

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clofarabine Avansor 1 mg/ml infuusiokonsentraatti liuosta varten

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml konsentraattia sisältää 1 mg klofarabiinia.

Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi injektiopullo tätä lääkevalmistetta sisältää 71 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti liuosta varten.

Kirkas, väritön, käytännössä partikkeliton, liuos jonka pH on 4,5–7,5 ja osmolariteetti 270–310 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin lymfoblastisen leukemian (ALL) hoito lapsipotilailla, joiden sairaus on relapsoitunut tai hoitoresistentti vähintään kahden aikaisemman hoitojakson jälkeen ja kun millään hoitomuodolla ei odoteta päästävän kestävään pysyvään vasteeseen. Valmisteen turvallisuutta ja tehoa on tutkittu potilailla, jotka olivat ≤ 21 -vuotiaita alkudiagnoosin aikaan (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Hoidon aloittavan ja sitä valvovan lääkärin tulee olla perehtynyt akuuttia leukemiaa sairastavien potilaiden hoitoon.

Annostus

Aikuispopulaatio (myös iäkkäät potilaat)

Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta aikuisilla potilailla ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 5.2).

Pediatrinen populaatio

Lapset ja nuoret (≥ 1 -vuotiaat)

Suositusannos monoterapiassa on 52 mg/m² /ihon pinta-alaa, ja se annetaan laskimoinfuusiona 2 tunnin aikana 5 peräkkäisenä päivänä. Ihon pinta-ala on laskettava potilaan pituuden ja painon perusteella ennen kunkin hoitojakson alkua. Hoitojaksot toistetaan 2–6 viikon välein (laskettuna edellisen jakson aloituspäivästä) normaalin hematopoeesin toivuttua (ts. neutrofiilien absoluuttinen määrä (ANC) $\geq 0,75 \times 10^9$ /l) ja elintoimintojen palaututtua alkuarvoihin. Annoksen pienentäminen 25 %:lla voi olla tarpeen potilailla, joilla ilmenee merkittäviä haittavaikutuksia (ks. jäljempänä). Yli 3 hoitojaksoa saaneista potilaista on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.4).

Useimmat klofarabiinihoitoon reagoivat potilaat reagoivat 1 tai 2 hoitokerran jälkeen (ks. kohta 5.1).

Tämän takia hoitavan lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisen edut ja haitat potilailla, joilla ei ilmene hematologista ja/tai kliinistä paranemista 2 hoitojakson jälkeen (ks. kohta 4.4).

Lapset, paino < 20 kg

> 2 tunnin infuusioaikaa voidaan harkita pelon ja ärsyyntyvyyden oireiden vähentämiseksi ja kohtuuttoman suurien klofarabiinipitoisuuksien välttämiseksi (ks. kohta 5.2).

Lapset, < 1-vuotiaat

Klofarabiinin farmakokinetiikasta, turvallisuudesta ja tehosta imeväisikäisillä lapsilla ei ole tutkimustietoa. Siksi (< 1-vuotiaiden) potilaiden hoidossa käytettävää turvallista ja tehokasta annostussuosituksia ei ole vielä voitu antaa.

Annoksen pienentäminen potilailla, joilla ilmenee vereen kohdistuvia haittavaikutuksia

Jos ANC ei palaudu 6 viikon kuluessa hoitojakson aloittamisesta, on otettava luumyelinaspiraatti tai biopsianäyte mahdollisen hoitoresistenssin toteamiseksi. Jos leukemian ei todeta olevan itsepintaista, on suositeltavaa, että seuraavan jakson annosta pienennetään 25 %:lla edellisestä annoksesta, kun ANC on palautunut arvoon $\geq 0,75 \times 10^9$ /l. Jos potilaan ANC on $< 0,5 \times 10^9$ /l yli 4 viikkoa viimeisen hoitojakson alusta, on suositeltavaa pienentää seuraavan jakson annosta 25 %:lla.

