchstechflaschen benötigt, um die empfohlene Tagesdosis Clofarabin herzustellen.		

Das verdünnte Konzentrat sollte eine klare, farblose Lösung sein. Sie sollte vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen und Verfärbungen überprüft werden.

Hinweise zur Handhabung

Die Verfahren zur richtigen Handhabung von antineoplastischen Mitteln sind einzuhalten. Zytotoxische Arzneimittel müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Beim Umgang mit Evoltra wird die Benutzung von Einmalhandschuhen und Schutzkleidung empfohlen. Wenn das Arzneimittel mit Augen, Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sofort mit reichlich Wasser auswaschen.

Evoltra sollte nicht von Schwangeren gehandhabt werden.

Beseitigung

Evoltra ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. Mai 2006
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 14. Januar 2016

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUSSERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „AUßERGEWÖHNLICHEN UMSTÄNDEN“

Da dies eine Zulassung unter „Außergewöhnlichen Umständen“ ist, und gemäß Artikel 14 Absatz 8 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fälligkeit
Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss jährliche Updates zu allen neuen Informationen liefern, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Produkts bei pädiatrischen Patienten mit akuter lymphoblastischer Leukämie betreffen, die einen Rückfall erlitten haben oder nach mindestens zwei vorhergehenden Behandlungsregimen refraktär sind und für die keine andere Behandlungsoption besteht, von der ein andauerndes Ansprechen angenommen wird.	Jährlich, gleichzeitig mit der Einreichung der regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichte.

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG**UMKARTON****1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Clofarabin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke. Hoher Natriumgehalt.
Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
20 mg/20 ml

1 Durchstechflasche
3 Durchstechflaschen
4 Durchstechflaschen
10 Durchstechflaschen
20 Durchstechflaschen

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Intravenöse Anwendung.

Vor der Anwendung filtrieren und verdünnen.
Nur zur einmaligen Anwendung.

Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht einfrieren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG**15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH****16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT**

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

<2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.>

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC:

SN:

NN:

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

DURCHSTECHFLASCHEN-ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Clofarabin
Intravenöse Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

3. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

20 mg/20 ml

6. WEITERE ANGABEN

Sanofi B.V.

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Clofarabin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Evoltra und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Evoltra beachten?
3. Wie ist Evoltra anzuwenden?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Evoltra aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Evoltra und wofür wird es angewendet?

Evoltra enthält den Wirkstoff Clofarabin. Clofarabin gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die als Krebsarzneimittel bezeichnet werden. Es wirkt, indem es das Wachstum dieser anormalen weißen Blutkörperchen behindert und sie schließlich abtötet. Es wirkt am besten gegen Zellen, die sich schnell vermehren – wie Krebszellen.

Evoltra wird zur Behandlung von Kindern (≥ 1 Jahr), Jugendlichen und jungen Erwachsenen bis zu 21 Jahren mit akuter lymphoblastischer Leukämie (ALL) angewendet, wenn frühere Behandlungen nicht gewirkt haben oder nicht mehr wirken. Akute lymphoblastische Leukämie wird durch ein anormales Wachstum von einigen Typen weißer Blutkörperchen verursacht.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Evoltra beachten?

Evoltra darf nicht angewendet werden,

- **wenn Sie allergisch** gegen Clofarabin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind,
- **wenn Sie stillen** (bitte lesen Sie den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten),
- **wenn Sie schwere Nieren- oder Leberprobleme haben.**

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft. Wenn Sie Elternteil eines mit Evoltra behandelten Kindes sind, **informieren Sie den Arzt, wenn eine dieser Bedingungen auf Ihr Kind zutrifft.**

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn eine dieser Bedingungen auf Sie zutrifft. Evoltra ist möglicherweise nicht für Sie geeignet:

- **wenn bei Ihnen eine schwere Reaktion aufgetreten ist**, nachdem Sie dieses Arzneimittel früher schon einmal angewendet haben,
- **wenn Sie eine Nierenerkrankung haben** oder früher hatten,
- **wenn Sie eine Lebererkrankung haben** oder früher hatten,
- **wenn Sie eine Herzerkrankung haben** oder früher hatten.

