

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Evoltra 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver ml koncentrat indeholder 1 mg clofarabin.

Et 20 ml hætteglas indeholder 20 mg clofarabin.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver 20 ml hætteglas indeholder 180 mg natriumchlorid, hvilket svarer til 3,6 mg natrium pr. ml (0,2 mmol).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

En klar, næsten farveløs opløsning med pH 4,5 – 7,5 og osmolaritet på 270 – 310 mOsm/l.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Behandling af pædiatriske patienter med recidiverende eller refraktær akut lymfatisk leukæmi (ALL), efter at de har fået mindst to tidligere behandlingsregimer, og hos hvem ingen andre behandlingsformer forventes at kunne opnå et varigt respons. Sikkerhed og virkning er evalueret i undersøgelser med patienter ≤ 21 år på diagnosticeringstidspunktet (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal indledes og superviseres af en læge med erfaring i behandling af patienter med akut leukæmi.

Dosering

Voksen population (inklusive ældre)

Clofarabins sikkerhed og virkning hos voksne er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Børn og unge (≥ 1 år)

Den anbefalede dosis i monoterapi er 52 mg/m² legemsoverflade og administreres som intravenøs infusion over 2 timer dagligt 5 dage i træk. Inden indledning af hver cyklus skal legemsoverfladen beregnes ud fra patientens faktiske højde og vægt. Behandlingscyklus gentages hver 2. – 6. uge (beregnet fra første dag i den foregående cyklus), når normal hæmatopoiese er genoprettet (ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$), og organfunktionen atter er som ved baseline. Hos patienter med signifikant toksicitet

(se nedenfor) kan 25 % dosisreduktion være påkrævet. Der er endnu kun begrænsede erfaringer med patienter, der har fået over 3 behandlingscykler (se pkt. 4.4).

De fleste patienter, som responderer på clofarabin, opnår respons efter 1-2 behandlingscykler (se pkt. 5.1). Derfor bør den behandlende læge vurdere de potentielle fordele og risici forbundet med at fortsætte behandlingen hos patienter, som ikke udviser hæmatologisk og/eller klinisk forbedring efter 2 behandlingscykler (se pkt. 4.4).

Børn med vægt < 20 kg

En infusionstid på > 2 timer bør overvejes med henblik på at bidrage til reduktion af symptomer såsom angst og irritabilitet og for at undgå unødigt høje maksimale koncentrationer af clofarabin (se pkt. 5.2).

Børn under 1 år

Der foreligger ingen data om clofarabins farmakokinetik, sikkerhed eller virkning hos spædbørn. Det har derfor endnu ikke været muligt at fastsætte en sikker og effektiv dosisrekommendation for patienter under 1 år.

Dosisreduktion hos patienter med hæmatologisk toksicitet

Hvis ANC ikke er normaliseret 6 uger efter starten på en behandlingscyklus, bør der udføres knoglemarvsaspiration/-biopsi for at påvise eventuel refraktær sygdom. Hvis der ikke er tegn på persisterende leukæmi, anbefales det at reducere dosis til næste cyklus med 25 % i forhold til den forudgående dosis, efter at ANC atter er $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Til patienter, hos hvem ANC holder sig $< 0,5 \times 10^9/l$ i over 4 uger efter start på den forudgående cyklus, anbefales det at reducere dosis til næste cyklus med 25 %.

Dosisreduktion hos patienter med ikke-hæmatologisk toksicitet

Infektiøse hændelser

Hvis en patient udvikler en klinisk betydningsfuld infektion, kan clofarabin seponeres, indtil infektionen er velkontrolleret. På dette tidspunkt kan behandlingen genoptages med normal dosis. I tilfælde af en yderligere klinisk betydningsfuld infektion bør clofarabin seponeres, indtil infektionen er velkontrolleret, og den kan genoptages, hvis dosis reduceres med 25 %.

Ikke-infektiøse hændelser

Hvis en patient oplever en eller flere alvorlige toksicitetsreaktioner (grad 3 toksicitet ifølge det amerikanske *National Cancer Institutes Common Toxicity Criteria* (NCI-CTC) eksklusive kvalme og opkastning), skal behandlingen udsættes, indtil laboratorieundersøgelser er vendt tilbage til baselineværdier, eller toksicitetsreaktionerne ikke længere er alvorlige, og de potentielle fordele ved fortsat behandling med clofarabin overstiger risikoen ved at fortsætte. I sådanne tilfælde anbefales det at reducere doseringen af clofarabin med 25 %.

Hvis en patient ved en senere lejlighed atter oplever den samme alvorlige forgiftning, skal behandlingen indstilles, indtil laboratorieundersøgelserne er vendt tilbage til baselineværdier, eller toksicitetsreaktionerne ikke længere er alvorlige, og fordelene ved fortsat behandling med clofarabin overstiger risikoen ved at fortsætte. I sådanne tilfælde anbefales det at reducere doseringen af clofarabin med yderligere 25 %.

Enhver patient, som for tredje gang oplever en alvorlig forgiftning, som ikke fortager sig i løbet af 14 dage (se undtagelserne ovenfor), eller en livstruende eller invaliderende forgiftning (grad 4-toksicitet ifølge NCI-CTC), skal stoppe behandling med clofarabin (se pkt. 4.4).

Særlige populationer

Nedsat nyrefunktion

De begrænsede data, der foreligger, tyder på, at clofarabin akkumuleres hos patienter med nedsat kreatininclearance (se pkt. 4.4 og 5.2). Clofarabin er kontraindiceret til patienter med alvorlig nyreinsufficiens (se pkt. 4.3) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.4).

Til patienter med moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 30 - <60 ml/min) skal dosis reduceres med 50 % (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke erfaring med patienter med nedsat leverfunktion (serum-bilirubin > 1,5 x ULN samt ASAT og ALAT > 5 x ULN), og leveren udgør et potentielt målorgan for toksicitet. Clofarabin er derfor kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3) og bør anvendes med forsigtighed til patienter med mild til moderat leverfunktionsnedsættelse (se pkt. 4.4).

Administration

Den anbefalede dosis bør administreres som intravenøs infusion, selvom opløsningen er blevet administreret via et centralt venekateter i kliniske forsøg. Evoltra må ikke blandes med eller administreres samtidig med andre lægemidler via det samme intravenøse drop (se pkt. 6.2). For instruktioner om filtrering og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Anvendelse til patienter med alvorlig nyreinsufficiens eller svært nedsat leverfunktion.

Amning (se pkt. 4.6).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Evoltra er et potent antineoplastisk middel, som kan have betydelige hæmatologiske og ikke-hæmatologiske bivirkninger (se pkt. 4.8).

Det er vigtigt at overvåge følgende parametre nøje hos patienter i behandling med clofarabin:

- Komplet blodstatus og trombocytaltal skal indhentes regelmæssigt, dog hyppigere hos patienter, som får cytopeni.
- Nyre- og leverfunktion skal kontrolleres før og efter behandlingen samt i løbet af aktiv behandling. Clofarabin bør omgående seponeres i tilfælde af voldsomme stigninger i kreatinin, leverenzymen og/eller bilirubin.
- Respirationsstatus, blodtryk, væskebalance og vægt bør kontrolleres løbende under og umiddelbart efter de fem dages aktiv behandling med clofarabin.

Blod og lymfesystem

Knoglemarvssuppression må forventes. Denne er normalt reversibel og synes at være dosisafhængig. Svær knoglemarvssuppression, herunder neutropeni, anæmi og trombocytopeni, er observeret hos patienter, der blev behandlet med clofarabin. Blødninger, herunder cerebrale, gastrointestinale og pulmonale blødninger er rapporteret og kan være dødelige. Størstedelen af de rapporterede tilfælde var forbundet med trombocytopeni (se pkt. 4.8).

Ved initiering af behandlingen havde de fleste patienter i de kliniske forsøg desuden abnormt blodbillede som en manifestation af leukæmien. Som følge af disse patienters immunkompromitterede tilstand og den længerevarende neutropeni, som behandling med clofarabin kan resultere i, har

patienterne øget risiko for svære opportunistiske infektioner, herunder svær sepsis med potentielt letalt udfald. Patienterne skal monitoreres for tegn og symptomer på infektion og behandles straks.

Tilfælde af enterocolitis, herunder neutropenisk colitis, caecitis og *C. difficile* colitis, er blevet indberettet under behandling med clofarabin. Dette er hyppigst forekommet inden for 30 dage efter behandlingsstart og i forbindelse med kombinationskemoterapi. Enterocolitis kan medføre komplikationer i form af nekrose, perforation eller sepsis og kan have et letalt udfald (se pkt. 4.8). Patienter skal overvåges for tegn og symptomer på enterocolitis.

Hud og subkutane væv

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), herunder tilfælde med letalt udfald, er blevet rapporteret (se pkt. 4.8). Clofarabin skal seponeres, hvis der forekommer udslæt med afskalning af huden eller bulløst udslæt, eller hvis der er mistanke om SJS eller TEN.

Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper) og immunsystemet
Administration af clofarabin medfører et hurtigt fald i perifere leukæmiceller. Patienter i behandling med clofarabin bør evalueres og kontrolleres for symptomer på henfald af tumorceller og frigivelse af cytokin (f.eks. takypnø, takykardi, hypotension, lungeødem), som kan udvikle sig til systemisk inflammatorisk respons-syndrom (SIRS), kapillær lækage-syndrom og/eller organdysfunktion (se pkt. 4.8).

- Profylaktisk administration af allopurinol bør overvejes, hvis hyperurikæmi (tumorlyse) forventes.
- Patienterne skal have intravenøs væsketerapi i hele den 5 dage lange periode med administration af clofarabin for at nedsætte virkningerne af tumorlyse og andre hændelser.
- Anvendelse af profylaktiske steroider (f.eks. 100 mg hydrocortison/m² på dag 1 til og med dag 3) kan være hensigtsmæssig til forebyggelse af tegn eller symptomer på SIRS eller kapillær lækage.

Clofarabin bør omgående seponeres, hvis patienten udviser nogle af de tidlige symptomer på SIRS, kapillær lækage-syndrom eller omfattende organdysfunktion, og passende understøttende behandling iværksættes. Desuden bør behandling med clofarabin seponeres, hvis patienten udvikler hypotension under de fem dages administration, uanset årsagen. Når patienten er stabiliseret, og organfunktionen atter er som ved baseline, kan det overvejes at fortsætte behandlingen med clofarabin, dog generelt i en lavere dosis.

De fleste patienter, som responderer på clofarabin, opnår respons efter 1 - 2 behandlingscykler (se pkt. 5.1). Derfor bør den behandlende læge vurdere de potentielle fordele og risici forbundet med at fortsætte behandlingen hos patienter, som ikke udviser hæmatologisk og/eller klinisk forbedring efter 2 behandlingscykler.

Hjerte

Patienter med hjertesygdom eller patienter, som tager lægemidler, der er kendt for at påvirke blodtryk eller hjertefunktion, bør kontrolleres nøje under behandling med clofarabin (se pkt. 4.5 og 4.8).

Nyrer og urinveje

Der er ingen erfaring fra kliniske studier hos pædiatriske patienter med nyreinsufficiens (defineret i kliniske undersøgelser som serum-kreatinin $\geq 2 \times$ ULN for aldersgruppen), og clofarabin udskilles hovedsageligt via nyrerne. Farmakokinetiske data indikerer imidlertid, at clofarabin akkumuleres hos patienter med nedsat kreatininclearance (se pkt. 5.2). Derfor bør clofarabin anvendes med forsigtighed til patienter med let til moderat nyreinsufficiens (se pkt. 4.2 for dosisjustering). Clofarabins sikkerhedsprofil er ikke klarlagt hos patienter med svært nedsat nyreinsufficiens eller hos patienter, som er i dialyse (se afsnit 4.3). Samtidig brug af lægemidler, som er sat i forbindelse med nyretoksicitet, eller som udskilles ved tubulær sekretion som for eksempel NSAID, amphotericin B, methotrexat, aminoglykosider, organoplatiner, foscarnet, pentamidin, ciclosporin, tacrolimus, aciclovir og valganciclovir, bør undgås specielt under de fem dages aktiv behandling med clofarabin. Præparater, der vides ikke at være nefrotoksiske, bør foretrækkes (se pkt. 4.5 og 4.8). Der er

observeret nyresvigt eller akut nyresvigt som følge af infektioner, sepsis og tumorlysesyndrom (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for renal toksicitet og clofarabin bør seponeres om nødvendigt.

Det blev observeret, at frekvensen og bivirkningernes sværhedsgrad, især infektion, knoglemarvssuppression (neutropeni) og hepatotoksicitet, er øget, når clofarabin anvendes i kombinationsbehandling. I denne forbindelse skal patienter monitoreres nøje, når clofarabin anvendes i kombinationsbehandlinger.

Patienter, der får clofarabin, kan kaste op og få diarre og skal derfor rådgives om foranstaltninger, der kan forebygge dehydrering. Patienterne skal informeres om at søge læge, hvis de får symptomer på svimmelhed, besvimelsesanfald eller nedsat urinproduktion. Profylaktisk behandling med antiemetika bør overvejes.

Lever og galdeveje

Der er ikke erfaring med patienter med nedsat leverfunktion (serum-bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ samt ASAT og ALAT $> 5 \times \text{ULN}$), og leveren udgør et potentielt målorgan for toksicitet. Derfor bør clofarabin anvendes med forsigtighed til patienter med mild til moderat nedsættelse af leverfunktionen (se pkt. 4.2 og 4.3). Samtidig anvendelse af lægemidler, der er sat i forbindelse med levertoksicitet, bør så vidt muligt undgås (se pkt. 4.5 og 4.8).

Hvis en patient får hæmatologisk toksicitet i form af neutropeni grad 4 ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), som varer ≥ 4 uger, skal dosis nedsættes med 25 % i den næste cyklus.

Patienter, som for tredje gang får en svær ikke-hæmatologisk toksicitetsreaktion (NCI-CTC grad 3-toksicitet), en svær toksicitetsreaktion, der ikke aftager i løbet af 14 dage bortset fra kvalme/opkastning), eller en livstruende eller invaliderende ikke-infektøs, ikke-hæmatologisk toksicitetsreaktion (grad 4-toksicitet i henhold til NCI CTC), bør afslutte behandlingen med clofarabin (se pkt. 4.2).

Patienter, der tidligere har fået et hæmatopoietisk stamcelletransplantat (HSCT), kan have øget risiko for hepatotoksicitet, der tyder på veneokklusion (VOD), efter behandling med clofarabin (40 mg/m^2), når det anvendes sammen med etoposid (100 mg/m^2) og cyclophosphamid (440 mg/m^2). Efter markedsføring er alvorlige hepatotoksiske reaktioner på VOD hos pædiatriske og voksne patienter, der har fået behandling med clofarabin, blevet associeret med letalt udfald.

Tilfælde af hepatitis og leversvigt, inklusive tilfælde med dødeligt udfald, er blevet rapporteret ved clofarabinbehandling (se pkt. 4.8).

De fleste patienter fik bestemte regimer, der indeholdt busulfan, mephalan og/eller kombination af cyclophosphamid og helkropsbestråling. Der er indberettet alvorlige hepatotoksiske hændelser i et fase 1/2-kombinationsstudie med anvendelse af clofarabin til pædiatriske patienter med recidiveret eller refraktær akut leukæmi.

Der foreligger kun begrænsede data om sikkerhed og effekt af clofarabin ved anvendelse ud over 3 behandlingscykler.

Evoltra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 72 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 3,6% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium. Den maksimale daglige dosis af dette produkt svarer til 23,4% af den WHO anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium.

Evoltra anses at have et højt indhold af natrium. Dette skal især tages i betragtning for dem, der har en diæt med lavt saltindhold.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er dog ikke kendskab til klinisk betydningsfulde interaktioner med andre lægemidler eller laboratorieundersøgelser.

Clofarabin metaboliseres ikke i påviselig grad via cytochrom P450-(CYP)-enzymssystemet. Derfor er det usandsynligt, at clofarabin skulle reagere med aktive stoffer, der hæmmer eller inducerer cytochrom P450-enzymet. Endvidere er det usandsynligt, at clofarabin skulle hæmme et af de 5 største humane CYP-isoformer (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A4) eller inducere 2 af disse isoformer (1A2 og 3A4) ved de plasma-koncentrationer, der opnås efter en intravenøs infusion af 52 mg/m²/dag. Følgelig forventes stoffet ikke at påvirke metabolismen af aktive stoffer, som er kendte substrater for disse enzymer.

Clofarabin udskilles hovedsageligt via nyrerne. Samtidig brug af lægemidler, som er sat i forbindelse med nyretoksicitet, eller som udskilles ved tubulær sekretion som for eksempel NSAID, amphotericin B, methotrexat, aminoglykosider, organoplatinere, foscarnet, pentamidin, ciclosporin, tacrolimus, aciclovir og valganciclovir bør derfor undgås specielt under de fem dages aktive behandling med clofarabin (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

Leveren er et muligt organ for toksicitet. Samtidig anvendelse af lægemidler, der er sat i forbindelse med levertoksicitet, bør derfor så vidt muligt undgås (se pkt. 4.4 og 4.8).

Patienter med hjertesygdom eller patienter, som tager lægemidler, der er kendt for at påvirke blodtryk eller hjertefunktion, bør kontrolleres nøje under behandling med clofarabin (se pkt. 4.4 og 4.8).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kontraception til mænd og kvinder

På grund af clofarabins genotoksiske potentiale (se pkt. 5.3) skal kvinder i den fertile alder anvende sikker antikonception under behandling med clofarabin og i 6 måneder efter afsluttet behandling.