Annoksen pienentäminen potilailla, joilla ilmenee muita kuin vereen kohdistuvia haittavaikutuksia

Infektiot

Jos potilaalla ilmenee kliinisesti merkittävä infektio, klofarabiinia ei mahdollisesti pidä antaa, ennen kuin infektio on kliinisesti hallinnassa. Tällöin hoito voidaan aloittaa uudelleen täydellä annoksella. Jos ilmenee uudelleen kliinisesti tärkeä infektio, klofarabiinia ei pidä antaa, ennen kuin infektio on kliinisesti hallinnassa, ja hoito voidaan aloittaa uudelleen 25 % pienemmällä annoksella.

Muut kuin infektiot

Jos potilaalla ilmenee yksi tai usea haittavaikutus (US National Cancer Institute (NCI) -laitoksen yleiset toksisuusstandardit - (CTC) 3. asteen haittavaikutukset lukuun ottamatta pahoinvointia ja oksentelua), hoitoa on lykättävä, kunnes haittavaikutukset häviävät ja potilaan tila paranee alkutilanteeseen tai tilanteeseen, jossa haittavaikutukset eivät enää ole vakavia ja klofarabiinihoidon jatkamisen mahdolliset edut ovat tärkeämpiä kuin riskit. Tällöin on suositeltavaa pienentää klofarabiinin annosta 25 %:lla.

Jos potilaalla ilmenee sama vaikea haittavaikutus toistamiseen, hoitoa on lykättävä, kunnes potilaan tila paranee alkutilanteeseen tai tilanteeseen, jossa haittavaikutus ei enää ole vakava ja klofarabiinihoidon jatkamisen mahdolliset edut ovat tärkeämpiä kuin riskit. On suositeltavaa pienentää klofarabiinin annosta vielä 25 %:lla.

Jos potilaalla ilmenee sama vaikea haittavaikutus kolmannen kerran eikä se häviä 14 päivän kuluessa (ks. edellä mainittuja poikkeuksia), tai hengenvaarallinen tai vammauttava toksisuus (US NCI CTC 4. asteen haittavaikutus), klofarabiinihoito on lopetettava (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Saataavilla olevat niukat tutkimustiedot osoittavat, että klofarabiinia saattaa kertyä potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt (ks. kohdat 4.4 ja 5.2). Klofarabiinia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), ja sitä on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Jos potilaalla on keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30–<60 ml/min), annosta on pienennettävä 50 % (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoimintapotilaat

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini $>1,5 \times \text{ULN}$ (normaalin yläraja) + ASAT ja ALAT $5 \times \text{ULN}$) ei ole kokemusta. Maksa on herkkä lääkkeen haittavaikutuksille. Klofarabiinia ei saa siksi antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3), ja sitä on annettava varoen potilaille, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.4).

Antotapa

Suositusannos annetaan laskimoinfuusiona, vaikka lääkettä onkin annettu myös keskuslaskimokatetrilla kliinisissä tutkimuksissa. Klofarabiinia ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai

antaa samanaikaisesti niiden kanssa samalla laskimoletkulla (ks. kohta 6.2). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen suodattamisesta ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Lääkkeen käyttö potilailla, joilla on vaikea munuaisten tai maksan vajaatoiminta.

Imettäminen (ks. kohta 4.6).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Klofarabiini on voimakas antineoplastinen lääke, joka saattaa aiheuttaa huomattavia hematologisia ja muita kuin hematologisia haittavaikutuksia (ks. kohta 4.8).

Klofarabiinia saavilla potilailla on seurattava huolellisesti seuraavia parametrejä:

- Täydellinen verenkuva ja trombosyyttiarvot on määritettävä säännöllisesti, useammin potilailla, joilla ilmenee sytopeniaa.
- Munuaisten ja maksan toiminta ennen hoitoa, hoidon aikana ja hoidon jälkeen. Klofarabiinin anto on lopetettava välittömästi, jos kreatiiniini-, maksaentsyymi- ja/tai bilirubiiniarvot nousevat huomattavasti.
- Hengityksen tila, verenpaine, nestetasapaino ja potilaan paino koko klofarabiinihoidon ajan ja välittömästi 5 päivää sen jälkeen.

