

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER MEGNEVEZÉSE

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A koncentrátum milliliterenként 1 mg klofarabint tartalmaz. Egy 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz.

Segédanyag:

Egy 20 ml-es injekciós üveg 180 mg nátrium-kloridot tartalmaz.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Koncentrátum oldatos infúzióhoz (steril koncentrátum)

Tiszta, gyakorlatilag színtelen oldat, pH értéke 4,5–7,5 és ozmolaritása 270–310 mOsm/l.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) szenvedő, legalább két terápiás protokollal történt kezelés után relapszusba vagy refrakter stádiumba került gyermekek kezelésére, ha semmilyen más terápiás lehetőség nincs, amely tartós választ eredményezhetne. A biztonságosságot és hatásosságot az első diagnózis felállításakor ≤ 21 éves betegekkel végzett vizsgálatokban értékelték (lásd az 5.1 pontot).

4.2 Adagolás és alkalmazás

A terápiát akut leukaemiás betegek kezelésében tapasztalattal rendelkező orvosnak kell kezdeményeznie és felügyelnie.

Felnőttek (az időseket is ideértve): Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat a klofarabin biztonságosságának és hatásosságának a felnőtt betegekben való megállapítására (lásd az 5.2 pontot).

Gyermekekori betegek: Az ajánlott dózis $52 \text{ mg/testfelület m}^2$, amelyet 5 egymást követő napon 2 órással intravénás infúzióban kell beadni. Az egyes kezelési ciklusokat megelőzően a testfelületet a beteg tényleges magassága és súlya alapján kell kiszámítani. A kezelési ciklusokat (az előző ciklus kezdőnapjától számítva) 2–6 hetenként kell megismételni a normál haematopoesis (azaz $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) és a szervfunkciók helyreállása után. Azoknál a betegeknél, akiknél jelentős toxicitás tapasztalható, 25%-os dóziscsökkentésre lehet szükség (lásd alább). Jelenleg korlátozott tapasztalatok állnak rendelkezésre a háromnál több kezelési ciklusban részesülő betegek vonatkozásában (lásd a 4.4 pontot).

A klofarabinra reagáló legtöbb betegnél 1 vagy 2 kezelési ciklus után mutatkozik terápiás válasz (lásd az 5.1 pontot). Éppen ezért azoknál a betegeknél, akiknek állapota hematológiai és/vagy klinikai szempontból két kezelési ciklus után nem javult, a kezelőorvosnak fel kell mérnie a kezelés folytatásával járó potenciális előnyöket és kockázatokat (lásd a 4.4 pontot).

Gyermekek (< 20 kg): a szorongás és az ingerlékenység gyakoriságának csökkentése és a túlságosan magas maximális klofarabin koncentrációk elkerülése érdekében megfontolandó a 2 óránál hosszabb infúziós idő (lásd az 5.2 pontot).

Gyermekek (< 1 év): Kisgyermekes esetében nincsenek adatok a klofarabin farmakokinetikájáról, biztonságosságáról vagy hatásosságáról. Ezért az 1 évnél fiatalabb betegekre vonatkozóan egy biztonságos és hatásos dózisajánlást még ki kell dolgozni.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek: Nincs tapasztalat veseelégtelenségben szenvedő betegekkel (szérum kreatinin: az életkorra vetített normál érték felső határának ≥ 2 -szerese), és a klofarabin kiválasztása túlnyomórészt a veséken keresztül történik. Éppen ezért a klofarabin ellenjavallott a súlyos veseelégtelenségben szenvedőknél (lásd a 4.3 pontot), és körültekintéssel alkalmazandó az enyhe–mérsékelt veseelégtelenségben szenvedőknél (lásd a 4.4 pontot). Mindez ideig elégtelen adatok állnak rendelkezésre a klofarabin farmakokinetikáját illetően ahhoz, hogy olyan betegeknek, akiknél csökkent a kreatinin-clearance, tanácsot tudjunk adni a dóziscsökkentéssel kapcsolatban. Mindazonáltal a korlátozott adatok azt jelzik, hogy a klorafabin felhalmozódhat az olyan betegekben, akiknél csökkent a kreatinin-clearance (lásd a 4.4 és 5.2 pontot).

Májkárosodásban szenvedő betegek: Nincs tapasztalat májkárosodásban szenvedő betegeknek (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszerese, AST- és ALT-aktivitás: a normál érték felső határának több mint ötszöröse), és a máj toxicitás szempontjából egy potenciális célszerv. Éppen ezért a klofarabin ellenjavallott a súlyos májkárosodásban szenvedőknél (lásd a 4.3 pontot), és körültekintéssel alkalmazandó enyhe–mérsékelt májkárosodás esetén (lásd a 4.4 pontot).

Dóziscsökkentés haematológiai toxicitással érintett betegeknek: Amennyiben a kezelési ciklus kezdetétől számított hatodik hétre nem áll helyre az abszolút neutrofilszám, a lehetséges refrakter jelleg meghatározására csontvelő-aspirációt/biopsziát kell végezni. Amennyiben nem nyilvánvaló, hogy a leukémia továbbra is fennáll, a következő ciklusban az addigi dózis 25%-kal csökkentendő, miután az abszolút neutrofilszám elérte a $\geq 0,75 \times 10^9/l$ értéket. Amennyiben az abszolút neutrofilszám az utolsó ciklus kezdetétől számított több mint négy héten át $< 0,5 \times 10^9/l$, ajánlatos a dózist 25%-kal csökkenteni.

Dóziscsökkentés nem hematológiai toxicitással érintett betegeknek:

Fertőző események: Amennyiben a betegnél klinikailag jelentős fertőzés alakul ki, a klofarabin-kezelés felfüggeszthető, ameddig a fertőzés klinikailag kontrolálttá nem válik. Ekkor a kezelés a teljes dózissal újraindítható. Egy második klinikailag jelentős fertőzés esetén a klofarabin-kezelést fel kell függeszteni, ameddig a fertőzés klinikailag kontrolálttá nem válik, majd a kezelés 25%-os dóziscsökkentés után indítható újra.

Nem fertőző események: Ha a betegnek egy vagy többféle súlyos toxicitás jelentkezik (USA Nemzeti Rákkutató Intézet (NCI) általános toxicitás kritériumok (CTC) szerinti 3. fokozatú toxicitás a hányinger és a hányás kivételével), a kezelést addig el kell halasztani, ameddig a toxicitással érintett területen helyreállnak az alapértékek, illetve ameddig a toxicitás már nem tekinthető súlyosnak, és a klofarabin-kezelés folytatásának potenciális előnye meghaladja a kezelés folytatásának kockázatát. Ajánlatos a klofarabint 25%-os dóziscsökkentéssel alkalmazni.

Amennyiben a betegnek másodszor is ugyanilyen súlyos toxicitás jelentkezik, a kezelést addig kell elnapolni, ameddig a toxicitással érintett területen helyreállnak az alapértékek, illetve ameddig a toxicitás már nem tekinthető súlyosnak, és a klofarabin-kezelés folytatásának potenciális előnye meghaladja a kezelés folytatásának kockázatát. Ajánlatos a klofarabint további 25%-os dóziscsökkentéssel alkalmazni.

Annál a betegnek, akinél harmadszor is súlyos toxicitás lép fel, és a súlyos toxicitás 14 napon belül nem rendeződik (a kivételeket lásd fent), illetve akinél életet fenyegető vagy tartós károsodást okozó

toxicitás tapasztalható (az USA NCI CTC szerinti 4. fokozatú toxicitás), meg kell szüntetni a klofarabin-kezelést (lásd a 4.4 pontot).

Az alkalmazással kapcsolatos tudnivalók: Az Evoltra 1 mg/ml oldatos infúzióhoz való koncentrátumot beadás előtt hígítani kell (lásd a 6.6 pontot). Az ajánlott dózist intravénás infúzióban kell beadni, bár a folyamatban lévő klinikai vizsgálatok során centrális vénás katétert alkalmaztak. Az Evoltra nem elegyíthető, illetve nem adható be egyidejűleg más gyógyszerekkel ugyanazt az intravénás szerelékkel használva (lásd a 6.2 pontot).

4.3 Ellenjavallatok

A klofarabinnal, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység (lásd a 6.1 pontot).

Súlyos veseelégtelenségben vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél. Az Evoltrával folytatott kezelést megelőzően abba kell hagyni a szoptatást és a kezelés alatt, illetve az után sem szabad szoptatni (lásd a 4.3 pontot).