Mænd skal anvende sikker antikonception og må ikke gøre en kvinde gravid under behandling med clofarabin og i 3 måneder efter afsluttet behandling.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af clofarabin til gravide kvinder. Reproduktionstoksicitet inklusive teratogenicitet er set i dyreforsøg (se pkt. 5.3). Clofarabin kan medføre alvorlige medfødte misdannelser, når det gives under graviditet. Evolutra bør derfor ikke anvendes under graviditet, og især ikke i løbet af det første trimester, medmindre det er klart nødvendigt (dvs. kun hvis den potentielle fordel for moderen opvejer den potentielle risiko for fostret). Hvis en patient bliver gravid under behandlingen med clofarabin, skal hun informeres om den mulige risiko for fostret.

Amning

Det vides ikke, om clofarabin eller dets metabolitter udskilles i human modermælk. Det er ikke undersøgt hos dyr, om clofarabin udskilles i mælken. På grund af muligheden for alvorlige bivirkninger under amning af spædbørn skal amningen dog indstilles før, under og i 2 uger efter afslutningen af behandling med Evolutra (se pkt. 4.3).

Fertilitet

Dosisrelateret toksisk påvirkning af kønsorganerne er observeret hos hanmus, hanrotter og hanhunde, og der er observeret toksisk påvirkning af kønsorganerne hos hunmus (se pkt. 5.3). Da det ikke vides, hvordan clofarabinbehandlingen påvirker human fertilitet, bør familieplanlægning tages op med patienterne efter behov.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Clorafabins indflydelse på evnen til at føre bil og betjene maskiner er ikke undersøgt. Patienterne bør dog oplyses om, at de kan få bivirkninger i form af svimmelhed, uklarhed eller besvimelsesanfald under behandlingen, og at de i så fald ikke bør køre bil eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Resumé af bivirkningsprofilen

Næsten alle patienter (98 %) fik mindst én bivirkning, der af investigator ansås for at være relateret til clofarabin. De hyppigst rapporterede bivirkninger var kvalme (61 % af patienterne), opkastning (59 %), febril neutropeni (35 %), hovedpine (24 %), udslæt (21 %), diarre (20 %), pruritus (20 %), pyreksi (19 %), palmar-plantar erytrodysæstesi-syndrom (15 %), træthed (14 %), angst (12 %), slimhindeinflammation (11 %) og flushing (11 %). 68 patienter (59 %) fik mindst én alvorlig bivirkning, der kunne henføres til clofarabin. En patient afbrød behandlingen på grund af hyperbilirubinæmi grad 4, der blev anset for at være relateret til clofarabin, efter at have fået clofarabin 52 mg/m²/dag. Tre patienter døde af bivirkninger, som af forsøgets investigator blev anset for at være relateret til clofarabin: Én patient døde af respirationshæmning, hepatocellulær skade og kapillær lækage-syndrom; én døde af vancomycinresistent Enterococcus-sepsis (VRE-sepsis) og multiorgansvigt; og én døde af septisk shock og multiorgansvigt.

Skema over bivirkninger

De foreliggende oplysninger er baseret på data fra kliniske forsøg, hvor 115 patienter (> 1 og ≤ 21 år) enten med ALL eller akut myeloid leukæmi (AML) fik mindst én dosis clofarabin i den anbefalede dosis på 52 mg/m² dagligt x 5.

Bivirkningerne er anført efter systemorganklasse og hyppighed (meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100; sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000) og meget sjælden (< 1/10.000)) i nedenstående tabel. Bivirkninger, der er indberettet i tiden efter markedsføring af produktet, er inkluderet i tabellen med hyppigheden "ikke kendt" (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppe er bivirkningerne præsenteret i en rækkefølge med faldende alvorlighed.

Patienter med fremskreden ALL eller AML kan have konfunderende lidelser, der gør det vanskeligt at vurdere kausaliteten af bivirkninger på grund af den tilgrundliggende sygdoms mange forskellige symptomer og dens progression samt ledsagende behandling med en lang række andre lægemidler.

Bivirkninger, der anses for at være relateret til clofarabin, og som blev rapporteret i kliniske forsøg med hyppighed ≥ 1/1000 (dvs. hos > 1/115 patienter) og efter markedsføring	
Infektioner og parasitære sygdomme	<i>Almindelig:</i> Septisk shock*, sepsis, bakteriæmi, pneumoni, herpes zoster, herpes simplex, oral candidiasis <i>Ikke kendt:</i> <i>C. difficile</i> colitis
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polyper)	<i>Almindelig:</i> Tumorlysesyndrom*
Blod og lymfesystem	<i>Meget almindelig:</i> Febril neutropeni <i>Almindelig:</i> Neutropeni
Immunsystemet	<i>Almindelig:</i> Overfølsomhed
Metabolisme og ernæring	<i>Almindelig:</i> Anoreksi, nedsat appetit, dehydrering <i>Ikke kendt:</i> hyponatriæmi
Psykiske forstyrrelser	<i>Meget almindelig:</i> Angst <i>Almindelig:</i> Agitation, rastløshed, ændring i mental

	status
Nervesystemet	<i>Meget almindelig:</i> Hovedpine <i>Almindelig:</i> Døsighed, perifer neuropati, paræstesi, svimmelhed, tremor
Øre og labyrint	<i>Almindelig:</i> Hørenedsættelse
Hjerte	<i>Almindelig:</i> Perikardieeffusion*, takykardi*
Vaskulære sygdomme	<i>Meget almindelig:</i> Flushing* <i>Almindelig:</i> Hypotension*, kapillær lækage-syndrom, hæmatom
Luftveje, thorax og mediastinum	<i>Almindelig:</i> Respirationshæmning, epistaxis, dyspnø, takypnø, hoste
Mave-tarm-kanalen	<i>Meget almindelig:</i> Opkastning, kvalme, diarre <i>Almindelig:</i> Blødning i munden, gingivalblødning, hæmostase, abdominalsmerter, stomatitisk, øvre abdominalsmerter, proktalgi, mundsår <i>Ikke kendt:</i> Pancreatitis, forhøjelser i serum-amylase og -lipase, enterocolitis, neutropenisk colitis, caecitis
Lever og galdeveje	<i>Almindelig:</i> Hyperbilirubinæmi, gulsot, veneokklusion, stigninger i alanin- (ALAT)* og aspartat- (ASAT)* aminotransferaser, leversvigt <i>Ikke almindelig:</i> Hepatitis
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet	<i>Meget almindelig:</i> Træthed, pyreksi, slimhindeinflammation <i>Almindelig:</i> Multiorgansvigt, systemisk inflammatorisk responssyndrom*, smerter, kulderystelser, irritabilitet, ødem, perifert ødem, varmfølelse, unormal følelse
Hud og subkutane væv	<i>Meget almindelig:</i> Palmar-plantar erytrodysestesi, pruritus <i>Almindelig:</i> Makulo-papulært udslæt, petekkier, erytem, kløende udslæt (pruritic rash), hudeksfoliation, generaliseret udslæt, alopeci, hyperpigmentering af hud, generaliseret erytem, erytematøst udslæt, tør hud, hyperhidrose <i>Ikke kendt:</i> Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN)
Knogler, led, muskler og bindevæv	<i>Almindelig:</i> Smerter i ekstremiteter, myalgi, knoglesmerter, smerter i thoraxvæg, artralgi, nakke- og rygsmerter
Nyrer og urinveje	<i>Almindelig:</i> Hæmaturi* <i>Almindelig:</i> Nyresvigt, akut nyresvigt
Undersøgelser	<i>Almindelig:</i> Vægttab
Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer	<i>Almindelig:</i> Kontusion

* = se nedenfor

**Alle bivirkninger forekom mindst to gange (dvs. 2 eller flere reaktioner (1,7 %) er medtaget i denne tabel

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Blod og lymfesystem

De hyppigste hæmatologiske laboratorieanomalier, der blev observeret hos patienter, som blev behandlet med clofarabin, var anæmi (83,3 %; 95/114); leukopeni (87,7 %; 100/114); lymfopeni (82,3 %; 93/113), neutropeni (63,7 %; 72/113) og trombocytopeni (80,7 %; 92/114). Størstedelen af disse hændelser var grad ≥ 3 .

Længerevarende cytopenier (trombocytopeni, anæmi, neutropeni og leukopeni) og knoglemarvssvigt er blevet indberettet i tiden efter markedsføring. Blødningshændelser er blevet observeret i forbindelse med trombocytopeni. Blødninger, herunder cerebrale, gastrointestinale og pulmonale blødninger er rapporteret og kan være forbundet med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Vaskulære sygdomme

64 patienter ud af 115 (55,7 %) fik mindst én vaskulær bivirkning. 23 patienter ud af 115 fik en vaskulær bivirkning, der blev anset for at være relateret til clofarabin, hvoraf den hyppigst rapporterede var flushing (13 ikke alvorlige tilfælde) og hypotension (5 tilfælde, hvoraf alle ansås for alvorlig, se pkt. 4.4). De fleste af disse hypotensive episoder forekom dog hos patienter, som havde konfunderende svære infektioner.