Luuydinsuppressiota on odotettavissa. Se on yleensä ohimenevää ja sen aste riippuu ilmeisesti annoksesta. Klofarabiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu vaikeaa luuytimen lamautumista, mukaan lukien neutropeniaa, anemiaa ja trombosytopeniaa. Mahdollisesti kuolemaan johtavia verenvuotoja, kuten aivojen, ruuansulatuskanavan ja keuhkojen verenvuotoja on raportoitu. Suurin osa näistä tapauksista liittyi trombosytopeniaan (ks. kohta 4.8).

Lisäksi useimmilla kliinisiin lääketutkimuksiin osallistuneilla potilailla oli hematologisen järjestelmän toiminnanvajausta merkinä leukemiasairaudesta. Potilaiden riski sairastua vaikeisiin opportunistisiin infektioihin, kuten vakavaan sepsikseen, on suurentunut, ja tähän liittyy suurentunut kuoleman vaara. Tämä johtuu sekä itse sairauden aiheuttamasta immuunivajavuudesta että klofarabiinin mahdollisesti aiheuttamasta pitkään kestävästä neutropeniavaiheesta. Potilaita on seurattava infektioiden oireiden ja löydösten varalta ja hoitoon on ryhdyttävä viivytyksettä.

Klofarabiinihoitoa saavilla potilailla on raportoitu enterokoliittia, mukaan lukien neutropeenista koliittia, umpisuolitulehdusta ja *C. difficile*n aiheuttamaa koliittia. Koliittia on ilmaantunut eniten 30 vuorokauden aikana hoidon päättymisestä yhdistelmäkemoterapiaan liittyen. Enterokoliitti saattaa johtaa nekroosiin, perforaatioon tai verenmyrkytyskomplikaatioihin ja siihen voi liittyä kuolemantapauksia (ks. kohta 4.8). Potilaita on tarkkailtava enterokoliitin merkkien ja oireiden varalta. Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Klofarabiinin anto on lopetettava, jos ilmenee ekfoliatiivista tai suurirakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Klofarabiinin anto vähentää nopeasti ääreisveren leukemiasolujen määrää. Klofarabiinia saavia potilaita on tutkittava ja seurattava siltä varalta, että heillä voi ilmetä tuumorilyysioireyhtymän ja sytokiinin vapautumisen oireita (esim. takypneaa, takykardiaa, hypotensiota, keuhkoedeemaa), jotka voisivat johtaa yleiseen tulehdusreaktioon (SIRS), hiussuonivuoto-oireyhtymään ja/tai elintoimintahäiriöön (ks. kohta 4.8).

- Jos hyperurikemiaa on odotettavissa (tuumorilyysisyndrooman vuoksi), on harkittava ehkäisevästi allopurinolin antamista potilaalle.
- Potilaiden tulee saada laskimonsisäistä nesteytystä koko 5 päivän klofarabiinihoitajakson ajan tuumorilyysin ja muiden haittojen vähentämiseksi.
- Steroidiprofylaksia (esim. 100 mg/m² hydrokortisonia päivinä 1–3) saattaa ehkäistä SIRS- tai hiussuonivuoto-oireyhtymän oireita.

Klofarabiinin anto on lopetettava välittömästi, jos potilaalla ilmenee SIRS-oireyhtymän, hiussuonivuoto-oireyhtymän tai vaikean elintoimintahäiriön varhaisoireita ja on ryhdyttävä tarvittaviin elintoimintojen tukitoimenpiteisiin. Klofarabiinihoito on lopetettava myös, jos potilaalle ilmaantuu hypotensio mistä tahansa syystä 5 hoitopäivän aikana. Klofarabiinihoidon jatkamista voidaan harkita, tavallisesti pienemmällä annoksella, kun potilaan tila on vakaantunut ja elintoiminnot palautuneet alkutilanteeseen.

Useimmat klofarabiinihoitoon reagoivat potilaat reagoivat 1 tai 2 hoitokerran jälkeen (ks. kohta 5.1). Tämän takia hoitavan lääkärin on arvioitava hoidon jatkamisen edut ja haitat potilailla, joilla ei ilmene hematologista ja/tai kliinistä paranemista 2 hoitojakson jälkeen.