Az Evoltrával folytatott kezelést megelőzően abba kell hagyni a szoptatást és a kezelés alatt illetve az után sem szabad szoptatni (lásd a 4.6 pontot).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az Evoltra egy erős hatású daganatellenes szer, melynek potenciálisan jelentős hematológiai és nem hematológiai jellegű mellékhatásai vannak (lásd a 4.8 pontot). Ezért a klofarabin-kezelésben részesülő betegeknél a következő paramétereket szigorúan monitorozni kell:

- Rendszeresen ellenőrizni kell a teljes vérképet és a thrombocytaszámot; azoknál a betegeknél, akiknél cytopenia alakul ki, még gyakoribb ellenőrzést kell végezni.
- Vese- és májfunkció a kezelés megkezdése előtt, az aktív kezelés során és azt követően. A klofarabin adagolását azonnal meg kell szakítani, ha jelentős mértékű kreatinin- vagy bilirubinszint-növekedés figyelhető meg.
- Légzésfunkció, vérnyomás, folyadék egyensúly és testtömeg – az 5-napos klofarabin-adagolás során és közvetlenül az után.

A klofarabinnal kezelt betegeknél értékelni és monitorozni kell a tumor lízis szindróma és a citokin-release jeleit és tüneteit (pl.: tachypnoe, tachycardia, hypotensio, tüdőödéma), amelyek szisztémás gyulladásos válasz szindrómává (Systemic Inflammatory Response Syndrome – SIRS)/ „capillary leak” szindrómává (fokozott kapilláris-permeabilitás) vagy szervi diszfunkcióvá fejlődhetnek (lásd a 4.8 pontot). A klofarabin adását azonnal be kell szüntetni, ha a betegnél megjelennek a SIRS/ „capillary leak” szindróma első jelei vagy tünete, illetve ha jelentős szervi diszfunkció lép fel, és megfelelő támogató intézkedéseket kell tenni. A klofarabinnal való további kezelés, általában kisebb dózissal, akkor fontolható meg, amikor stabilizálták a beteg állapotát és a szervfunkció az alapértéken rendeződött.

A klofarabinra reagáló legtöbb betegnél 1 vagy 2 kezelési ciklus után mutatkozik terápiás válasz (lásd az 5.1 pontot). Éppen ezért azoknál a betegeknél, akiknek állapota hematológiai és/vagy klinikai szempontból két kezelési ciklus után nem javult, a kezelőorvosnak fel kell mérnie a kezelés folytatásával járó potenciális előnyöket és kockázatokat.

A szívbetegségben szenvedő betegeket, valamint azokat, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismerten befolyásolják a vérnyomást vagy a szív működését, a klofarabin-kezelés alatt szigorúan monitorozni kell (lásd a 4.5 és a 4.8 pontot).

A veseelégtelenségben szenvedő betegekre vonatkozóan (szérum kreatinin: az életkorra vetített normál érték felső határának ≥ 2 -szerese) nem áll rendelkezésre tapasztalat, és a klofarabin kiválasztása túlnyomórészt a veséken keresztül történik. Éppen ezért a klofarabin körültekintéssel alkalmazandó az enyhe–mérsékelt veseelégtelenségben szenvedőknél (lásd a 4.2 és 4.3 pontot). Mindez ideig elégtelen

adatok állnak rendelkezésre a klofarabin farmakokinetikáját illetően ahhoz, hogy olyan betegeknel, akiknel csökkent a kreatinin-clearance, tanácsot tudjunk adni a dóziscsökkentéssel kapcsolatban. Mindazonáltal a korlátozott adatok azt jelzik, hogy a klofarabin felhalmozódhat az olyan betegekben, akiknel csökkent a kreatinin-clearance (lásd a 4.2 és 5.2 pontot). A vesetoxicitást okozó és a tubularis szekréciónal kiválasztott gyógyszerek egyidejű alkalmazását kerülni kell, különösen a klofarabin-kezelés 5 napja alatt (lásd a 4.5 és 4.8 pontot).

A májkárosodásban szenvedő betegeknel (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszerese; AST- és ALT-aktivitás: a normál érték felső határának több mint ötszöröse), és a máj toxicitás szempontjából potenciális célszerv. Éppen ezért a klofarabin körültekintéssel alkalmazandó az enyhe–mérsékelt májkárosodásban szenvedőknél (lásd a 4.2 és 4.3 pontot). A májtoxikus gyógyszerek egyidejű alkalmazását ahol csak lehetséges, kerülni kell (lásd a 4.5 és 4.8 pontot).

Annál a betegnel, akinél harmadszor is súlyos toxicitás jelentkezik (USA NCI CTC 3. fokozatú toxicitás), és a súlyos toxicitás 14 napon belül nem rendeződik (az émelygés és a hányás kivételével), illetve akinél életet fenyegető vagy tartós károsodást okozó toxicitás tapasztalható (USA NCI CTC szerinti 4. fokozatú toxicitás), meg kell szüntetni a kezelést (lásd a 4.2 pontot).

Jelenleg korlátozott adatok állnak rendelkezésre a klofarabin háromnál több kezelési ciklusban történő alkalmazásának biztonságosságáról és hatásosságáról.

Egy injekciós üveg Evoltra 180 mg nátrium-kloridot tartalmaz. Ez a mennyiség 3,08 mmol (vagy 70,77 mg) nátriumnak felel meg, és figyelembe veendő a korlátozott nátriumbevitelt előíró diétát tartó betegeknel.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Eddig nem végeztek célzott interakciós vizsgálatokat klofarabinnal, azonban nem ismert, hogy klinikailag jelentős mértékben kölsönhatásba lépne egyéb gyógyszerekkel, vagy befolyásolná a laboratóriumi vizsgálat eredményeit.

A klofarabin citokróm P450 (CYP) enzimrendszeren keresztül történő metabolizációja nem kimutatható. Éppen ezért valószínűtlen, hogy interakcióba lépjen olyan hatóanyagokkal, amelyek gátolják vagy indukálják a citokróm P450 enzimeket. Emellett valószínűtlen, hogy a klofarabin az 52 mg/m²/nap adagban adott intravénás infúziót követően elért plazmakoncentráció mellett gátolná az 5 főbb humán CYP izoforma bármelyikét (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 és 3A4), vagy indukálna kettőt ezen izoformák közül (1A2 és 3A4). Ennek következtében nem várható, hogy befolyásolja azoknak a hatóanyagoknak a metabolizmusát, amelyek ezeknek az enzimeknek az ismert szubsztrátjai.

A klofarabin elsősorban a vesén keresztül választódik ki, és a máj toxicitás szempontjából potenciális célszerv. Ennél fogva, a vesetoxicitást okozó és a tubularis szekréciónal kiválasztott gyógyszerek egyidejű alkalmazását kerülni kell, különösen a klofarabin-kezelés 5 napja alatt (lásd a 4.4, 4.8 és 5.2 pontot). Ezen túlmenően, a májtoxicitást okozó gyógyszerek egyidejű alkalmazását kerülni kell, ahol csak lehetséges (lásd a 4.4 és 4.8 pontot).

Azokat a betegeket, akik olyan gyógyszereket szednek, amelyek ismertén befolyásolják a vérnyomást vagy a szív működést, a klofarabin-kezelés alatt szigorúan monitorozni kell (lásd a 4.4 és a 4.8 pontot).

4.6 Terhesség és szoptatás

A klofarabin terhes nőknél történő alkalmazására nincs adat. Az állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak, beleértve a teratogenitást is (lásd az 5.3 pontot). A terhesség alatt alkalmazott klofarabin komoly születési rendellenességeket okozhat. Ezért az Evoltrát, különösen a terhesség első harmadában, csak akkor szabad alkalmazni, ha erre egyértelműen szükség van (vagyis csak akkor, ha az anya szempontjából a potenciális előny meghaladja a magzatot fenyegető veszélyt).

Amennyiben a beteg a klofarabin-kezelés során lesz terhes, tájékoztatni kell a magzatot érintő lehetséges veszélyről.

Nem ismert, hogy a klofarabin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e az anyatejben. A klofarabinnak az anyatejben történő kiválasztódását nem vizsgálták állatoknál. Az anyatejjel táplált csecsemőknél azonban a potenciálisan komoly nemkívánatos hatások miatt az Evoltrával folytatott kezelést megelőzően abba kell hagyni a szoptatást és a kezelés alatt, illetve az után sem szabad szoptatni (lásd a 4.3 pontot).

A fogamzásképes nőknek és a szexuálisan aktív férfiaknak a kezelés során biztonságos fogamzásgátlási módszereket kell alkalmazniuk. A hím reproduktív szervekre gyakorolt dóziszfüggő toxicitást egerek, patkányok és kutyák esetében figyeltek meg, női reproduktív szervekre gyakorolt toxicitást pedig egereken (lásd az 5.3 pontot). Miután a klofarabin-kezelésnek az ember fogamzásképeségére gyakorolt hatása nem ismert, adott esetben a családtervezést a beteggel meg kell beszélni.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A klofarabinnak a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességeket befolyásoló hatásait nem vizsgálták. A betegeket azonban tájékoztatni kell, hogy a kezelés során nemkívánatos hatásokat tapasztalhatnak, például szédülést, lebegés-érzést vagy ájulás közeli állapotot, és utasítani kell őket, hogy ilyen körülmények között ne vezessenek gépjárművet, illetve ne üzemeltessenek gépeket.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az információ olyan klinikai vizsgálatokból származó adatokra támaszkodik, amelyekben 132 akut lymphoblastos leukémiában (ALL) illetve akut myeloid leukémiában (AML) szenvedő (> 1 és < 21 éves) beteg kapott legalább egy adag klofarabint. E betegek közül 115 (87%) az ajánlott 52 mg/m²/nap adagot kapta, 14 beteg az 52 mg/m²/nap adagnál kevesebbet, 3 beteg pedig az 52 mg/m²/nap adagnál többet.