Hjerte

50 % af patienterne fik mindst én bivirkning tilhørende hjerte organklassen. 11 tilfælde hos 115 patienter blev anset for at være relateret til clofarabin, hvoraf ingen var alvorlige. De hyppigst rapporterede var takykardi (35 %) (se pkt. 4.4). 6,1 % (7/115) af takykarditilfældene blev anset for at være relateret til clofarabin. De fleste af bivirkninger tilhørende hjerte organklassen blev indberettet inden for de første to cykler.

Perikardiel ekssudation og pericarditis optrådte som bivirkning hos 9 % (10/115) af patienterne. Tre af disse tilfælde blev efterfølgende vurderet til at være relateret til clofarabin: perikardiel ekssudation (to tilfælde, hvoraf et var alvorligt) og pericarditis (et tilfælde, der ikke var alvorligt). Hos de fleste patienter (8/10) ansås perikardiel ekssudation og pericarditis for at være asymptomatisk og uden eller kun med ubetydelig klinisk signifikans ifølge vurdering af ekkokardiogram. Perikardiel ekssudation var imidlertid klinisk signifikant hos 2 patienter, som var noget hæmodynamisk kompromitterede.

Infektioner og parasitære sygdomme

48 % af patienterne havde haft en eller flere vedvarende infektioner før behandlingen med clofarabin. I alt 83 % af patienterne fik mindst 1 infektion efter behandling med clofarabin, herunder svampe-, virus- og bakterieinfektioner (se pkt. 4.4). 21 hændelser (18,3 %) ansås for at være relateret til clofarabin, og følgende ansås for alvorlige: kateterrelateret infektion (1 tilfælde), sepsis (2 tilfælde) og septisk shock (2 tilfælde, 1 patient døde (se ovenfor)).

Svampe-, virus- og bakterieinfektioner, som kan være dødelige, er blevet indberettet efter markedsføring. Disse infektioner kan føre til septisk shock, respirationssvigt, nyresvigt, og/eller multiorgansvigt.

Nyrer og urinveje

41 patienter ud af 115 (35,7 %) fik mindst én bivirkning fra nyrer eller urinveje. Den mest almindelige nyretoksicitet hos pædiatriske patienter var forhøjet kreatinin. Forhøjet kreatinin grad 3 eller 4 opstod hos 8 % af patienterne. Nefrotoksiske præparater, tumorlyse og tumorlyse med hyperurikæmi kan bidrage til nyretoksicitet (se pkt. 4.3 og 4.4). Hæmaturi blev observeret hos 13 % af patienterne samlet set. 4 tilfælde hos 115 patienter ansås for at være relateret til clofarabin, men ingen af dem var alvorlige. Det drejede sig om hæmaturi (3 tilfælde) og akut nyresvigt (1 tilfælde) (se pkt. 4.3 og 4.4).

Lever og galdeveje

Leveren er et potentielt organ for clofarabintoksicitet, og 25,2 % af patienterne oplevede mindst ét tilfælde af bivirkninger fra lever- og galdeveje (se pkt. 4.3 og 4.4). 6 tilfælde ansås for at være relateret til clofarabin, hvoraf følgende ansås for at være alvorlige: Akut cholecystitis (1 tilfælde), cholelithiasis (1 tilfælde), hepatocellulær skade (1 tilfælde, hvor patienten døde (se ovenfor)) og hyperbilirubinæmi (1 tilfælde, hvor patienterne indstillede behandlingen (se ovenfor)). To indberetninger fra pædiatriske patienter (1,7 %) om veneokklusion (VOD) blev anset for at være relateret til studielægemidlet.

Efter markedsføring er der indberettet tilfælde af VOD forbundet med letalt udfald hos pædiatriske og voksne patienter (se pkt. 4.4).

Endvidere havde 50/113 patienter, der fik clofarabin, svært forhøjet ALAT (mindst NCI-CTC-grad 3), 36/100 havde forhøjet ASAT og 15/114 patienter forhøjet bilirubin. De fleste tilfælde af forhøjet ALAT og ASAT forekom inden for 10 dage efter administration af clofarabin og returnerede til \leq grad 2 inden for 15 dage. Hvor opfølgende data er til rådighed, returnerede størstedelen af stigningerne i bilirubin til \leq grad 2 inden for 10 dage.

Systemisk inflammatorisk responssyndrom (SIRS) eller kapillær lækage-syndrom

SIRS, kapillær lækage-syndrom (tegn og symptomer på frigivelse af cytokiner, f.eks. takypnø, takykardi, hypotension, lungeødem) rapporteredes som bivirkninger hos 5 % (6/115) af de pædiatriske patienter (5 med ALL, 1 med AML) (se pkt. 4.4). 13 tilfælde af tumorlysesyndrom, kapillær lækage-syndrom eller SIRS er blevet indberettet; SIRS (2 tilfælde, som begge blev anset for alvorlige), kapillær lækage-syndrom (4 tilfælde, hvoraf 3 blev anset for at være alvorlige og relaterede) og tumorlysesyndrom (7 tilfælde, hvoraf 6 blev anset for relaterede og 3 for at være alvorlige).

Tilfælde af kapillær lækage-syndrom indberettet efter markedsføring og har været forbundet med letalt udfald (se pkt. 4.4).

Mave-tarm-kanalen

Tilfælde af enterocolitis, herunder neutropenisk colitis, caecitis og *C. difficile* colitis, er blevet indberettet under behandling med clofarabin. Enterocolitis kan medføre komplikationer i form af nekrose, perforation eller sepsis og kan have letalt udfald (se pkt. 4.4).

Hud og subkutane væv

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN), herunder tilfælde med letalt udfald, er blevet rapporteret hos patienter, som bliver eller for nylig er blevet behandlet med clofarabin. Andre eksfoliative tilstande er også blevet indberettet.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#).

4.9 Overdosering

Symptomer

Der er ikke indberettet tilfælde af overdosering. Symptomerne på overdosering forventes dog at omfatte kvalme, opkastning, diarre og svær knoglemarvssuppression. Hidtil er den højeste døgndosis administreret til mennesker 70 mg/m² 5 dage i træk (2 pædiatriske ALL-patienter). De forgiftninger, der observeredes hos disse patienter, omfattede opkastning, hyperbilirubinæmi, forhøjede aminotransferaser og makulopapulært udslæt.

Behandling

Der findes intet specifikt antidot. Omgående seponering af lægemidlet, nøje observation og indledning af passende understøttende behandling anbefales.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, antimetabolitter, ATC-kode: L01BB06

Virkningsmekanisme

Clofarabin er en purin-nukleosid-antimetabolit. Dets tumorbekæmpende virkning menes at kunne henføres til 3 virkemåder:

- DNA-polymerase α -hæmning, der afslutter DNA-kædens elongering og/eller DNA-syntese/reparation.
- Hæmning af ribonukleotidreduktase med reduktion af cellulære deoxynukleotidphosphat-pools (dNTP-pools).
- Nedbrydning af mitokondriel membranintegritet med frigivelse af cytochrom C og andre proapoptotiske faktorer, der medfører programmeret celledød selv hos lymfocytter som ikke er i deling.

Clofarabin må først diffundere eller transporteres til målceller, hvor det fortløbende phosphoryleres til mono- og biphosphat af intracellulære kinaser og til sidst til det aktive konjugat clofarabin-5'-triphosphat. Clofarabin har høj affinitet til et af de aktiverende phosphorylerende enzymer, deoxycytdinkinase, som overstiger affiniteten til det naturlige substrat deoxycytidin.

Endvidere besidder clofarabin større modstandsevne over for cellulær nedbrydning af adenosin-deaminase og mindre modtagelighed for phosphorolytisk spaltning end andre aktive stoffer i denne klasse, mens clofarabintriphosphats affinitet til DNA-polymerase α and ribonukleotidreduktase svarer til eller overstiger affiniteten til deoxyadenosintriphosphat.

Farmakodynamisk virkning

In vitro-forsøg har vist, at clofarabin hæmmer cellevækst i og er cytotoxisk over for en lang række hurtigt prolifererende hæmatologiske og solide tumorcellelinier. Clofarabin var også virksomt mod hvilende lymfocytter og makrofager. Endvidere forhalede clofarabin tumorvækst og medførte i nogle tilfælde tumorregression hos en række humane og murine tumorxenoplatanter implanteret hos mus.