Sydäntautipotilaita sekä verenpaineeseen ja sydämen toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä käyttäviä potilaita on seurattava huolellisesti klofarabiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Pediatristen munuaisten vajaatoimintapotilaiden (kliinisissä tutkimuksissa seerumin kreatiniini $\geq 2 \times$ ULN -ikä huomioiden) hoidosta ei ole kliinistä tutkimuskokemusta. Klofarabiini erittyy pääasiassa munuaisten kautta. Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että klofarabiinia saattaa kertyä potilailla, joiden kreatiinipuhdistuma on pienentynyt (ks. kohta 5.2). Sen vuoksi klofarabiinia on käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2 annoksen säätäminen). Klofarabiinin turvallisuusprofiilia ei ole määritetty potilaille, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö, tai potilaille, jotka saavat keinomunuaishoitoa (ks. kohta 4.3). Etenkin 5 päivän klofarabiinijakson aikana ei pidä käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joihin liittyy munuaistoksisuutta ja jotka erittyvät tubulaarisen sekreetion kautta, esim. tulehduskipulääkkeet amfoterisiini B, metotreksaatti, aminoglykosidit, organoplatinayhdisteet, foskarneetti, pendamidiini, siklosporiini, takrolimuusi, asikloviiri ja valgansikloviiri; ensisijaisesti on käytettävä lääkkeitä, joista tiedetään, etteivät ne ole munuaistoksisia (ks. kohdat 4.5 ja 4.8). Munuaisten vajaatoimintaa tai akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on havaittu infektioiden, sepsiksen ja tuumorilyysioireyhtymän seurauksena (ks. kohta 4.8). Potilaita on seurattava munuaistoksisuuden varalta ja klofarabiinihoito on lopetettava tarvittaessa.

Haittavaikutusten, etenkin infektioiden, luuydinlaman (neutropenia) ja maksatoksisuuden esiintyvyys ja vaikeusaste kasvavat käytettäessä klofarabiinia yhdistelmänä. Tämän vuoksi potilaita on seurattava huolella, kun klofarabiinia käytetään yhdistelmähoidossa.

Klofarabiinia saaville potilaille saattaa ilmetä oksentelua ja ripulia; siksi heille on annettava asianmukaiset ohjeet nestehukan välttämiseksi. Potilaita on neuvottava hakeutumaan lääkäriin, jos heille ilmaantuu seuraavia oireita: huimausta, pyörtymiskohtauksia tai virtsan määrän vähenemistä. On syytä harkita ehkäisevien pahoinvointilääkkeiden käyttämistä.

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini $> 1,5 \times$ ULN + AST ja ALT $> 5 \times$ ULN) ei ole kokemusta. Maksa on herkkä lääkkeen haittavaikutuksille. Klofarabiinia on siksi käytettävä varoen potilailla, joilla on lievä tai keskivaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.3). Maksan haittavaikutuksia aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on aina vältettävä (ks. kohdat 4.5 ja 4.8).

Jos potilaalla ilmenee 4. asteen hematologisena toksisuutena neutropeniaa (ANC $< 0,5 \times 10^9$ /l), joka kestää ≥ 4 viikkoa, annosta tulee pienentää 25 %:lla seuraavassa hoitojaksossa.