Az előrehaladott ALL-ben vagy AML-ben szenvedő betegeknél fennállhat olyan zavaró hatású állapotok, amelyek a háttérben meghúzódó betegség sokféle tünete, a betegség progressziója és a számos egyéb gyógyszer egyidejű alkalmazása miatt megnehezíti a nemkívánatos hatások ok-okozati összefüggéseinek értékelését.

Százhuszonkilenc beteg (a teljes betegszám 98%-a) legalább egy olyan mellékhatást tapasztalt, ami a vizsgáló szerint a klofarabinnal hozható kapcsolatba. Leggyakrabban hányingerről (a betegek 61%-a), hányásról (61%), lázas neutropeniáról (32%), fejfájásról (24%), lázról (21%), pruritusról (21%) és dermatitistről (20%) számoltak be. Jóllehet 76 beteg (58%) tapasztalt legalább egy, a klofarabinhoz kapcsolódó komoly nemkívánatos eseményt, a nemkívánatos reakciók miatt mindössze két beteg hagyott fel a kezeléssel, mindketten hyperbilirubinaemia miatt, miután egyikük 52 mg/m²/nap, a másikuk 70 mg/m²/nap klofarabint kapott. A vizsgáló négy beteg halálát azonban a klofarabin-kezeléshez kötötte: egy betegnél a klofarabinnal összefüggésben akut „vascular leak” szindróma alakult ki, ami hozzájárult a szívreálláshoz; egy beteg légzési distress és hepatocellularis károsodás következtében hunyt el; egy beteg szeptikus sokk és többszervi elégtelenség, egy beteg pedig többszervi elégtelenség miatt halt meg.

A klinikai vizsgálatok során $\geq 1/100$ gyakorisággal (azaz $> 1/132$ betegnél) a klofarabinnal összefüggésben jelentkező nemkívánatos események <i>(Nagyon gyakori = $> 1/10$; Gyakori = $> 1/100 - < 1/10$)</i>	
Fertőző betegségek és parazitafertőzések	<i>Gyakori:</i> szeptikus sokk*, szepszis, bacteriaemia, tüdőgyulladás, herpes zoster, herpes simplex, implantátumfertőzés, orális candidiasis
Jóindulatú és rosszindulatú daganatok (beleértve a cisztákat és polipokat is)	<i>Gyakori:</i> tumor lízis szindróma*
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek	<i>Nagyon gyakori:</i> lázas neutropenia <i>Gyakori:</i> neutropenia
Immunrendszeri betegségek	<i>Gyakori:</i> túlérzékenység
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek	<i>Gyakori:</i> Kiszáradás, anorexia, csökkent étvágy, fogyás
Pszichés zavarok	<i>Nagyon gyakori:</i> szorongás <i>Gyakori:</i> izgatottság, ingerlékenység, nyugtalanság
Idegrendszeri betegségek	<i>Nagyon gyakori:</i> fejfájás <i>Gyakori:</i> perifériás neuropathia, paraesthesia, aluszékonyság, szédülés, remegés
A fül és a labyrinthus betegségei	<i>Gyakori:</i> hallásromlás
Szívbetegségek	<i>Gyakori:</i> pericardialis folyadékgyülem*, tachycardia*
Érrendszeri betegségek	<i>Nagyon gyakori:</i> kipurulás* <i>Gyakori:</i> hypotensio*, haematoma
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek	<i>Gyakori:</i> „capillary leak” szindróma, tachypnoe, epistaxis, dyspnoe, köhögés
Emésztőrendszeri betegségek	<i>Nagyon gyakori:</i> hányás, hasmenés, <i>Gyakori:</i> vérhányás, szájüregi vérzés, hasi fájdalom, fájdalom a felső hasi régióban, fogínyvérzés, fekélyképződés a szájban, végbéltáji fájdalom, stomatitis
Máj-, epebetegségek	<i>Gyakori:</i> sárgaság, hyperbilirubinaemia*, alanin-(ALT)* és aszpartát (AST)* aminotranszferáz-aktivitás növekedés
A bőr és a bőr alatti szövetek betegségei	<i>Nagyon gyakori:</i> dermatitis, pruritus <i>Gyakori:</i> dermatitis exfoliativa, pontszerű bevezések a bőrön, zúzódás, kéz-láb szindróma, generalizált bőrkiütés, erythema, viszkető bőrkiütés, alopecia, maculo-papulosus bőrkiütés, bőrtünetek, lokalizált hámlás, erythemás bőrkiütés, a bőr hyperpigmentációja, fokozott izzadás, száraz bőr
Vázizom- és kötőszöveti betegségek	<i>Gyakori:</i> a mellkasfal fájdalma, csontfájdalom, nyak- és hátfájás, végtagfájdalom, myalgia, arthralgia
Vese- és húgyúti betegségek	<i>Gyakori:</i> haematuria*
Általános tünetek, a beadást követő helyi reakciók	<i>Nagyon gyakori:</i> láz, nyálkahártya-gyulladás, fáradtság <i>Gyakori:</i> többszervi elégtelenség, fájdalom, hidegrázás, ödéma, perifériás ödéma, a mentális állapot változásai, forróságérzet, rendellenes érzés

* = lásd alább

Fertőző betegségek és parazitafertőzések, mint nemkívánatos események: A klofarabin-kezelést megelőzően a betegek 45%-ának volt egy vagy több fennálló fertőzése. A betegek 81%-a azonban legalább egy, a fertőző betegségek és parazitafertőzések csoportjába tartozó nemkívánatos eseményt tapasztalt a klofarabin-kezelést követően (lásd a 4.4 pontot). Százharminctötből 22 betegnél 39 eseményt a klofarabinnal hoztak kapcsolatba, amelyek közül az implantátumfertőzést (1 esemény), a szepszist (1 esemény) és a szeptikus sokkot (2 esemény, 1 beteg meghalt [lásd fenn]) súlyosnak tekintették.

Szisztémás gyulladáshoz vezető válasz szindróma (SIRS) vagy „capillary leak” szindróma:

A betegek 10%-ánál (13/132) számoltak be nemkívánatos eseményként SIRS-ről, „capillary leak” szindrómáról vagy tumor lízis szindrómáról (lásd a 4.4 pontot). Ezeket az eseményeket tizenegy betegnél tulajdonították a klofarabinnak: SIRS (2 eset, mindkettőt súlyosnak ítélték), „capillary leak” szindróma (3 eset, melyek mindegyike súlyos volt), és tumor lízis szindróma (7 eset, amelyből 4 volt súlyos).

Szívbetegségek, mint nemkívánatos események: A betegek 47%-a tapasztalt legalább egy, a szívbetegségek csoportjába sorolt nemkívánatos eseményt. Százharminckét betegből 15 eseményt hoztak a klofarabinnal kapcsolatba, amelyek közül egyik sem volt súlyos; a leggyakrabban tachycardiáról számoltak be (7 eset; lásd a 4.4 pontot). A tachycardia legtöbbször átmeneti volt és a szinuszritmust érintette; olyan betegeknél fordult elő, akiknél zavaró hatásként anaemia és/vagy fertőzések is jelen voltak.

Nemkívánatos eseményként a betegek 8%-ánál (10/132) számoltak be pericardialis folyadékgyülemlről és pericarditisről. A későbbiekben ezeket az eseményeket a klofarabinnal hozták összefüggésbe: pericardialis folyadékgyülem (9 eset, ebből egy súlyos) és pericarditis (1 eset, nem súlyos). A betegek legnagyobb részénél (8/10) a pericardialis folyadékgyülemet és a pericarditist aszimptomatikusnak, és az echokardiográfiás értékelés során klinikailag jelentéktelennek vagy kis jelentőségűnek tekintették. A pericardialis folyadékgyülem azonban klinikailag szignifikáns volt két olyan betegnél, akiknél bizonyos kapcsolódó hemodinamikai zavar állt fenn.

Érrendszeri betegségek, mint nemkívánatos események: A betegek 58%-a legalább egy, az érrendszeri betegségek csoportjába sorolt nemkívánatos eseményt tapasztalt. Százharminckét betegből 24-nél 26 eseményt hoztak a klofarabinnal kapcsolatba; a leggyakrabban kipirulást (15 eset, nem súlyos), és alacsony vérnyomást (5 eset, melyből egyet tekintettek súlyosnak; lásd a 4.2 és 4.4 pontot) jelentettek. A legtöbb bejelentetett alacsony vérnyomásos eset olyan betegek esetében fordult elő, akiknek – zavaró hatásként – súlyos fertőzésük is volt.