Klinisk virkning og sikkerhed

Klinisk virkning: Med henblik på systematisk evaluering af de responser, som er set hos patienter, har et ublindt uafhængigt responsvurderingsudvalg (*Independent Response Review Panel – IRRP*) bestemt følgende responsrater baseret på definitioner udarbejdet af *Children's Oncology Group*:

CR = Komplet remission	Patienter, som overholder alle de følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Ingen tegn på blaster i kredsløb eller ekstramedullær sygdom • M1-knoglemarv ($\leq 5\%$ blaster) • Det perifere blodbillede normaliseret (trombocytaltal $\geq 100 \times 10^9/l$ og ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Komplet remission uden fuldstændig normalisering af trombocytaltal	<ul style="list-style-type: none"> • Patienter, der overholder alle kriterierne for CR undtagen normalisering af trombocytaltal til $> 100 \times 10^9/l$
PR = Partiel remission	Patienter, som overholder alle de følgende kriterier: <ul style="list-style-type: none"> • Blaster fuldstændig forsvundet fra kredsløb • M2-knoglemarv ($\geq 5\%$ og $\leq 25\%$ blaster) – udseende som for normale progenitorceller • M1-knoglemarv, der ikke kunne henregnes til CR eller CRp
Total remission (TR)	<ul style="list-style-type: none"> • (Antal patienter med CR + antal patienter med CRp) - antal valgbare patienter, der fik clofarabin

Clofarabins sikkerhed og effekt blev evalueret i et fase I, åbent, non-komparativt dosiseskaleringsstudie med 25 pædiatriske patienter med reciderende eller refraktær leukæmi (17 ALL, 8 AML), som ikke havde opnået bedring med standardbehandling, eller som ikke kunne få anden behandling. Administration begyndte med en dosis på 11,25 og eskalerede til 15, 30, 40, 52 og 70 mg/m²/dag som intravenøs infusion i 5 dage hver 2. – 6. uge afhængigt af toksicitet og respons. Ni af 17 ALL-patienter blev behandlet med clofarabin 52 mg/m²/dag. Ud af de 17 ALL-patienter opnåede 2 komplet remission (12 %, CR) og 2 partiel remission (12 %, PR) med forskellige doser. I dette studie var de dosisbegrænsende toksiciteter hyperbilirubinæmi, forhøjede aminotransferaser og makulopapulært udslæt ved 70 mg/m²/dag (2 ALL-patienter, se pkt. 4.9).

Et fase II-, åbent, non-komparativt multicenterstudie med clofarabin blev udført for at bestemme total remission (TR) hos tungt behandlede patienter (≤ 21 år ved første diagnosticering) med reciderende eller refraktær ALL defineret i henhold til fransk-amerikansk-britisk klassifikation. Den maksimale tolererede dosis clofarabin identificeret i det ovenfor beskrevne fase I-studie, 52 mg/m²/dag, blev administreret som intravenøs infusion 5 dage i træk hver 2. – 6. uge. Studiets hovedresultater for effekt gengives i tabellen nedenfor.

Patienter med ALL måtte ikke være egnet til behandling med et større kurativt potentiale og skulle være nået til andet eller senere recidiv og/eller være refraktære, dvs. de havde ikke opnået remission efter mindst de sidste to regimer. Før de indgik i forsøget, havde 58 ud af 61 patienter (95 %) fået 2 til 4 forskellige induktionsregimer, og 18/61 (30 %) af disse patienter havde fået mindst 1 tidligere hæmatologisk stamcelletransplantation (HSCT). Medianalderen hos de behandlede patienter (37 drenge, 24 piger) var 12 år.

Administration af clofarabin medførte en dramatisk og hurtig reduktion af perifere leukæmiceller hos 31 ud af de 33 patienter (94 %), som havde et måleligt absolut blasttal ved baseline. De 12 patienter, som opnåede total remission (CR + CRp) havde en median overlevelsestid på 69,5 uger ved skæringspunktet for dataindsamling. Respons sås hos forskellige immunfænotyper af ALL, inklusive præ-B-celle- og T-celle-ALL. Selv om forekomst af transplantationer ikke var et af studiets endepunkter, fik 10/61 patienter (16 %) HSCT efter behandling med clofarabin (af disse havde 3 opnået CR og 2 CRp, 3 havde opnået PR, 1 patient blev af IRRP henregnet under behandlingssvigt, og 1 blev af IRRP anset for ikke-evaluerbar). Varighed af respons er konfunderet hos patienter, der fik HSCT.

Hovedstudiets effektresultater hos patienter (≤ 21 år ved første diagnosticering) med reciderende eller refraktær ALL efter mindst to forudgående behandlingsregimer				
Respons-kategori	ITT-patienter * (n = 61)	Median varighed af remission (uger) (95% konfidensinterval)	Median tid til progression (uger)** (95% konfidensinterval)	Median total overlevelse (uger) (95% konfidensinterval)
Total remission (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 til 47,9)	38,2 (15,4 til 56,1)	69,5 (58,67 til -)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1 til -)	56,1 (13,7 til -)	72,4 (66,6 til -)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6 til 38,3)	37,0 (9,1 til 42)	53,7 (9,1 til -)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0 til -)	14,4 (7,0 til -)	33,0 (18,1 til -)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6 til 47,9)	28,7 (13,7 til 56,1)	66,6 (42,0 til -)
Behandlings-svigt	33 (54 %)	Intet svar	4,0 (3,4 til 5,1)	7,6 (6,7 til 12,6)
Ikke evaluerbar	10 (16 %)	Intet svar		
Alle patienter	61 (100 %)	Intet svar	5,4 (4,0 - 6,1)	12,9 (7,9 - 18,1)
*ITT = <i>intention to treat</i>				
**Patienter, der var i live og i remission på tidspunktet for sidste opfølgning, indgik på dette tidspunkt i analysen.				

Individuel varighed af remission og overlevelsesdata for patienter, der opnåede CR eller CRp

Bedste respons	Tid indtil total remission (uger)	Remissionsvarighed (uger)	Total overlevelse (uger)
Patienter, der ikke gennemgik transplantation			
CR	5,7	4,3	66,6
CR	14,3	6,1	58,6
CR	8,3	47,9	66,6
CRp	4,6	4,6	9,1
CR	3,3	58,6	72,4
CRp	3,7	11,7	53,7
Patienter, der gennemgik transplantation under fortsat remission*			
CRp	8,4	11,6+	145,1+
CR	4,1	9,0+	111,9+
CRp	3,7	5,6+	42,0
CR	7,6	3,7+	96,3+
Patienter, der gennemgik transplantation efter alternativ behandling eller recidiv*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Remissionsvarighed vurderet på tidspunktet for transplantation

** Patient gennemgik transplantation efter alternativ behandling

*** Patient gennemgik transplantation efter recidiv

Dette lægemiddel er godkendt under ”særlige vilkår”. Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at indhente fuldstændige oplysninger om lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption og fordeling

Clofarabins farmakokinetik blev undersøgt hos 40 patienter mellem 2 og 19 år med recidiverende eller refraktær ALL eller AML. Disse patienter indgik i en enkelt fase I-undersøgelse (n = 12) eller to fase II-undersøgelser (n = 14 / n = 14) af sikkerhed og effekt, hvor de fik gentagne doser clofarabin som intravenøs infusion (se pkt. 5.1).

Farmakokinetikken hos patienter mellem 2 og 19 år med recidiverende eller refraktær ALL eller AML efter administration af gentagne doser clofarabin som intravenøs infusion		
Parameter	Estimeret baseret på non-kompartimental analyse (n = 14 / n = 14)	Estimeret baseret på anden analyse
<i>Fordeling:</i>		
Fordelingsvolumen (steady-state)	172 l/m ²	
Plasmaproteinbinding		47,1 %
Serum-albumin		27,0 %
<i>Elimination:</i>		
Clofarabins β -halveringstid	5,2 timer	
Clofarabintriphosphats halveringstid		> 24 timer
Systemisk clearance	28,8 l/time/m ²	
Renal clearance	10,8 l/time/m ²	
Dosis udskilt med urinen	57 %	

En multivariatanalyse viste, at clofarabins farmakokinetik er vægtafhængig, og selvom det fremgik, at leukocyttallet påvirker clofarabins farmakokinetik, syntes dette ikke at være tilstrækkeligt til at fastsætte den enkelt patients behandlingsregime ud fra vedkommendes leukocytal. Intravenøs infusion af clofarabin 52 mg/m² gav samme eksponering inden for et stort vægtområde. Imidlertid er C_{max} omvendt proportional med patientens vægt, og små børn kan derfor have et højere C_{max} ved infusionens afslutning end et typisk barn på 40 kg, der får samme dosis clofarabin pr. m². Længere infusionstid bør derfor overvejes hos børn, der vejer < 20 kg (se pkt. 4.2).

Biotransformation og elimination

Clofarabin elimineres via en kombination af renal og ikke-renal udskillelse. Efter 24 timer er omkring 60 % udskilt uomdannet med urinen. Clofarabins clearance synes at være langt hurtigere end den glomerulære filtrationshastighed, hvilket indikerer, at elimination via nyrerne foregår som filtration og tubulær sekretion. Da clofarabin imidlertid ikke metaboliseres af cytochrom P450- (CYP-) enzymssystemet, er de renale eliminationsprocesser aktuelt ikke afdækket.