Informieren Sie unverzüglich Ihren Arzt oder das medizinische Betreuungs-/Fachpersonal, wenn Sie eines der folgenden Ereignisse bemerken, da Sie die Behandlung möglicherweise abbrechen müssen:

- wenn Sie Fieber oder hohe Temperatur bekommen – da Clofarabin die Anzahl der im Knochenmark erzeugten Blutkörperchen reduziert, können Sie möglicherweise leichter Infektionen bekommen,
- wenn Sie Schwierigkeiten beim Atmen haben, schnell atmen oder atemlos sind,
- wenn Sie eine Veränderung Ihres Herzschlags bemerken,
- wenn Sie unter Schwindel (Benommenheit) oder Ohnmacht leiden – dies kann ein Symptom eines niedrigen Blutdrucks sein,
- wenn Ihnen übel ist oder Sie Diarrhö (Durchfall) haben,
- wenn Ihr Urin dunkler als sonst ist – es ist wichtig, viel Wasser zu trinken, um eine Austrocknung zu vermeiden,
- wenn Sie einen Ausschlag mit Bläschen oder Geschwüre im Mund bekommen,
- wenn Sie Ihren Appetit verlieren, unter Nausea (Übelkeit), Erbrechen, Durchfall, dunkel gefärbtem Urin und hellem Stuhl, Magenschmerzen, Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut und Augen) leiden oder wenn Sie sich generell unwohl fühlen, könnten dies Symptome einer Leberentzündung (Hepatitis) oder Leberschädigung (Leberversagen) sein,
- wenn Sie wenig oder keinen Urin ausscheiden oder wenn Sie Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Atemlosigkeit, Appetitlosigkeit und/oder Schwächegefühl bei sich bemerken (dies können Anzeichen von akutem Nierenversagen/Nierenversagen sein).

Wenn Sie Elternteil eines mit Evoltra behandelten Kindes sind, **informieren Sie den Arzt, wenn eine dieser Bedingungen auf Ihr Kind zutrifft.**

Während der Behandlung mit Evoltra wird Ihr Arzt regelmäßig Bluttests und andere Tests durchführen, um Ihren Gesundheitszustand zu überwachen. Dieses Arzneimittel wird durch seine Wirkungsweise Auswirkungen auf Ihr Blut und andere Organe haben.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über Empfängnisverhütung. Junge Männer und Frauen müssen während und nach der Behandlung eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Siehe den Abschnitt „Schwangerschaft und Stillzeit“ weiter unten. Evoltra kann die männlichen und weiblichen Reproduktionsorgane schädigen. Fragen Sie Ihren Arzt, was zu Ihrem Schutz getan werden kann und wie es Ihnen möglich sein kann, eine Familie zu haben.

Anwendung von Evoltra zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie folgende Arzneimittel einnehmen/anwenden oder kürzlich eingenommen/angewendet haben:

- Arzneimittel gegen Herzkrankheiten,
- Arzneimittel, die den Blutdruck verändern,
- Arzneimittel, die sich auf Ihre Leber oder Nieren auswirken,
- andere Arzneimittel, auch nicht verschreibungspflichtige.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Clofarabin sollte während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, eine Behandlung ist dringend erforderlich.

Frauen, die schwanger werden könnten: Sie müssen während der Behandlung mit Clofarabin und für die Dauer von 6 Monaten nach Abschluss der Behandlung mit Clofarabin eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden. Clofarabin kann dem Ungeborenen schaden, wenn es von Schwangeren angewendet wird. Wenn Sie schwanger sind oder während der Behandlung mit Clofarabin schwanger werden, **suchen Sie sofort medizinische Beratung.**

Auch Männer müssen eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung anwenden und angewiesen werden, während der Behandlung mit Clofarabin und für die Dauer von 3 Monaten nach Abschluss der Behandlung kein Kind zu zeugen.

Wenn Sie stillen, müssen Sie mit dem Stillen aufhören, bevor Sie die Behandlung beginnen. Sie dürfen während der Behandlung und innerhalb von 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung nicht stillen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Sie dürfen sich nicht an das Steuer eines Fahrzeugs setzen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen, wenn Sie sich schwindelig oder benommen fühlen oder ohnmächtig werden.

Evoltra enthält Natrium.

Dieses Arzneimittel enthält 72 mg Natrium (Hauptbestandteil von Kochsalz/Speisesalz) pro Durchstechflasche. Dies entspricht 3,6 % der für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie während Ihres Behandlungszyklus über einen längeren Zeitraum 5 oder mehr Durchstechflaschen täglich benötigen, insbesondere wenn Sie eine kochsalzarme (natriumarme) Diät einhalten sollen.

3. Wie ist Evoltra anzuwenden?

Die Behandlung mit Evoltra ist Ihnen von einem qualifizierten Arzt mit Erfahrung in der Leukämiebehandlung verordnet worden.

Ihr Arzt wird die richtige Dosis für Sie ermitteln; dabei berücksichtigt er Ihre Größe, Ihr Gewicht und Ihren Zustand. Bevor Ihnen Evoltra gegeben wird, wird es in einer Natriumchloridlösung (Salz und Wasser) verdünnt. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eine kontrollierte Natriumdiät einhalten müssen, da dies die Art der Anwendung des Arzneimittels beeinflussen könnte.