Vese- és húgyúti betegségek, mint nemkívánatos események: A betegek 36%-a tapasztalt legalább egy, a vese- és húgyúti betegségek csoportjába sorolt nemkívánatos eseményt. Százharminckét betegből 4 betegnél 5 nemkívánatos eseményt hoztak kapcsolatba a klofarabinnal, melyek közül egy sem volt súlyos; haematuria (4 eset) és akut veseelégtelenség (1 eset). Emellett a klofarabint kapó 132 betegből 9-nek volt legalább súlyosan emelkedett kreatininszintje (az emelkedett kreatininszint az USA NCI CTC szerint legalább 3. fokozatú volt), és nem a klofarabinhoz kötődő nemkívánatos eseményként két alkalommal számoltak be emelkedett kreatininszintről (lásd a 4.3 és a 4.4 pontot).

Máj- és epebetegségek, mint nemkívánatos események: A máj klofarabin-toxicitás szempontjából potenciális célszerv és a betegek 26%-a tapasztalt legalább egy, a máj- és epebetegségek csoportjába sorolt nemkívánatos eseményt (lásd a 4.3 és 4.4 pontot). Százharminckettből tíz betegnél 14 eseményt hoztak kapcsolatba a klofarabinnal, amelyek közül az akut cholecystitist (1 eset), a cholelithiasist (1 eset), a hepatocelluláris károsodást (1 eset, a beteg elhunyt [lásd fent]), és a hyperbilirubinaemiát (2 eset, a betegek abbahagyták a kezelést [lásd fent]) súlyosnak tekintettek.

Emellett 129-ből 55 klofarabint kapó betegnél jelentkezett legalább súlyosan emelkedett ALT-aktivitás (az USA NCI CTC szerint legalább 3. fokozatú), 102-ből 38-nál emelkedett AST-aktivitás és 131-ből 19-nél emelkedett bilirubinszint. Két esetben számoltak be emelkedett ALT- és emelkedett AST-aktivitásról nemkívánatos eseményként, és egy esetben számoltak be emelkedett bilirubinszintről; mind az 5 esetet súlyosnak ítélték és a klofarabinnal hozták összefüggésbe. Az ALT- és AST-aktivitás- fokozódás legtöbbször a klofarabin beadásától számított 1 héten belül jelentkezett és átmenetinek bizonyult (legtöbbször kevesebb mint 2 hétig tartott). Ugyan kevésbé volt gyakori, de a bilirubinszint emelkedése tartósabbnak bizonyult.

4.9 Túladagolás

Túladagolásról nem számoltak be. Azonban, a túladagolás lehetséges, várható jelei: hányinger, hányás, hasmenés és súlyos csontvelődepresszió. Ez ideig az embernek adott legnagyobb napi adag 70 mg/m² volt, 5 egymást követő nap beadva (2 ALL-ban szenvedő beteg gyermeknek). Ezeknél a betegeknél a toxicitás jelei a következők voltak: hányás, hyperbilirubinaemia, emelkedett transzamináz-aktivitás és maculo-papulosus bőrkiütés.

Nincsen specifikusan alkalmazható ellenszer. Ajánlott a terápia azonnali beszüntetése, a körültekintő megfigyelés és a megfelelő támogató intézkedések bevezetése.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek

ATC kód: L01BB06

Ez a gyógyszer ún. „kivételes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) évente felülvizsgálja a készítményre vonatkozó új információkat, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

Hatásmechanizmus: A klofarabin egy purin nukleozid antimetabolit. Tumorelles hatását feltehetően hármas hatásmechanizmusának köszönheti:

- DNS polimeráz- α gátlás, ami a DNS-lánc elongáció és/vagy a DNS-szintézis/javítás megszakítását eredményezi,
- Ribonukleotid-reduktáz gátlás a celluláris dezoxinukleotid-trifoszfát-poolok (dNTP) csökkentésével,
- A mitokondriális membrán integritásának megbontása a citokróm C és egyéb proapoptotikus tényezők felszabadításával, ami programozott sejthalálhoz vezet még a nem osztódó lymphocyták esetén is.

A klofarabinnak először be kell diffundálnia vagy transzport segítségével be kell jutnia a célsejtekbe, ahol az intracelluláris kinázok először mono- és bifoszfáttá, majd végül az aktív konjugátumá, klofarabin 5'-trifoszfáttá foszforilálják. A klofarabin nagy affinitást mutat az egyik aktiváló foszforiláló enzimmel, a dezoxicitidin-kinázzal szemben, amely affinitás nagyobb, mint a természetes szubsztráté, a dezoxicitidiné.

Emellett a klofarabin nagyobb ellenállást mutat az adozin-deamináz általi lebontással szemben, és kevésbé hajlamos a foszforolitikus hasadásra, mint az osztályába tartozó egyéb hatóanyagok, míg a klofarabin-trifoszfátnak a DNS-polimeráz- α -hoz és a ribonukleotid-reduktázhoz való affinitása hasonló, vagy nagyobb, mint a dezoxiadenozin-trifoszfáté.

Farmakodinámiás hatások: *In vitro* vizsgálatok kimutatták, hogy a klofarabin gátolja a sejtnövekedést és citotoxikus hatása van számos gyorsan proliferáló hematológiai és szolid tumoros sejtvonalban. Ugyancsak aktív volt a nyugalmi állapotú lymphocyták és makrofágokkal szemben. Emellett a klofarabin késlelteti a tumor növekedését és egyes esetekben a tumor regresszióját váltotta ki számos, egerekbe beültetett humán- és egértumor xenograft esetében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság:

Klinikai hatásosság: A betegeknél megfigyelt válaszok módszeres értékelése érdekében egy nem-vak Független Válaszfelülvizsgáló Panel (IRRP) határozta meg az alábbi válaszadási mutatókat a Gyermekonkológiai Csoport által kidolgozott meghatározások alapján:

CR = Teljes remisszió	Az alábbi kritériumok mindegyikének megfelelő betegek: <ul style="list-style-type: none">• Nincs bizonyíték keringő blasztokra vagy extramedulláris betegségre• M1-es csontvelő ($\leq 5\%$ blaszt)• A perifériás vérkép-értékek helyreállása (thrombocyták $\geq 100 \times 10^9/l$ és ANC $\geq 1.0 \times 10^9/l$)
CRp = Teljes remisszió teljes thrombocyta restitúció nélkül	<ul style="list-style-type: none">• A CR-re vonatkozó valamennyi kritériumnak megfelelő betegek, kivéve a thrombocytaszám helyreállítását $> 100 \times 10^9/l$-ig
PR = részleges remisszió	Az alábbi kritériumok mindegyikének megfelelő betegek: <ul style="list-style-type: none">• A keringő blasztok teljes eltűnése• M2-es csontvelő ($\geq 5\%$ és $\leq 25\%$ blaszt) és normál progenitor sejtek megjelenése• M1-es csontvelő, amely nem felel meg a CR vagy a CRp kritériumainak
Összesített remissziós mutató (OR)	<ul style="list-style-type: none">• (CR-es betegek száma + CRp-s betegek száma) \div Klofarabinnal kezelt, figyelembe vehető betegek száma

A klofarabin biztonságosságát és hatásosságát egy I. fázisú, nyílt címkés, nem összehasonlító, dóziseszkalációs vizsgálatban értékelték, amelyben 25 relapszusos vagy makacs leukaemiában szenvedő gyermekkorú beteg vett részt (17 ALL, 8 AML), akiknél a szokásos kezelési mód nem vált be, illetve akiknél semmilyen más terápia nem állt rendelkezésre. Az adagolás 11,25-nél kezdődött, ezt emelték 15, 30, 40, 52 és 70 mg/m²/nap dózisa intravénás infúzióban öt napon át, 2–6 hetente a toxicitástól és a válaszreakciótól függően. E betegek közül 13-at (9 ALL, 4 AML) kezeltek az 52 mg/m²/nap klofarabin rezsim szerint. A 17 ALL-ben szenvedő betegből négyenél érték el teljes remissziót (24%, CR), egynél részleges remissziót (6%, PR) különféle dózisok mellett. A dózist korlátozó toxicitás a vizsgálatban hyperbilirubinaemiát, emelkedett transzamináz-szinteket és maculopapulás bőrelváltozást jelentett, ami 70 mg/m²/nap adag esetén jelentkezett (2 ALL-ban szenvedő beteg, lásd a 4.9 pontot).

Egy multi-centrumos, II. fázisú, nyílt, nem összehasonlító klofarabin vizsgálatot végeztek a francia-amerikai-brit osztályozás szerint relapszusos vagy refrakter ALL-ben szenvedő, korábban intenzíven kezelt (a kezdeti diagnóziskor ≤ 21 éves) betegeknél az OR (összesített remissziós) mutató meghatározására. Az I. fázisú vizsgálatban meghatározott, 52 mg/m²/nap klofarabin dózis feletti maximális tolerált dózist adták intravénás infúzióban 5 napon át, 2–6 hetente. Az alábbi táblázat az ebben a vizsgálatban született kulcsfontosságú hatásossági eredményeket foglalja össze.