Der er tilsyneladende ingen forskel i farmakokinetikken hos patienter med ALL og AML, eller hos mænd og kvinder.

En sammenhæng mellem eksponering for clofarabin eller clofarabintriphosphat og enten effekt eller toksicitet er ikke påvist hos denne population.

Særlige populationer:

Voksne (> 21 og < 65 år)

Erfaringsgrundlaget er endnu utilstrækkeligt til at påvise sikkerhed og effekt af clofarabin til voksne patienter. Imidlertid blev clofarabins farmakokinetik hos voksne med recidiverende eller refraktær

AML efter administration af en enkelt dosis clofarabin på 40 mg/ m² givet som intravenøs infusion over 1 time sammenlignet med farmakokinetikken beskrevet ovenfor hos patienter mellem 2 og 19 år med recidiverende eller refraktær ALL eller AML efter administration af clofarabin 52 mg/m² som intravenøs infusion over 2 timer 5 dage i træk.

Eldre (> 65 år)

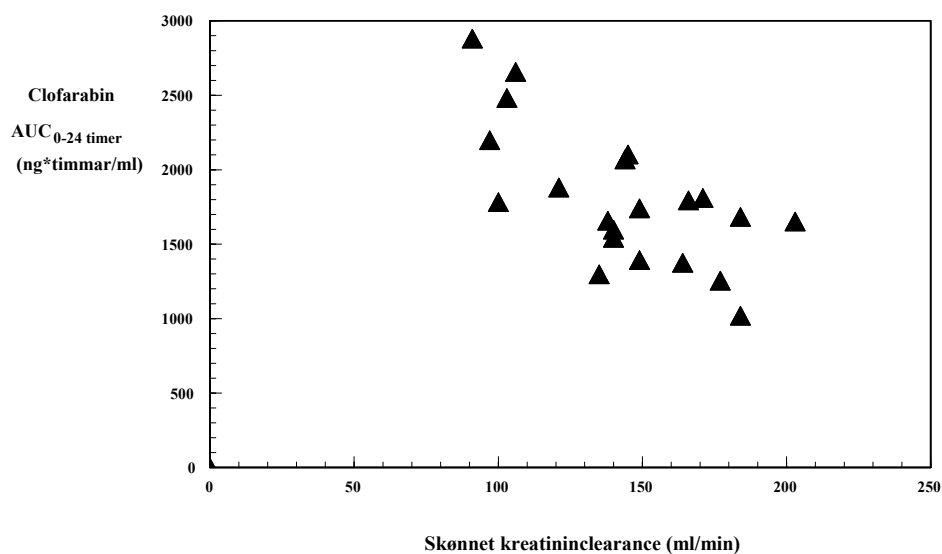
Erfaringsgrundlaget er endnu utilstrækkeligt til at påvise sikkerhed og effekt af clofarabin hos patienter på 65 år og derover.

Nedsat nyrefunktion

Der er begrænsede farmakokinetiske data fra pædiatriske patienter med nyreinsufficiens. Imidlertid tyder de foreliggende data på, at clofarabin akkumuleres hos disse patienter (se nedenstående figur)

Farmakokinetiske populationsdata fra voksne og pædiatriske patienter tyder på, at patienter med stabil, moderat nyreinsufficiens (kreatininclearance 30 - < 60 ml/min), der får halv dosis, opnår en clofarabineksponering svarende til personer med normal nyrefunktion, som får standarddosis.

Clofarabins AUC_{0-24 timer} for kreatininclearance bestemt ved baseline hos patienter mellem 2 - 19 år med recidiverende eller refraktær ALL eller AML (n = 11 / n = 12) efter administration af gentagne doser af clofarabin som intravenøs infusion (kreatininclearance bestemt i henhold til Schwartz's formel)



Nedsat leverfunktion

Der er ikke erfaring med patienter med nedsat leverfunktion (serum-bilirubin > 1,5 x ULN samt ASAT og ALAT > 5 x ULN), og leveren udgør et potentielt målorgan for toksicitet (se pkt. 4.3 og 4.4).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Toksikologiske undersøgelser af clofarabin hos mus, rotter og hunde viste, at hurtigt profilerende væv var hovedmålorganerne for toksicitet.

Hos rotter sås hjertepåvirkning, der svarede til kardiomyopati og fremstod som symptomer på hjerteinsufficiens efter gentagne behandlingscykler. Incidensen af disse toksiciteter afhang af såvel den indgivne dosis clofarabin som behandlingsvarighed. De rapporteredes at medføre eksponering (C_{max}), der var ca. 7-13 gange (efter mindst 3 behandlingscykler) eller 16-35 gange (efter en til flere

behandlingscykler) højere end klinisk eksponering. Den mindste virkning observeret ved lavere doser tyder på, at der er en tærskel for hjertetoksicitet, og non-lineær plasmafarmakokinetik hos rotter kan medvirke til de observerede virkninger. Den potentielle risiko for mennesker kendes ikke.

Glomerulonefropati rapporteredes hos rotter efter 3-5 gange større eksponering end det kliniske AUC efter 6 behandlingscykler med clofarabin. Det var kendetegnet ved en mindre fortykkelse af den glomerulære basalmembran og kun mindre beskadigelse af tubuli og var ikke forbundet med forandringer i diverse serumværdier.

Hos rotter sås leverpåvirkning efter kronisk administration af clofarabin. Det skyldtes sandsynligvis de øgede degenerative og regenerative forandringer på grund af behandlingscyklerne og var ikke forbundet med forandringer i serumværdier. Histologisk dokumentation af leverpåvirkning sås hos hunde efter akut administration af høje doser, men det var heller ikke ledsaget af forandringer i serumværdier.

Dosisafhængig toksicitet i de mandlige kønsorganer sås hos mus, rotter og hunde. Disse virkninger omfattede bilateral degeneration af epitel i tubuli seminiferi med retention af spermatider og atrofi af interstitielle celler hos rotter ved meget høje eksponeringsniveauer af clofarabin (150 mg/m²/dag), og celledegeneration i epididymis samt degeneration af epitel i tubuli seminiferi hos hunde ved klinisk relevant eksponeringsniveauer ($\geq 7,5$ mg/m²/dag).

Forsinket ovarieatrofi eller degeneration og apoptose i endometriet optrådte hos hunmus ved den eneste anvendte dosis clofarabin på 225 mg/m²/dag.

Clofarabin var teratogent hos rotter og kaniner. En øget forekomst af fostertab efter implantation, reduceret føtal legemsvægt og reduceret kuldstørrelse sammen med et øget antal misdannelser (store eksterne misdannelser, bløde væv) og skeletale forandringer (inklusive forsinket ossifikation) rapporteredes hos rotter, der fik clofarabin i doser, som svarede til ca. 2-3 gange den kliniske eksponering (54 mg/m²/dag), og hos kaniner, der fik 12 mg/m²/dag. (Der forligger ingen data efter eksponering af kaniner). Grænsen for udviklingstoksicitetsforsøg ansås at være 6 mg/m²/dag hos rotter og 1,2 mg/m²/dag hos kaniner. Det ikke-observerbare effektniveau for maternal toksicitet hos rotter var 18 mg/m²/dag, mens det hos kaniner var over 12 mg/m²/dag. Fertilitetsforsøg er ikke udført.

Genotoksicitetsforsøg viste, at clofarabin ikke var mutagent i en tilbagemutationstest med bakterier, men var klastogent i en ikke-aktiveret kromosomal aberrationstest af ovarieceller fra kinesiske hamstere og i en *in vivo*-mikronukleustest hos rotter.

Carcinogenicitetsforsøg er ikke udført.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Natriumchlorid
Vand til injektionsvæsker

6.2 Uforligeligheder

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

3 år

Det fortyndede koncentrat holder sig fysik og kemisk stabilt i 3 dage ved 2°C - 8°C og ved stuetemperatur (op til 25°C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes med det

samme. Hvis det ikke anvendes umiddelbart, er brugeren ansvarlig for opbevaringstid og -betingelser før brug, som normalt ikke må overstige 24 timer ved 2°C - 8°C, med mindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hætteglas af type I-glas med brombutyl gummiprop, flip-off plombering af polypropylen og aluminiumsforsøgling. Hvert af hætteglassene indeholder 20 ml koncentrat infusionsvæske, opløsning, og de er pakket i en æske. Hver æske indeholder 1, 3, 4, 10 eller 20 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Særlige forsigtighedsregler ved administration

Evoltra 1 mg/ml koncentrat til infusion, opløsning, skal fortyndes før administration. Opløsningen filtreres gennem et sterilt 0,2 µm sprøjtefilter og fortyndes så med 9 mg/ml (0,9 %) natriumchlorid til fortynding af infusionskoncentrat, så der opnås et samlet volumen som angivet i eksemplerne på tabellen nedenfor. Volumen af den færdige opløsning kan dog variere noget afhængigt af patientens kliniske status og lægens skøn. (Hvis det ikke er muligt at anvende et 0,2 µm sprøjtefilter, skal koncentratet forfiltreres gennem et 5 µm filter, fortyndes og dernæst administreres gennem et 0,22 µm in-line filter).