Ihr Arzt wird Ihnen Evoltra einmal täglich an 5 Tagen geben. Sie erhalten das Arzneimittel als Infusion über eine lange, dünne Röhre in eine Vene (ein Tropf) oder in ein kleines medizinisches Instrument (Port-a-Cath), wenn bei Ihnen (oder Ihrem Kind) ein solches unter die Haut implantiert wurde. Die Infusion wird über einen Zeitraum von 2 Stunden angewendet. Wenn Sie (bzw. Ihr Kind) weniger als 20 kg wiegen (wiegt), kann die Infusion länger dauern.

Ihr Arzt wird Ihren Gesundheitszustand überwachen und je nach Ihrer Reaktion auf die Behandlung möglicherweise die Dosis verändern. Es ist wichtig, dass Sie viel Wasser trinken, um eine Austrocknung zu vermeiden.

Wenn Sie eine größere Menge von Evoltra angewendet haben, als Sie sollten

Wenn Sie glauben, dass Sie zu viel Arzneimittel erhalten haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie die Anwendung von Evoltra vergessen haben

Ihr Arzt wird Ihnen sagen, wann dieses Arzneimittel bei Ihnen angewendet werden soll. Wenn Sie glauben, dass Sie eine Dosis vergessen haben, informieren Sie sofort Ihren Arzt.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Ängstlichkeit, Kopfschmerzen, Fieber, Müdigkeit
- Übelkeit und Erbrechen, Diarrhö (Durchfall)
- Rötung, Juckreiz und entzündete Haut, Entzündung der Schleimhäute des Mundes und anderer Bereiche
- Sie haben möglicherweise mehr Infektionen als normalerweise, da Evoltra die Anzahl bestimmter Blutkörperchen in Ihrem Körper senken kann
- Hautausschlag, der juckend, rot oder schmerzhaft sein kann, oder Hautabschuppung, auch an den Handinnenflächen und Fußsohlen, oder kleine, rötliche oder violette Punkte unter der Haut

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen):

- Infektionen des Blutes, Pneumonie, Gürtelrose, Implantatinfektionen, Infektionen des Mundes wie Soor und Bläschenausschlag
- Veränderungen der Blutwerte, Veränderungen bei weißen Blutkörperchen
- allergische Reaktionen
- Durstgefühl und dunklerer Urin als normal, verminderter Appetit oder Appetitverlust, Gewichtsverlust
- Erregung, Reizbarkeit oder Ruhelosigkeit
- Taubheitsgefühl oder Schwächegefühl in Armen und Beinen, Taubheit der Haut, Schläfrigkeit, Schwindel, Tremor
- Hörprobleme
- Wasseransammlung um das Herz, schneller Herzschlag
- niedriger Blutdruck, Schwellungen von blauen Flecken
- Austritt aus winzigen Blutgefäßen, schnelle Atmung, Nasenbluten, Atmungsschwierigkeiten, Atemlosigkeit, Husten
- Bluterbrechen, Magenschmerzen, Schmerzen am After
- Blutungen im Kopf, Magen, Darm oder der Lunge, Mund- oder Zahnfleischbluten, Geschwüre am Mund, entzündete Mundschleimhaut
- Gelbfärbung der Haut und der Augen (auch als Gelbsucht bezeichnet) oder andere Lebererkrankungen
- Blutergüsse, Haarverlust, Veränderungen der Hautfarbe, vermehrtes Schwitzen, trockene Haut oder andere Hautprobleme
- Schmerzen in der Brustwand oder den Knochen, Nacken- oder Rückenschmerzen, Schmerzen in Gliedmaßen, Muskeln oder Gelenken
- Blut im Urin
- Ausfall von Organen, Schmerzen, gesteigerte Muskelspannung, Wasseransammlung und Schwellungen in Teilen des Körpers, einschließlich der Arme und Beine, Veränderungen des Geisteszustands, Hitze- oder Kältegefühl oder anormales Gefühl
- Clofarabin kann die Spiegel bestimmter Substanzen im Blut beeinflussen. Ihr Arzt wird regelmäßig Bluttests durchführen, um zu prüfen, ob Ihre Körperfunktionen in Ordnung sind.
- Leberschädigung (Leberversagen)
- geringe oder keine Urinausscheidung, Schläfrigkeit, Übelkeit, Erbrechen, Atemlosigkeit, Appetitlosigkeit und/oder Schwächegefühle (mögliche Anzeichen von akutem Nierenversagen oder Nierenversagen)

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen):

- Entzündung der Leber (Hepatitis)

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Evoltra aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und auf dem Umkarton nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht einfrieren.