Az ALL-ban szenvedő betegek nem részesülhettek nagyobb terápiás hatású kezelésben, kétszer vagy többször kellett relapszusba és/vagy refrakter stádiumba kerülniük, ami azt jelenti, hogy náluk legalább 2 korábbi kezelési protokollal sem érték remissziót. A kísérletbe történő felvételt megelőzően a 61 betegből 58 (95%) már részesült 2–4 indukciós kezelésben és a 61 betegből 18-nál (30%) már legalább egyszer végeztek hematológiai őssejt-transzplantációt (HSCT). A kezelt betegek (37 fiú, 24 leány) átlagéletkora 12 év volt.

A klofarabin beadása után az alapvonal, mérhető abszolút blaszt számot mutató 33 betegből 31-nél (94%) drámai és gyors csökkenés következett be a perifériás leukémiás sejtekben. Az összesített remissziót (CR + CRp) elérő 12 beteg átlagos túlélési ideje 66,6 hét volt az adatgyűjtés fordulónapján. Az ALL különféle immun-fenotípusaiban mutatkozott válasz, ideértve a pre-B-sejteket és a T-sejteket. Bár a transzplantációs ráta nem volt vizsgálati végpont, a 61 betegből 10 (16%) a klofarabin-kezelés után HSCT-t kapott (3 beteg CR, 2 beteg CRp, 3 beteg PR után, 1 beteg azt követően, hogy az IRRP

sikertelennek minősítette a kezelést, és 1 beteg akkor, amikor az IRRP értékelhetetlennek minősítette). A válasz időtartama nem értékelhető azoknál a betegeknél, akik HSCT-t kaptak.

A relapszusos vagy refrakter ALL-ban szenvedő (az első diagnózis felállításakor ≤ 21 éves), legalább két korábbi kezelési rezsimen átesett beteg kulcsfontosságú vizsgálatának hatásossági eredményei				
Válaszkategória	ITT* betegek (n = 61)	A remisszió időtartamának középértéke (hét) 95% CI	A súlyosbodásig eltelő idő középértéke (hét)** 95% CI	Teljes túlélési idő középértéke (hét) 95% CI
Teljes remisszió (CR + CRp)	12 (20%)	28,6 (9,7 – 58,6)	37,0 (15,4 – 61,9)	66,6 (53,7 – 89,4)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1 – -)	56,1 (13,7 – -)	66,6 (66,6 – 89,4)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 – 35,4)	37,0 (9,1 – 39,4)	53,7 (9,1 – -)
PR	6 (10%)	5,2 (2,3 – -)	8,6 (6,3 – -)	33,0 (18,1 – -)
CR + CRp + PR	18 (30%)	11,7 (6,1 – 47,9)	20,4 (10,6 – 56,1)	66,6 (42,0 – 89,4)
Sikertelen kezelés	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 – 5,1)	7,6 (6,7 – 12,6)
Nem értékelhető	10 (16%)	N/A		
Összes beteg	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 – 6,1)	12,9 (7,9 – 18,1)

*ITT = kezelési szándék [intention-to-treat]
 **Az utolsó utánkövetés időpontjában életben lévő és remisszióban lévő betegek számát az adott időpillanatban részleges információként kezelték az elemzés során.

Klinikai biztonságosság: lásd a 4.8 pontot.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A klofarabin farmakokinetikáját 40 relapszusos és refrakter ALL-ben vagy AML-ben szenvedő 2 és 19 éves életkor közötti betegnél vizsgálták. A betegeket egyetlen I. fázisú (n = 12), vagy két II- fázisú (n=14 / n=14) biztonságossági és hatásossági vizsgálatba sorolták, akik intravénás infúzióban több dózist kaptak (lásd az 5.1 pontot).

Farmakokinetika a relapszusos vagy refrakter ALL-ben vagy AML-ben szenvedő, 2 és 19 éves életkor közötti betegekben a klofarabin többféle dózisának intravénás infúzióval történő beadását követően		
Paraméter	Becklések nem kompartment analízis alapján (n = 14 / n = 14)	Becklések egyéb analízis alapján
Eloszlás::		
Megoszlási térfogat (steady state)	172 l/m ²	
Plazmafehérje-kötés		47,1%
Szérum albumin		27,0%
Elimináció:		
Klofarabin t _{1/2β}	5,2 óra	
Klofarabine-trifoszfát t _{1/2}		> 24 óra
Szisztémás clearance	28,8 l/h/m ²	
Renális clearance	10,8 l/h/m ²	
Vizelettel kiválasztott adag	57%	

A többváltozós elemzés megmutatta, hogy a klofarabin farmakokinetikája súlyfüggő, és bár a fehérvérsejt-szám esetében megállapították, hogy hatással van a klofarabin farmakokinetikájára, ez nem elégséges ahhoz, hogy a beteg fehérvérsejt-száma alapján egyedi dózist állapítsanak meg. A klofarabin 52 mg/m² intravénás infúzióban beadott adagja széles súlytartományban eredményezett egyenértékű expozíciót. A C_{max} azonban fordítottan aránylik a beteg súlyához, és ezért

kisgyermeknekél az infúziós kezelés végén magasabb C_{max} -érték mutatkozik, mint egy tipikus, 40 kg súlyú gyermeknél, a testfelület m^2 -ére vetített ugyanakkora klorofarabin adag esetén. Ennek megfelelően a < 20 kg súlyú gyermekeknekél megfontolandó a hosszabb infúziós idő (lásd a 4.2 pontot).

A klorofarabin renális és nem-renális kiválasztás kombinációjával eliminálódik. Huszonnégy óra elteltével az adag kb. 60%-a választódik ki változatlanul a vizelettel. A klorofarabin clearance sokkal magasabbnak tűnik, mint a glomeruláris filtrációs ráta, ami a filtrációra és a tubularis szekrécióra utal mint a vesében zajló eliminációs mechanizmusra. Miután azonban a klorofarabin kimutatható módon nem a citokróm P450 (CYP) enzimrendszerben metabolizálódik, a nem-renális elimináció útjai jelenleg még ismeretlenek.

Nem figyeltek meg nyilvánvaló farmakokinetikai különbséget az ALL-ban vagy az AML-ben szenvedő, illetve a férfi- és nőbetegeknekél.

Ebben a populációban nem állapították meg összefüggést a klorofarabin vagy a klorofarabin-trifoszfát expozíció, valamint a hatásosság vagy a toxicitás között.

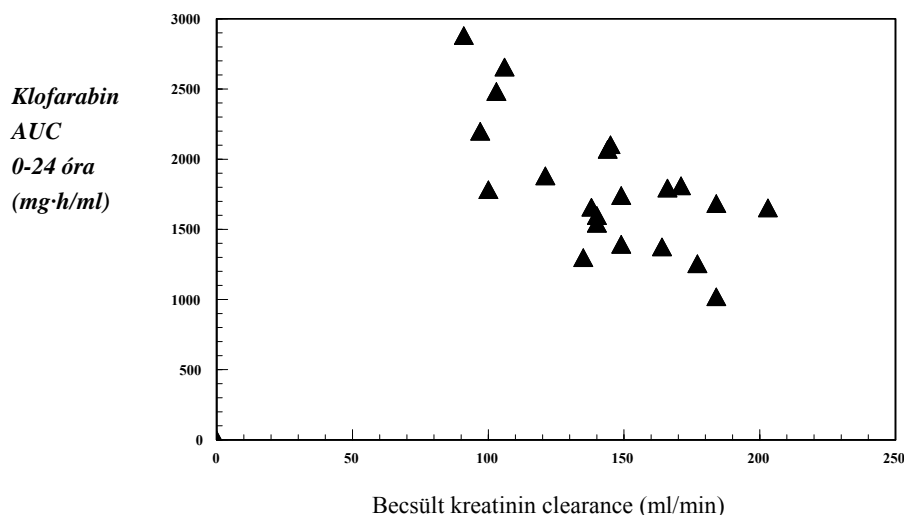
Különleges populációk:

Felnőttek (> 21 év és < 65 év): Jelenleg nem áll rendelkezésre elegendő adat a klorofarabin biztonságosságának és hatásosságának a felnőtt betegekben való megállapítására. A relapszusos vagy refrakter AML-ben szenvedő felnőtteknekél a klorofarabin farmakokinetikája azonban egyetlen 40 mg/m^2 klorofarabin dózis 1 órás intravénás infúzióban való beadását követően összehasonlítható volt a relapszusos vagy refrakter ALL-ban vagy AML-ben szenvedő 2–19 éves betegeknekél fent leírtakkal 52 mg/m^2 klorofarabin 2 órás intravénás infúzióban, 5 napon át való beadását követően.