Forslag til fortynding baseret på den anbefalede dosering af 52 mg/m ² /dag clofarabin		
Legemsoverflade (m ²)	Koncentrat (ml)*	Total fortyndingsvolumen
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 - 2,40	75,4 – 124,8	150 ml
2,41 – 2,50	125,3 – 130,0	200 ml
*1 ml koncentrat indeholder 1 mg clofarabin. Et 20 ml hætteglas indeholder 20 mg clofarabin. Til en patient med legemsoverflade ≤ 0,38 m ² skal der derfor kun anvendes en del af indholdet i et enkelt hætteglas til at fremstille den anbefalede døgndosis clofarabin. Til en patient med legemsoverflade > 0,38 m ² vil der imidlertid være behov for at anvende indholdet fra 1-7 hætteglas til at fremstille den anbefalede døgndosis clofarabin.		

Det fortyndede koncentrat skal fremstå som en klar, farveløs opløsning. Den bør inspiceres visuelt for partikelindhold og misfarvning før administration.

Håndteringsinstruktion

Procedurerne for korrekt håndtering af antineoplastiske midler skal overholdes. Cytostatika skal håndteres med forsigtighed.

Under håndtering af Evoltra anbefales brug af engangshandsker og beskyttelsestøj. Skyl omgående med rigeligt vand ved kontakt med øjne, hud eller slimhinder.

Evoltra må ikke håndteres af gravide kvinder.

Bortskaffelse

Evoltra er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 29. maj 2006
Dato for seneste fornyelse: 14. januar 2016

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**
- E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE
FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF
MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER
GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

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

På lægemidlets trykte indlægsseddel skal der anføres navn og adresse på den fremstiller, som er ansvarlig for frigivelsen af den pågældende batch.

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

- **Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

- **Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

E. SÆRLIG FORPLIGTELSE TIL AT AFSLUTTE FORANSTALTNINGER EFTER UDSTEDELSE AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSE TIL LÆGEMIDLER GODKENDT UNDER SÆRLIGE VILKÅR

Dette er en godkendelse under særlige vilkår, og i henhold til artikel 14, stk. 8, i forordning (EF) nr. 726/2004 skal indehaveren af markedsføringstilladelsen inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
MAH skal give årlige opdateringer om enhver ny information om produktets virkning og sikkerhed hos pædiatriske patienter med akut lymphoblastisk leukæmi,	Årlig, samtidigt med

der har tilbagefald eller er resistente efter at have modtaget mindst to tidligere regimer, og hvor der ikke er nogen anden behandlingsmulighed, der forventes at resultere i et varigt respons.	indsendelsen af den periodiske sikkerhedsopdateringsrapport.
--	--

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE EMBALLAGE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Evoltra 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
clofarabin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Et 20 ml hætteglas indeholder 20 mg clofarabin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpesoffer: Natriumchlorid og vand til injektionsvæsker. Højt natriumindhold.
Se indlægssedlen for yderligere oplysninger.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Koncentrat til infusionsvæske, opløsning
20 mg/20 ml

1 hætteglas
3 hætteglas
4 hætteglas
10 hætteglas
20 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Intravenøs anvendelse.

Skal filtreres og fortyndes før brug.
Til engangsbrug.

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Cytostatikum

8. UDLØBSDATO

EXP:

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Må ikke nedfryses.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Ikke anvendt produkt eller affald herfra bortskaffes i overensstemmelse med lokale regler.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot:

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

<Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.>

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

PC:

SN:

NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**HÆTTEGLAS****1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Evoltra 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning
clofarabin
intravenøs anvendelse

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Læs indlægssedlen inden brug

3. UDLØBSDATO

EXP:

4. BATCHNUMMER

Lot:

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

20 mg/20 ml

6. ANDET

Sanofi B.V.

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Evoltra 1 mg/ml koncentrat til infusionsvæske, opløsning clofarabin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at få dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Evoltra
3. Sådan får du Evoltra
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Evoltra indeholder det aktive stof clofarabin. Clofarabin er et lægemiddel, der hører til gruppen af kræftmedicin. Clofarabin virker ved at hindre væksten af disse abnorme hvide blodlegemer og i sidste ende dræbe dem. Lægemidlet virker bedst på celler, der formerer sig hurtigt, såsom kræftceller.

Evoltra anvendes til at behandle børn (≥ 1 år) og unge i alderen op til 21 år med akut lymfoid leukæmi (ALL), når tidligere behandlinger ikke virkede eller er holdt op med at virke. Akut lymfoid leukæmi skyldes abnorm vækst af visse typer hvide blodlegemer.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Evoltra

Begynd ikke at få Evoltra

- hvis du er allergisk over for clofarabin eller et af de øvrige indholdsstoffer i dette lægemiddel (angivet i punkt 6);
- hvis du ammer (se afsnittet 'Graviditet og amning');
- hvis du lider af en alvorlig lever- eller nyresygdom.

Fortæl din læge, hvis et af disse punkter passer på dig. Hvis du er forælder til et barn, som bliver behandlet med Evoltra, **skal du fortælle lægen, hvis et af disse punkter passer på dit barn.**

Advarsler og forsigtighedsregler

Fortæl det til din læge, hvis et af disse punkter passer på dig. I så fald er Evoltra måske ikke det rette middel til dig:

- hvis du har haft en alvorlig reaktion efter tidligere behandling med lægemidlet;
- hvis du har en nyresygdom eller har haft;
- hvis du har en leversygdom eller har haft;

- **hvis du har en hjertesygdom** eller har haft.

Du skal omgående fortælle det til din læge eller omsorgsperson, hvis du oplever en af følgende situationer, da du så kan være nødt til at stoppe behandlingen:

- hvis du får feber eller høj temperatur. Da clofarabin nedsætter dannelsen af blodlegemer i knoglemarven, har du en øget risiko for at få en infektion;
- hvis du har vejrtrækningsbesvær, hurtig vejrtrækning eller åndenød;
- hvis du mærker forandringer i hjertets banken;
- hvis du lider af svimmelhed (uklarhed) eller besvimelsesanfald, da det kan være et symptom på lavt blodtryk;
- hvis du får kvalme eller diarré (tynd mave);
- hvis urinen er mørkere end sædvanligt – det er vigtigt at drikke rigeligt med vand for at undgå væskemangel;
- hvis du får udslæt med blærer eller sår i munden;
- hvis du mister appetitten, har kvalme (føler dig syg), kaster op, diarré, mørk urin og lys afføring, mavesmerter, gulsot (gulfarvning af hud og øjne) eller hvis du generelt føler dig utilpas, dette kan være symptomer på en inflammation i leveren (hepatitis) eller leverskade (leversvigt);
- hvis du afgiver lidt eller ingen urin, eller oplever døsighed, kvalme, opkastning, åndenød, tab af appetit og/eller svaghed (disse symptomer kan være tegn på akut nysesvigt/nyresvigt).

Hvis du er far eller mor til et barn, som bliver behandlet med Evoltra, **skal du fortælle lægen, hvis et af disse punkter passer på dit barn.**

Under behandling med Evoltra vil din læge jævnligt tage blodprøver og udføre andre undersøgelser for at kontrollere dit helbred. På grund af lægemidlets virkemåde påvirker det blodet og andre organer.

Tal med din læge om prævention. Unge mænd og kvinder skal anvende sikker prævention under og efter behandlingen. Se afsnittet ‘Graviditet og amning’ nedenfor. Evoltra kan skade både mandlige og kvindelige kønsorganer. Spørg din læge til råds om, hvad du kan gøre for at beskytte dig eller fortsat kunne få børn.

Brug af anden medicin sammen med Evoltra

Fortæl lægen, hvis du bruger anden medicin eller har gjort det for nyligt:

- hjertemedicin;
- medicin, der påvirker blodtrykket;
- medicin, der påvirker lever eller nyrer;
- andre lægemidler, også hvis der er tale om ikke-receptpligtige lægemidler.

Graviditet og amning

Clofarabin må ikke anvendes under graviditet, medmindre det er tvingende nødvendigt.

Kvinder, som kan blive gravide: Du skal anvende sikker prævention under behandling med clofarabin og i 6 måneder efter behandlingen er afsluttet. Hvis du får clofarabin, mens du er gravid, kan clofarabin skade fostret. **Søg omgående lægehjælp**, hvis du er gravid, eller hvis du bliver gravid under behandlingen.

Mænd skal ligeledes anvende sikker prævention og må ikke gøre en kvinde gravid, så længe de får clofarabin og i 3 måneder efter behandlingen er afsluttet.