Jos potilaalla ilmenee vaikea ei-hematologinen haittavaikutus (US NCI CTC 3. asteen haittavaikutus) kolmannen kerran, vaikea toksisuus, joka ei häviä 14 päivän kuluessa (lukuun ottamatta pahoinvointia/oksentelua), tai hengenvaarallinen tai vammauttava tartunnanvaaraton ei-hematologinen haittavaikutus (US NCI CTC 4. asteen haittavaikutus), klofarabiinihoito on lopetettava (ks. kohta 4.2). Jos potilaalle on tehty aiemmin hematopoeettisten kantasolujen siirto (HSCT), hänellä saattaa olla suurempi maksatoksisuusriski. Tämä viittaa klofarabiinihoidon (40 mg/m^2) jälkeiseen maksan venookklusiiviseen tautiin, kun klofarabiinia käytetään yhdessä etoposidin (100 mg/m^2) ja syklofosfamidin (440 mg/m^2) kanssa. Markkinoille tulon jälkeen lapsi- ja aikuispotilailla on raportoitu vakavia maksatoksisia kuolemaan johtaneita VOD-haittavaikutustapauksia, joiden katsottiin johtuneen klofarabiinista. Hepatiittia ja maksan vajaatoimintaa, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu klofarabiinihoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Useimmat potilaista saivat esihoidona muita lääkkeitä, kuten busulfaania, melfalaania ja/tai syklofosfamidia yhdistettynä koko kehon sädehoitoon. Faasi I/II -yhdistelmä tutkimuksessa, jossa klofarabiinia tutkitaan uusiutunutta tai hoitoresistenttiä leukemiaa sairastavilla lapsipotilailla, on raportoitu vakavia maksatoksisia haittavaikutuksia.

Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta ei ole vielä riittävästi tietoa, jos sitä käytetään yli 3 hoitajakson verran.

Tämä lääkevalmiste sisältää 71 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 4 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty. Lääkkeellä ei kuitenkaan tiedetä olevan kliinisesti tärkeitä yhteisvaikutuksia muiden lääkkeiden kanssa tai vaikutusta laboratoriotestien arvoihin.

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei metaboloisi havaittavasti klofarabiinia. Siksi sillä ei todennäköisesti ole yhteisvaikutusta muiden vaikuttavien aineiden kanssa, jotka estävät tai indusoivat sytokromi P450-entsyymejä. Lisäksi klofarabiini ei todennäköisesti estä yhtäkään ihmisen 5 tärkeimmästä CYP-isoformista (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) eikä indusoi kahta näistä isoformeista (1A2 ja 3A4) 52 mg/m² /vrk -suuruksella laskimoinfuusiolla plasmassa saavutettavilla pitoisuuksilla. Näin ollen se ei todennäköisesti vaikuta näiden entsyymien substraatteina tunnettujen vaikuttavien aineiden metaboliaan.

Klofarabiini eliminoituu ensisijaisesti munuaisten kautta. Näin ollen etenkin 5 päivän klofarabiinijakson aikana ei pidä käyttää samanaikaisesti lääkkeitä, joihin liittyy munuaistoksisuutta, ja jotka erittyvät tubulaarisen sekreetin kautta, esim. tulehduskipulääkkeet, amfoterisiini B, metotreksaatti, aminoglykosidit, organoplatinayhdisteet, foskarneetti, pentamidiini, siklosporiini, takrolimuusi, asikloviiri ja valgansikloviiri (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maksa on herkkä lääkkeen haittatapahtumille. Näin ollen maksan haittatapahtumia aiheuttavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on aina vältettävä (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

Potilaita, jotka käyttävät verenpaineeseen ja sydämen toimintaan tunnetusti vaikuttavia lääkkeitä, on seurattava huolellisesti klofarabiinihoidon aikana (ks. kohdat 4.4 ja 4.8).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Ehkäisy miehille ja naisille

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ja seksuaalisesti aktiivisten miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana.

Raskaus

Klofarabiinin käytöstä raskauden aikana ei ole tietoja. Eläintutkimuksissa on todettu suvunjatkamiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Klofarabiini voi aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Siksi Clofarabine Avansor-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, etenkin ensimmäisen kolmanneksen aikana, ellei se ole selvästi tarpeellista (ts. äidin saama hyöty on tärkeämpää kuin sikiöön kohdistuvat haitat). Jos potilas tulee raskaaksi klofarabiinihoidon aikana, hänelle on kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista haitoista.

Imetys

Ei tiedetä, erittykö klofarabiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Klofarabiinin eritystä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Koska vakavat haittavaikutukset ovat kuitenkin mahdollisia imeväisillä, imettäminen on lopetettava ennen Clofarabine Avansor-hoitoa sekä sen aikana tai jälkeen (ks. kohta 4.3).