Idős betegek (≥ 65 év): Jelenleg nem áll rendelkezésre elégséges adat a klorofarabin biztonságosságának és hatásosságának megállapítására idős betegeknekél.

Veseelégtelenségben szenvedő betegek: nincs tapasztalat veseelégtelenségben szenvedő betegekkel (szérum kreatinin: az életkorra vetített normál érték felső határának ≥ 2 -szerese), és a klorofarabin kiválasztása túlnyomórészt a veséken keresztül történik (lásd a 4.3 és 4.4 pontot). Mindez ideig elégtelen adatok állnak rendelkezésre klorofarabin farmakokinetikáját illetően a csökkent a kreatinin-clearance-szel rendelkező betegekről. Mindazonáltal a korlátozott adatok azt jelzik, hogy a klorofarabin felhalmozódhat ezekben a betegekben (lásd a 4.2 és 4.4 pontot).

Beesült kreatinin-clearance a relapszusos vagy refrakter ALL-ban vagy AML-ben szenvedő, 2 és 19 év közötti betegekben a klorofarabin AUC_{0-24} óra (görbe alatti terület) alapértéke szerint (n = 11 / n = 12) a klorofarabin több dózisának intravénás infúzióban történt beadását követően (Kreatinin-clearance beeslése a Schwartz-képlet alkalmazásával)



Májelégtelességben szenvedő betegek: nincs tapasztalat májelégtelességben szenvedő betegekkel (szérum bilirubin: a normál érték felső határának több mint másfélszeres, az AST- és ALT-aktivitás a normál érték felső határának több mint ötszöröse), és a mája toxicitás szempontjából potenciális célszerv (lásd a 4.3 és 4.4 pontot).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

A klofarabinnal egereken, patkányokon és kutyákon végzett toxikológiai vizsgálatok rámutattak, hogy a toxicitás fő célszervei a gyorsan növekvő szövetek.

Patkányokban a cardiomyopathiának megfelelő szívre gyakorolt hatást figyelték meg, melyek hozzájárultak az ismételt kezelési ciklusok után a szív megállás jeleihez. E toxicitások előfordulási gyakorisága egyaránt függött a klofarabin beadott dózistól és a kezelés időtartamától. Ezekről a klinikai expozíciónál kb. 7–13-szor, illetve 16–35-szor magasabb expozíciós szinteknél (C_{max}) számoltak be (3 vagy több adagolási ciklus, illetve egy vagy több adagolási ciklus után). Az alacsonyabb dózisoknál látott minimális hatások tehát azt sugallják, hogy a szívet érintő toxicitásnak van egy küszöbértéke, és a nemlineáris plazma farmakokinetika a patkányoknál szerepet játszhat a megfigyelt hatásokban. Az emberek esetében a potenciális kockázat nem ismert.

Patkányoknál a klinikai görbe alatti területnél (AUC) 3–5-ször magasabb expozíciós szinteknél a klofarabin 6 adagolási ciklusa után glomerulonephropathiaról számoltak be. Ezt a glomerulus bazális membrán kismértékű megvastagodása jellemezte, csak enyhe tubuláris károsodással járt és nem kötődött a plazma kémiai változásaihoz.

A klofarabin krónikus alkalmazását követően patkányokban hepatikus hatásokat figyelték meg. Ezek valószínűleg degeneratív és regeneratív változások egymásra vetülését jelentik a kezelési ciklusok eredményeként, és nem kötődtek a plazma kémiai változásaihoz. Magas dózisok akut alkalmazását követően kutyákban figyelték meg a hepatikus hatások histológiai bizonyítékát, de ezeket sem kísérték a plazma kémiai változásai.

Egerekben, patkányokban és kutyákban dózisfüggő toxicitást figyelték meg hím reproduktív szervekben. E hatások között szerepelt patkányokban a herecsatornácskák epitheliumának kétoldali degenerációja a spermátidok visszamaradásával és a kötőszöveti sejtek atrófiája hatalmas expozíciós szinteknél (150 mg/m²/day) és kutyákban a mellékhere sejt degenerációja és a herecsatornácskák epitheliumának degenerációja klinikailag releváns expozíciós szinteknél ($\geq 7,5$ mg/m²/nap klofarabin).

Késleltetett petefészek atrófia vagy degeneráció és a méhnyálkahártya apoptózisa volt megfigyelhető nőtény egerekben a klofarabin egyetlen alkalmazott, 225 mg/m²/nap dózisa mellett.

A klofarabin teratogén volt patkányokban és nyulakban. Patkányokban a klinikai expozíciós szint (54 mg/m²/nap) 2–3-szorosát eredményező, nyulakban 12 mg/m²/nap klofarabin dózis mellett az implantáció utáni elhullás növekedéséről, csökkent embrionális súlyról és csökkent alomnagyságról számoltak be, a fejlődési rendellenességek megnövekedése (bruttó külső, lágy szövetes) és a csontrendszer elváltozásai mellett (ideértve a késleltetett csontképződést). (Nyulak esetében nincsenek expozíciós adatok.) A fejlődést érintő toxicitás küszöbértéke patkányok esetén 6 mg/m²/nap, nyulak esetén 1,2 mg/m²/nap. Patkányoknál az a szint, amely mellett anyai toxicitás még nem volt megfigyelhető 18 mg/m²/nap volt, míg nyulaknál ez a szint meghaladta a 12 mg/m²/nap értéket. Termékenységi vizsgálatokat nem végeztek.

A genotoxicitás-vizsgálatok azt mutatták, hogy a klofarabin a bakteriális fordított mutációs vizsgálatban nem volt mutagén, de klasztogén hatásokat váltott ki a nem-aktivált kromoszóma aberrációs vizsgálatban a CHO-sejtekben (kínai aranyhórcsög petefészeksejtek) és az *in vivo* patkány mikronukleusz vizsgálatban.

Karcinogenitási vizsgálatokat nem végeztek.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Nátrium-klorid
Injekcióhoz való víz

6.2 Inkompatibilitások

Ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év

A felhígított, steril koncentrátum kémiaiilag és fizikailag 2–8°C-on és szobahőmérsékleten 3 napig marad stabil. Mikrobiológiai szempontból azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználásig eltelő tárolási időért és a felhasználást megelőző feltételekért a felhasználó felel, ami 2-8°C-on 24 óránál általában nem lehet hosszabb, kivéve, ha a hígítás ellenőrzött és validált, aszeptikus feltételek mellett történt.

6.4 Különleges tárolási előírások

Nem fagyasztható!

A hígított gyógyszerre vonatkozó tárolási előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

20 ml-es, I. típusú injekciós üveg brómbutil gumidugóval, lepattintható polipropilén lappal és alumínium kupakkal. A dobozba csomagolt injekciós üvegek 20 ml steril koncentrátumot tartalmaznak. Minden egyes doboz 3, 4, 10 vagy 20 injekciós üveget tartalmaz.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

Az Evoltra 1 mg/ml koncentrációjú oldatos infúzióhoz készítményt felhasználás előtt fel kell hígítani. Steril 0,2 mikrométeres fecskendőszűrőn át kell szűrni, majd 9 mg/ml (0,9%) koncentrációjú intravénás nátrium-klorid infúziós oldattal – a táblázatban megadott példákhoz megfelelően – a teljes térfogatra fel kell hígítani. A végleges hígítási térfogat azonban változhat a beteg klinikai állapotától és a kezelőorvos döntésétől függően. (Amennyiben a 0,2 mikrométeres fecskendőszűrő alkalmazása nem lehetséges, a steril koncentrátumot egy 5 mikrométeres szűrőn először át kell szűrni, hígítani, majd egy 0,22 mikrométeres szerelékbe illesztett szűrőn keresztül kell beadni.)

Javasolt hígítási ütemezés a klofarabin javallott 52 mg/m ² /nap dózisa alapján		
Testfelület nagysága (m ²)	Steril koncentrátum (ml)*	Teljes hígított térfogat
≤ 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

*A koncentrátum minden egyes millilitere 1 mg klofarabint tartalmaz. Minden 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz. Ezért a ≤ 0,38 m² testfelületű betegek esetén egy injekciós üveg tartalmának csak egy része szükséges a klofarabin ajánlott napi dózisának az előállításához. Azoknál a betegeknél azonban, akiknek a testfelülete > 0,38 m², 1–7 injekciós üveg tartalma szükséges a klofarabin ajánlott napi dózisának az előállításához.

A felhígított steril koncentrátumnak tiszta, színtelen oldatnak kell lennie. Az alkalmazás előtt szemrevételezéssel meg kell állapítani, hogy láthatók-e szilárd szemcsék vagy elszíneződés.

Kizárólag egyszeri használatra. A fel nem használt gyógyszert meg kell semmisíteni.

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

Be kell tartani a daganatellenes szerek megfelelő kezelésére vonatkozó eljárásokat. A citotoxikus gyógyszereket óvatosan kell kezelni.