Hvis du ammer, skal du indstille amningen, før du begynder at få clofarabin, og du må ikke amme under din behandling og i 2 uger efter afslutning af din behandling.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Kør ikke bil og brug ikke værktøj eller maskiner, hvis du føler dig svimmel, omtåget eller er ved at besvime.

Evoltra indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 72 mg natrium (hovedkomponent af madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 3,6% af den anbefalede maximale daglige indtagelse af natrium for en voksen. Tal med din læge eller apotekspersonalet, hvis du skal tage 5 eller flere hætteglas dagligt i længere tid, især hvis du er blevet rådet til at følge en diæt med lavt salt (natrium) indhold.

3. Sådan får du Evoltra

Behandling med Evoltra er ordineret til dig af en speciallæge med erfaring i behandling af leukæmi.

Ud fra din højde, vægt og tilstand **beregner din læge hvor stor en dosis du skal have**. Før du får Evoltra, bliver lægemidlet fortyndet i en saltvandsopløsning (natriumchlorid). Du skal informere din læge, hvis du er på diæt med kontrolleret natriumindhold, da det kan påvirke hvordan du skal have medicinen.

Din læge vil give dig Evoltra en gang dagligt i 5 dage. Du får medicinen via et drop – det vil sige som infusion gennem en lang tynd slange i en vene (drop), eller i en lille medicinsk enhed, der indsættes under huden (centralt venekateter), hvis du (eller dit barn) har fået indlagt et sådant. Infusionen varer 2 timer. Hvis du (eller dit barn) vejer under 20 kg, kan infusionstiden være længere.

Din læge vil holde øje med dit helbred og kan ændre doseringen i forhold til, hvordan du reagerer på behandlingen. For at undgå væskemangel er det vigtigt at drikke rigeligt vand.

Hvis du har fået for meget Evoltra

Hvis du tror, at du har fået for meget medicin, skal du omgående fortælle det til din læge.

Hvis du har glemt at få Evoltra

Din læge giver dig besked, når du skal have behandlingen. Hvis du mener, at du er gået glip af en dosis, skal du omgående fortælle det til din læge.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Meget almindelige (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 patienter):

- angst, hovedpine, feber, træthed;
- kvalme og opkastning, diarré (tynd mave);
- ansigtsrødmen, kløe og betændelse i huden, betændelse i fugtige slimhinder i munden og andre områder;
- du vil måske få flere infektioner end normalt, fordi Evoltra kan nedsætte mængden af visse blodlegemer i organismen;
- hududslæt, som kan give kløe og rød, smertefuld eller afskallende hud, også i håndflader og på fodsåler, eller små rødlige eller lilla pletter under huden.

Almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 patienter):

- infektioner i blodet, lungebetændelse, helvedesild, infektioner omkring implantater, infektioner i munden såsom trøske og forkølelssår;
- forandringer i blodbilledet, forandringer i de hvide blodlegemer;
- allergiske reaktioner;
- tørst og mørkfarvet urin eller mindre urin end normalt, nedsat eller manglende appetit, vægttab;
- ophidselse, irritabilitet eller rastløshed;
- følelsesløshed eller svækkelse i arme og ben, følelsesløshed i huden, søvnighed, svimmelhed, skælven;

- problemer med hørelsen;
- væskeansamlinger omkring hjertet, hurtig hjertebanken;
- lavt blodtryk, buler ved større blå mærker;
- små punktformede blødninger, hurtig vejrtrækning, næseblod, åndedrætsbesvær, åndenød, hoste;
- opkastning af blod, mavesmerter, smerter i endetarmen;
- blødning i hjerne, mave, tarme eller lunger, mund eller tandkød, mundsår, betændelse i mundhulen;
- gullig hud og øjne (gulst) eller andre leversygdomme;
- blå mærker, hårtab, forandringer i hudfarve, øget svedtendens, tør hud eller andre hudproblemer;
- smerter i brystkasse eller knogler, hals- eller rygsmerter, smerter i arme og ben, muskler eller led;
- blod i urinen;
- organsvigt, smerter, øget muskelspænding, væskeophobning og hævelser i forskellige legemsdele inklusive arme og ben, forandringer i sindstilstand, varmekølelse, kulderystelser eller ubehag;
- clofarabin kan påvirke koncentrationen af visse stoffer i blodet. Din læge vil regelmæssigt tage blodprøver for at kontrollere, om din organisme fungerer ordentligt;
- leverskade (leversvigt) som kan være dødelig;
- afgiver lidt eller ingen urin, døsighed, kvalme, opkastning, åndenød, tab af appetit og/eller svaghed (mulige tegn på akut nyresvigt eller nyresvigt).

Ikke almindelige (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 patienter):

- inflammation i leveren (hepatitis) som kan være dødelig.

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, apotekspersonalet eller sygeplejersken. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og på æsken efter Exp. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Må ikke nedfryses.

Efter tilberedning og fortynding skal Evoltra anvendes med det samme eller i løbet af 24 timer, hvis det er blevet opbevaret i køleskab (2 °C - 8 °C).

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Evoltra indeholder:

Aktivt stof: Clofarabin. 1 ml koncentrat indeholder 1 mg clofarabin. Hvert 20 ml hætteglas indeholder 20 mg clofarabin.

Øvrige indholdsstoffer: Natriumchlorid og vand til injektionsvæsker.

Udseende og pakningsstørrelser

Evoltra er et koncentrat til infusion, opløsning. Det er en klar, næsten farveløs opløsning, der tilberedes og fortyndes før brug. Evoltra udleveres i 20 ml hætteglas. Hvert af hætteglassene indeholder 20 mg clofarabin, og de er pakket i en æske. Hver æske indeholder 1, 3, 4, 10 eller 20 hætteglas, men ikke alle pakningsstørrelser er muligvis markedsført.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holland

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België/Belgique/Belgien/

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

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

France**Portugal**

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

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

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

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

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

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Dette lægemiddel er godkendt under "særlige vilkår". Det betyder, at det grundet sygdommens sjældenhed ikke har været muligt at opnå fuldstændig dokumentation for lægemidlet. Det Europæiske Lægemiddelagentur vil hvert år vurdere nye oplysninger lægemidlet, og denne indlægsseddel vil om nødvendigt blive ajourført.

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagents hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>. Der er også links til andre websteder om sjældne sygdomme og om, hvordan de behandles.

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Særlige forsigtighedsregler ved administration

Evoltra 1 mg/ml koncentrat til infusion, opløsning, skal fortyndes før administration. Opløsningen skal filtreres gennem et sterilt 0,2 mikrometer sprøjtefilter og derefter fortyndes med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9%) til intravenøs infusion, så der opnås et samlet volumen svarende til eksemplerne i tabellen nedenfor. Volumen af den færdige opløsning kan dog variere afhængigt af patientens kliniske status og lægens skøn. (Hvis det ikke er muligt at anvende et 0,2 mikrometer sprøjtefilter, skal koncentratet for-filtreres gennem et 5 mikrometer filter, fortyndes og dernæst administreres gennem et 0,22 mikrometer in-line filter.)

Forslag til fortynding baseret på den anbefalede dosering af clofarabin på 52 mg/m²/dag		
Legemsoverflade (m²)	Koncentrat (ml)*	Totalt fortyndingsvolumen
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 til 2,40	75,4 til 124,8	150 ml
2,41 til 2,50	125,3 til 130,0	200 ml
* Hver ml koncentrat indeholder 1 mg clofarabin. Hvert 20 ml hætteglas indeholder 20 mg clofarabin. Til en patient med en legemsoverflade ≤ 0,38 m ² skal der derfor kun anvendes en del af indholdet i et enkelt hætteglas til at fremstille den anbefalede daglige dosis af clofarabin. Til en patient med legemsoverflade > 0,38 m ² vil der imidlertid være behov for at anvende indholdet fra 1 til 7 hætteglas til at fremstille den anbefalede daglige dosis af clofarabin.		

Det fortyndede koncentrat skal fremstå som en klar, farveløs opløsning. Det skal inspiceres visuelt for partikler og misfarvning før administration.

Det fortyndede koncentrat er kemisk og fysisk stabilt i 3 dage ved 2 °C - 8 °C og ved stuetemperatur (op til 25 °C). Ud fra et mikrobiologisk synspunkt bør lægemidlet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstider og -betingelser før brug brugerens ansvar og må normalt ikke overstige 24 timer ved 2 °C - 8 °C, medmindre fortynding har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske forhold. Må ikke nedfryses.

Håndteringsinstruktion

Procedurer for korrekt håndtering af antineoplastiske midler skal overholdes. Cytotoksiske lægemidler skal håndteres med forsigtighed.

Det anbefales at anvende engangshandsker og beskyttelsestøj under håndtering af Evoltra. Skyl omgående med rigelige mængder vand ved kontakt med øjne, hud eller slimhinder.

Evoltra må ikke håndteres af gravide kvinder.

Bortskaffelse

Evoltra er kun til engangsbrug. Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i overensstemmelse med lokale retningslinjer.