Nach der Zubereitung und Verdünnung muss Evoltra sofort verwendet werden oder innerhalb von 24 Stunden, wenn es im Kühlschrank (bei 2 °C bis 8 °C) aufbewahrt wird.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Evoltra enthält

Der Wirkstoff ist Clofarabin. Jeder ml enthält 1 mg Clofarabin. Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin.

Die sonstigen Bestandteile sind: Natriumchlorid und Wasser für Injektionszwecke.

Wie Evoltra aussieht und Inhalt der Packung

Evoltra ist ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Es ist eine klare, fast farblose Lösung, die vor der Anwendung zubereitet und verdünnt wird. Sie ist in Durchstechflaschen mit 20 ml erhältlich. Die Durchstechflaschen enthalten 20 ml Clofarabin und sind in einem Umkarton verpackt. Jeder Umkarton enthält 1, 3, 4, 10 oder 20 Durchstechflasche(n).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел: +359 (0) 2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel:+420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel: +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

(Belgique/Belgien)

Magyarország

sanofi-aventis Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {Monat JJJJ}.

Dieses Arzneimittel wurde unter „außergewöhnlichen Umständen“ zugelassen. Das bedeutet, dass es aufgrund der Seltenheit dieser Erkrankung nicht möglich war, vollständige Informationen zu diesem Arzneimittel zu erhalten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird alle neuen Informationen zu diesem Arzneimittel, die verfügbar werden, jährlich bewerten, und falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar. Sie finden dort auch Links zu anderen Internetseiten über seltene Erkrankungen und Behandlungen.

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Es muss durch einen sterilen 0,2-Mikrometer-Spritzenfilter gefiltert und anschließend mit einer 9 mg/ml-(0,9 %-)Natriumchloridinfusionslösung verdünnt werden, um ein den Beispielen in der nachfolgenden Tabelle entsprechendes Gesamtvolumen zu erhalten. Das endgültige Verdünnungsvolumen kann jedoch je nach klinischem Status des Patienten und Ermessen des Arztes variieren. (Wenn die Verwendung eines 0,2-Mikrometer-Spritzenfilters nicht möglich ist, muss das Konzentrat mit einem 5-Mikrometer-Filter vorgefiltert, verdünnt und anschließend durch einen 0,22-Mikrometer-In-Line-Filter angewendet werden.)

Vorgeschlagenes Verdünnungsschema auf der Grundlage der empfohlenen Dosierung von 52 mg/m²/Tag Clofarabin		
Körperoberfläche (m²)	Konzentrat (ml)*	Verdünntes Gesamtvolumen
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 bis 2,40	75,4 bis 124,8	150 ml
2,41 bis 2,50	125,3 bis 130,0	200 ml
*Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Clofarabin. Jede 20-ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin. Daher wird für Patienten mit einer Körperoberfläche ≤ 0,38 m ² der Teillinhalt einer einzigen Durchstechflasche benötigt, um die empfohlene Tagesdosis Clofarabin herzustellen. Für Patienten mit einer Körperoberfläche > 0,38 m ² wird jedoch der Inhalt von 1 bis 7 Durchstechflaschen benötigt, um die empfohlene Tagesdosis Clofarabin herzustellen.		

Das verdünnte Konzentrat sollte eine klare, farblose Lösung sein. Sie sollte vor der Anwendung optisch auf Feststoffteilchen und Verfärbungen überprüft werden.

Das verdünnte Konzentrat ist bei 2 °C bis 8 °C und bei Raumtemperatur (bis zu 25 °C) 3 Tage lang chemisch und physikalisch stabil. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus sollte es sofort verwendet werden. Wenn es nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Aufbewahrungszeiten und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung verantwortlich, die normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C betragen, sofern die Verdünnung nicht unter kontrollierten und geprüften aseptischen Bedingungen stattgefunden hat. Nicht einfrieren.

Hinweise zur Handhabung

Die Verfahren zur richtigen Handhabung von antineoplastischen Mitteln sind einzuhalten. Zytotoxische Arzneimittel müssen mit Vorsicht behandelt werden.

Beim Umgang mit Evoltra wird die Benutzung von Einmalhandschuhen und Schutzkleidung empfohlen. Wenn das Arzneimittel mit Augen, Haut oder Schleimhäuten in Kontakt kommt, sofort mit reichlich Wasser auswaschen.

Evoltra sollte nicht von Schwangeren gehandhabt werden.

Beseitigung

Evoltra ist nur zur einmaligen Anwendung bestimmt. Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.