Az Evoltra előkészítése során ajánlatos eldobható kesztyűt és védőruházatot használni. Amennyiben a készítmény szembe, bőrre vagy a nyálkahártyára kerül, azonnal bő vízzel le kell öblíteni.

Terhes nők nem foghatják a kezükbe az Evoltrát.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Bioenvision Limited
Basset House
5 Southwell Park Road
Camberley
GU15 3PU
Nagy-Britannia

Tel: +44 (0)1276 25600
E-mail: info@bioenvision.com

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/001 3 injekciós üveg
EU/0/00/000/002 4 injekciós üveg
EU/0/00/000/003 10 injekciós üveg
EU/0/00/000/004 20 injekciós üveg

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

2006. május 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJA(I)**
- B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI**

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÁSI ENGEDÉLY JOGOSULTJAI

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó(k) neve és címe

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Nagy-Britannia

Pharmachemie B.V (PCH)
Swensweg 5
Haarlem
Hollandia

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT FELTÉTELEK

- **A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁRA NÉZVE KÖTELEZŐ FORGALMAZÁSI ÉS RENDELHETŐSÉGI FELTÉTELEK ILLETVE KORLÁTOZÁSOK**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2)

- **FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK, TEKINTETTEL A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÁSOS HASZNÁLATÁRA**

Nem értelmezhető.

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK SPECIÁLIS KÖTELEZETTSÉGEI

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (Marketing Authorisation Holder, MAH) elvégzi a következő vizsgálatokat a megadott időkereten belül, amelyeknek az eredményei az előny-kockázat arány elemzés évenkénti újbóli értékelésének alapját fogják képezni.

Klinikai tárgykörben

1. A MAH vállalta, hogy a BIOV-111 vizsgálattal kapcsolatban záró vizsgálati jelentést nyújt be. Határidő: 2007. december.
2. A MAH vállalata, hogy minden folyamatban lévő és tervezett klinikai vizsgálatban figyelemmel kíséri és beszámol a toxicitásról. A forgalomba hozatali engedély jogosultja a szokásos PSUR-ütemezés szerint időszakos biztonsági jelentéseket nyújt be. Határidő: szokásos PSUR-ütemezés.
3. A MAH vállalta, hogy a kockázatkezelési tervben részletezettek szerint felállít egy önkéntes rendszert a nemkívánatos események nyilvántartására. A nyilvántartás célja, hogy a gyógyszert rendelő, a rendszerben önkéntesen résztvevő orvosoktól releváns információt gyűjtsön a betegek és a betegség jellemzőiről és az összes regisztrált beteg kezeléséről (az egyidejűleg alkalmazott

gyógyszereket is ideértve), valamint bármilyen komoly (különösen váratlan), a kezelés során jelentkező, esetleg a gyógyszerrel kapcsolatos eseményekről; bármilyen, a vesét, a májat vagy a szívet érintő, CTC (általános toxicitás kritériumok) szerinti 3. vagy magasabb fokozatú eseményről; valamennyi, esetleg a gyógyszerrel kapcsolatos halálesetről; minden olyan esetről, amikor tumor lysis szindrómára, SIRS-re (szisztémás gyulladásos válasz szindróma), vagy progresszív endothelkárosodásra (capillary leak) gyanakodnak; minden olyan esetről, amikor gyógyszerkölcsonhatásra gyanakodnak; minden olyan 3. vagy magasabb fokozatú, esetleg a gyógyszerrel kapcsolatos eseményről, ami 3 vagy több alkalmazási ciklus után fordul elő; és a klofarabin-kezelésben részesülő betegeknél vénaokklúziós betegség (VOD) gyanújáról. Határidő: az adatbázisból a szokásos PSUR-ütemezés szerint készítene elemzéseket.

4. A MAH vállalta a hematológiai őssejt-átültetés (HSCT) után a vénaokklúziós betegség (VOD) figyelemmel kísérését. Határidő: szokásos PSUR-ütemezés.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

3, 4, 10 VAGY 20 INJEKCIÓS ÜVEGET TARTALMAZÓ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz
klofarabin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

Egy 20 ml-es injekciós üveg 20 mg klofarabint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Nátrium-klorid és injekcióhoz való víz.

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Koncentrátum oldatos infúzióhoz

3 db injekciós üveg (20 ml)
4 db injekciós üveg (20 ml)
10 db injekciós üveg (20 ml)
20 db injekciós üveg (20 ml)

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Intravénás alkalmazás.

Használat előtt hígítandó.
Kizárólag egyszeri használatra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Bármilyen fel nem használt készítmény, illetve hulladékanyag megsemmisítését a helyi előírások szerint kell végrehajtani.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Bioenvision Limited
Basset House
5 Southwell Park Road
Camberley
GU15 3PU
Nagy-Britannia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/0/00/000/001 3 injekciós üveg
EU/0/00/000/002 4 injekciós üveg
EU/0/00/000/003 10 injekciós üveg
EU/0/00/000/004 20 injekciós üveg

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

20 ML INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Evoltra 1 mg/ml steril koncentrátum
klofarabin
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP:

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot:

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

20 ml

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

BETEGTÁJÉKOZTATÓ: INFORMÁCIÓK A FELHASZNÁLÓ SZÁMÁRA

Evoltra 1 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz klofarabin

Mielőtt elkezdené alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon orvosához.
- Ezt a gyógyszert az orvos Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegtájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Evoltra és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Evoltra alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni az Evoltrát?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Evoltrát tárolni?
6. További információk

1. MILYEN TÍPUSÚ GYÓGYSZER AZ EVOLTRA ÉS MILYEN BETEGSÉGEK ESETÉN ALKALMAZHATÓ?

Az Evoltrát olyan fiatal, *akut limfoblasztos leukémiában* (ALL) szenvedő betegek kezelésére használják, akiknél a korábbi kezelések egyáltalán nem vagy egy idő után már nem hoztak javulást. Az akut limfoblasztos leukémiát egy bizonyos fajta fehérvérsejt kóros növekedése okozza. A klofarabin az ún. *citotoxikus* gyógyszerek családjába tartozó készítmény. Úgy hat, hogy gátolja ezeknek a kóros fehérvérsejteknek a növekedését, és végső soron elpusztítja azokat. A legjobban a gyorsan osztódó sejtek ellen hat, mint amilyenek a rákos sejtek is.

2. TUDNIVALÓK AZ EVOLTRA ALKALMAZÁSA ELŐTT

Ne alkalmazza az Evoltrát:

- **ha allergiás** (túlérzékeny) a klofarabinra vagy az Evoltra bármelyik egyéb összetevőjére;
- **ha szoptat** (olvassa el alább a „Terhesség és szoptatás” c. részt);
- **ha súlyos vese- vagy májproblémái vannak.**

Tájékoztassa orvosát, ha a fenti feltételek bármelyike fennáll Önnél. Ha az Ön gyermekét Evoltrával kezelik, **tájékoztassa az orvost, ha a fentiek bármelyike fennáll gyermekénél.**

Az Evoltra fokozott elővigyázatossággal alkalmazható:

- **ha a gyógyszer korábbi alkalmazása során Önnél súlyos reakció jelentkezett;**
- **ha vesebetegségben szenved,** vagy szenvedett;
- **ha májbetegségben szenved,** vagy szenvedett;
- **ha szívbetegségben szenved,** vagy szenvedett.

Tájékoztassa orvosát, ha a fentiek bármelyike fennáll Önnél. Lehet, hogy az Evoltra nem megfelelő az Ön számára.

Azonnal tájékoztassa orvosát vagy ápolóját, ha a következők bármelyikét tapasztalja, mert lehet, hogy le kell állítani a kezelést:

- hőemelkedése van vagy lázas – mivel a klofarabin csökkenti a csontvelőben képződő vörsejtek számát, esetleg könnyebben kaphat el fertőzéseket;
- légzési nehézsége, szapora légzése vagy légszomja van;
- szívritmusa megváltozik;
- szédül (lebegés-érzése van) vagy ájulás környékezi – ez az alacsony vérnyomás tünete lehet;
- hányingere vagy hasmenése (laza széklete) van;
- vizelete a szokásosnál sötétebb – fontos, hogy a kiszáradás megelőzése érdekében sok vizet igyon.

Ha az Ön gyermekét Evoltrával kezelik, **tájékoztassa az orvost, ha a fentiek bármelyike fennáll gyermekénél.**

Az Evoltrával folytatott kezelés során orvosa rendszeresen vérvizsgálatot és egyéb vizsgálatokat végeztet állapotja figyelemmel kísérése érdekében. Ez a gyógyszer – hatásmódja miatt – hatással van az Ön vérére és egyéb szerveire.

Beszéljen orvosával a fogamzásgátlásról. A fiatal férfiaknak és nőknek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és után. Lásd később a „Terhesség és szoptatás” c. részt. Az Evoltra károsíthatja mind a férfi, mind a női nemi szerveket. Kérje orvosát, ismertesse Önnel, hogy mit lehet tenni az Ön védelmében, vagy hogy családot alapíthasson.