Hedelmällisyys

Hiirillä, rotilla ja koirilla on todettu koiraan sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia. Naaraan sukuelimiin kohdistuvia haittavaikutuksia on todettu hiirillä (ks. kohta 5.3). Koska klofarabiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja, potilaan kanssa on syytä tarvittaessa keskustella perhesuunnittelusta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Klofarabiinin vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaalle on kuitenkin kerrottava, että hänellä voi ilmetä heitehuimausta, pyöräytystä, pyörtymistä hoidon aikana, ja häntä on neuvottava olemaan ajamatta autoa tai käyttämättä koneita näissä olosuhteissa.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto haittavaikutusprofiilista

Lähes kaikilla potilailla (98 %) ilmeni vähintään yksi haittavaikutus, jonka tutkimuslääkäri katsoi johtuvan klofarabiinista. Yleisimmin ilmoitetut haittavaikutukset olivat pahoinvointi (61 % potilaista), oksentelu (59 % potilaista), kuumeinen neutropenia (35 %), päänsärky (24 %), ihottuma (21 %), ripuli (20 %), kutina (20 %), kuume (19 %), käsi-jalkaoireyhtymä (15 %), väsymys (14 %), ahdistus (12 %), limakalvotulehdus (11 %) ja punoitus (11 %). 68 potilaalla (59 %) ilmeni vähintään yksi vakava klofarabiiniin liittyvä haittavaikutus. Yksi potilas keskeytti hoidon 4. asteen hyperbilirubinemian takia, kun hän oli saanut klofarabiinia 52 mg/m² /vrk. Hyperbilirubinemian katsottiin liittyneen klofarabiiniin. Tutkimuslääkäri katsoi kolmen potilaan kuoleman liittyneen klofarabiinihoitoon: yksi potilas kuoli hengitysvaikeuden, maksasoluvaurion ja hiussuonivuoto-oireyhtymän takia; yhdellä potilaalla oli VRE-sepsis ja monen elimen vajaatoiminta; yksi potilas kuoli septisen sokin ja monen elimen vajaatoiminnan takia.

Taulukoitu luettelo haittavaikutuksista

Tässä esitetyt tiedot perustuvat kliinistä tutkimuksista saatuihin tietoihin. Tutkimuksiin osallistui 115 potilasta (> 1- ja < 21-vuotiasta), joilla oli joko ALL tai akuutti myeloidi leukemia (AML) ja jotka saivat vähintään yhden annoksen klofarabiinia. He saivat suositusannoksen 52 mg/m² /vrk viisi kertaa.

Haittavaikutukset on lueteltu alla esitetyssä taulukossa elinjärjestelmäluokan ja esiintyvyyden mukaan (hyvin yleinen ($\geq 1/10$); yleinen ($\geq 1/100$, < 1/10), melko harvinainen ($\geq 1/1\ 000$, < 1/100); harvinainen ($\geq 1/10\ 000$, < 1/1\ 000) ja hyvin harvinainen (< 1/10\ 000)). Valmisteen markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset sisältyvät myös taulukkoon; niiden esiintyvyyden luokka on "tuntematon" (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyydensseryhmässä laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Pitkälle edennyttä ALL- tai AML-leukemiaa sairastavilla voi olla muita häiriöitä, joiden takia haittavaikutusten syy-yhteyttä on vaikea määrittää, kun heillä on monenlaisia oireita perussairaudesta, sen etenemisestä ja lukuisten lääkkeiden annosta johtuvia oireita.