A kezelés ideje alatt szedett egyéb gyógyszerek

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi gyógyszerek közül bármelyiket jelenleg szedi vagy nemrégiben szedte:

- szívbetegségre szedett gyógyszer;
- vérnyomás kezelésére szedett gyógyszer;
- olyan gyógyszer, amely a májára vagy veséire hat;
- bármilyen egyéb gyógyszer, beleértve a recept nélkül vásároltakat is.

Terhesség és szoptatás

Terhesség alatt a klofarabint tilos alkalmazni.

Fogamzóképes nők: Önnek hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmaznia a klofarabinnal folytatott kezelés alatt és után. A klofarabin ártalmas lehet a még meg nem született gyermek számára, ha azt terhes nőknél alkalmazzák. Ha Ön terhes, vagy a klofarabinnal folytatott kezelés alatt esik teherbe, **azonnal forduljon orvoshoz.**

A férfiaknak is hatásos fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk, ameddig ők vagy partnerük klofarabin-kezelést kapnak.

Ha Ön szoptat, a kezelés megkezdése előtt abba kell hagynia a szoptatást és sem a kezelés alatt, sem az után nem szoptathat.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és gépek üzemeltetéséhez szükséges képességekre

A kezelés ideje alatt ne vezessen gépjárművet, és ne üzemeltessen gépeket, ha szédül, lebegés-érzése van vagy ájulás környékezi.

Az Evoltra sót tartalmaz

Egy injekciós üveg 180 mg nátrium-kloridot tartalmaz. Ez 3,08 mmol (vagy 70,77 mg) nátriumnak felel meg. Ha Önnek nátriumszegény diétát kell tartania, ezt vegye figyelembe.

3. HOGYAN KELL ALKALMAZNI AZ EVOLTRÁT?

Az Evoltra-kezelést a leukémia kezelésében tapasztalatot szerzett szakorvos írta elő Önnek.

Orvosa fogja kiszámolni az Ön számára megfelelő adagot az Ön testmagassága, testtömege és egészségi állapota alapján. Mielőtt beadnák Önnek az Evoltrát, nátrium-klorid oldattal (só és víz) hígítják. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha nátriumszegény diétát kell tartania, mivel ez befolyásolja, hogy hogyan adják be önnek a gyógyszert.

Kezelőorvosa öt napon át minden nap beadja Önnek az Evoltrát. A gyógyszert infúzióban kapja, amit egy hosszú vékony csövön keresztül vezetnek a vénájába, vagy egy ún. „port-a-cath” eszközbe, ha ilyet beültettek Önnek; az infúziót 2 óra alatt fogják beadni. Ha Ön (vagy gyermeke) 20 kg-nál könnyebb, az infúzió ideje hosszabb lehet.

Kezelőorvosa figyelemmel kíséri egészségi állapotát és módosíthat a dózison, attól függően, hogy hogyan reagál a kezelésre. Fontos, hogy a kiszáradás elkerülése érdekében sok folyadékot igyon.

Ha az előírtnál több Evoltrát alkalmazott

Ha úgy gondolja, hogy túl sok gyógyszert kapott, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha elfelejtette alkalmazni az Evoltrát

Kezelőorvosa közli Önnel, hogy mikor kell Önnél alkalmazni ezt a gyógyszert. Ha úgy gondolja, hogy egy dózis kimaradt, azonnal tájékoztassa kezelőorvosát.

Ha bármilyen további kérdése van a készítmény alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg orvosát.

4. LEHETSÉGES MELLÉKHATÁSOK

Mint minden gyógyszer, így az Evoltra is okozhat mellékhatásokat.

Nagyon gyakori mellékhatások

Ezek valószínűleg 10-ből egynél több beteget érintenek:

- szorongás, fejfájás, láz, fáradtság;
- hányinger és hányás, hasmenés (laza széklet);
- kipirulás, viszketés és bőrgyulladás, a nyálkahártyák gyulladása, például a szájban vagy más területeken;
- a szokásosnál több fertőzést kaphat el, mivel az Evoltra csökkentheti a testében keringő vér bizonyos sejtjeinek a számát.

Egyéb gyakori mellékhatások

Ezek valószínűleg 100-ból egynél több beteget érintenek:

- a vért érintő fertőzések, tüdőgyulladás, övsömör, az implantátum fertőzései, a száj fertőzései, például szájpenész, herpesz;
- a vér kémiai összetételének és a fehérvérsejtek számának változása;
- allergiás reakciók;
- szomjúságérzet és a szokásosnál sötétebb vagy kevesebb vizelet ürítése, csökkent étvágy vagy étvágytalanság, fogyás;
- izgatottság, ingerlékenység, nyugtalanság;
- zsibbadtság vagy gyengeség a végtagokban, a bőr bizsergő érzése, álmoság, szédülés, remegés;
- hallási problémák;
- folyadék felgyülemelése a szív körül, szapora szívverés;
- alacsony vérnyomás, súlyos véraláfutás okozta vérrög;
- a kis erek szivárgása, szapora légzés, orrvérzések, légzési nehézségek, légszomj, köhögés;
- vérhányás, gyomorfájdalom, végbélfájdalom;
- vérzés a szájüregben, fogínyvérzés, szájfekélyek, szájnyálkahártya-gyulladás;

- a bőr és szem sárgulása (más néven sárgaság), vagy egyéb májrendellenességek;
- bőrkiütés, ami olykor viszketget is, vörös, fájdalmas vagy hámló bőr, akár a tenyéren és a talpon is, vagy kis pirosas vagy lilás foltok a bőr alatt,
- véraláfutások, hajhullás, a bőr elszíneződése, fokozott izzadás, száraz bőr vagy egyéb bőrproblémák;
- fájdalom a mellkas falában vagy a csontokban, nyak- vagy hátfájás, végtag-, izom- vagy ízületi fájdalom;
- véres vizelet;
- szervek működési elégtelensége, fájdalom, fokozott izomfeszülés, vízvisszatartás és bizonyos testrészek duzzanata, beleértve a karokat és a lábakat, a szellemi állapot változásai, forróságérzet, rendellenes érzés;
- a klofarabin befolyásolhatja a vérben lévő egyes anyagok szintjét. Az orvos rendszeres vérvizsgálatot végeztet, hogy ellenőrizze, szervezete megfelelően működik-e.

Beszéljen orvosával, ha e mellékhatások bármelyike aggasztja Önt, vagy ha bármit nem ért.

Ha bármely mellékhatás súlyossá válik, vagy ha a betegájékoztatóban felsorolt mellékhatásokon kívül egyéb tünetet észlel, kérjük, értesítse orvosát.

5. HOGYAN KELL AZ EVOLTRÁT TÁROLNI?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza az Evoltrát. A lejárati idő a megadott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Nem fagyasztható! A feloldást és a hígítást követően az Evoltrát vagy azonnal, vagy hűtőszekrényben (2-8°C között) történő tárolást követően 24 órán belül fel kell használni.

A fel nem használt gyógyszert az orvosnak kell megsemmisítenie.

6. TOVÁBBI INFORMÁCIÓK

Mit tartalmaz az Evoltra

A készítmény hatóanyaga a klofarabin. A koncentrátum milliliterenként 1 mg klofarabint tartalmaz. **Egyéb összetevői** a nátrium-klorid és az injekciós víz.

Milyen a készítmény külleme és mit tartalmaz a csomagolás

Az Evoltra egy koncentrátum (steril koncentrátum), melyből oldatos infúzió készíthető. A tiszta, csaknem színtelen oldatot a felhasználás előtt készítik el és hígítják. A készítmény 20 ml-es injekciós üvegekben áll rendelkezésre. A dobozba csomagolt injekciós üveg 20 ml klofarabint tartalmaz. Minden egyes dobozban 3, 4, 10 vagy 20 injekciós üveg van, de nem feltétlenül mindegyik kiszereelés kerül kereskedelmi forgalomba.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

Bioenvision Limited
Basset House
5 Southwell Park Road
Camberley
GU15 3PU
Nagy-Britannia

Tel: +44 (0)1276 25600
E-mail: info@bioenvision.com

Gyártó:

Penn Pharmaceutical Services Limited
Tafarnaubach Industrial Estate
Tredegar
Gwent
NP22 3AA
Nagy-Britannia

Pharmachemie B.V (PCH)
Swensweg 5
Haarlem
Hollandia

A betegtájékoztató engedélyezésének dátuma

Ez a gyógyszer ún. „ideiglenes forgalomba hozatali engedéllyel” rendelkezik. Ez azt jelenti, hogy a gyógyszer alkalmazására vonatkozóan – a betegség ritka előfordulása miatt – nem áll rendelkezésre teljes körű információ. Az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információt, és szükség esetén módosítja az alkalmazási előírást.

A gyógyszerről részletes információ, illetve ritka betegségekről és azok kezeléséről szóló honlapok címei az Európai Gyógyszerügynökség (EMA) internetes honlapján (<http://www.emea.europa.eu/>) találhatóak.