Klofarabiinin aiheuttamiksi katsotut haittavaikutukset, joiden ilmaantuvuus on ollut $\geq 1/1\ 000$ (ts. $> 1/115$ potilaasta) kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeiset haittatapahtumat	
Infektiot	<i>Yleinen:</i> Septinen sokki*, sepsis, bakteremia, pneumonia, herpes zoster, herpes simplex, suun kandidiaasi <i>Tuntematon:</i> C. difficilen aiheuttama koliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyyypit)	<i>Yleinen:</i> Tuumorilyysioireyhtymä*
Veri ja imukudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Kuumeinen neutropenia <i>Yleinen:</i> Neutropenia
Immuunijärjestelmä	<i>Yleinen:</i> Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	<i>Yleinen:</i> Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, kuivuma <i>Tuntematon:</i> Hyponatremia
Psykkiset häiriöt	<i>Hyvin yleinen:</i> Ahdistus <i>Yleinen:</i> Kiihtymys, levottomuus, mielialan muutos
Hermosto	<i>Hyvin yleinen:</i> Päänsärky <i>Yleinen:</i> Uneliaisuus, perifeerinen neuropatia, parestesia, heitehuimaus, vapina
Kuulo ja tasapainoelin	<i>Yleinen:</i> Kuulon heikkeneminen
Sydän	<i>Yleinen:</i> Perikardiumin effuusio*, takykardia*
Verisuonisto	<i>Hyvin yleinen:</i> Punoitus* <i>Yleinen:</i> Hypotensio*, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hematooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	<i>Yleinen:</i> Hengitysvaikeus, epistaksis, hengenahdistus, takypnea, yskä
Ruoansulatuselimestö	<i>Hyvin yleinen:</i> Oksentelu, pahoinvointi, ripuli <i>Yleinen:</i> Suun verenvuoto, ienverenvuoto, verioksentelu, vatsakipu, stomatiitti, ylävatsakipu, peräaukkokipu, suuhaavat <i>Tuntematon:</i> Haimatulehdus, seerumin amylaasi- ja lipaasitason nousu, enterokoliitti, neutropeeninen koliitti, umpisuolitulehdus
Maksa ja sappi	<i>Yleinen:</i> Hyperbilirubinemia, ikterus, venookklusiivinen tauti, alaniini- (ALAT)* ja aspartaatti- (ASAT)* -aminotransferaasien lisääntyminen, maksan vajaatoiminta <i>Melko harvinainen:</i> Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	<i>Hyvin yleinen:</i> Väsymys, kuume, limakalvotulehdus <i>Yleinen:</i> Usean elimen vajaatoiminta, tulehdusreaktio-oireyhtymä*, kipu, vilunväristykset, ärtyneisyys, edeema, perifeerinen edeema, kuuma olo, epänormaali olo
Iho ja ihonalainen kudos	<i>Hyvin yleinen:</i> Käsi-jalkaoireyhtymä, kutina <i>Yleinen:</i> Makulopapulaarinen ihottuma, petekiat, eryteema, kutiava ihottuma, ihon hilseily, yleistynyt ihottuma, alopesia, ihon hyperpigmentaatio, yleistynyt eryteema, punoittava ihottuma, kuiva iho, liikkahikoilu <i>Tuntematon:</i> Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	<i>Yleinen:</i> Raajakipu, lihaskipu, luukipu, rintakehän seinämän kipu, nivelkipu, niska- ja selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	<i>Yleinen:</i> Hematuria* <i>Yleinen:</i> Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	<i>Yleinen:</i> Painonlasku
Vammat ja myrkytykset	<i>Yleinen:</i> Kontuusio

* = ks. alla

**Tähän taulukkoon on otettu mukaan kaikki vähintään kaksi kertaa (2 tai useampi tapahtuma (1,7 %)) esiintyneet haittavaikutukset

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Veri ja imukudos

Klofarabiinilla hoidettujen potilaiden tavallisimmat hematologisten laboratorioarvojen poikkeavuudet olivat anemia (83,3 %; 95/114); leukopenia (87,7 %; 100/114); lymfopenia (82,3 %; 93/113), neutropenia (63,7 %; 72/113) sekä trombositopenia (80,7 %; 92/114). Useimmat näistä tapahtumista olivat luokkaa ≥ 3 .

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä sytopenioita (trombositopeniaa, anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa) ja luuytimen vajaatoimintaa. Trombositopeniatapauksissa on havaittu verenvuotoa. Verenvuotoja, kuten aivojen, ruuansulatuskanavan ja keuhkojen verenvuotoja on raportoitu ja ne ovat voineet liittyä kuolemantapauksiin (ks. kohta 4.4).

Verisuonisto

64 potilaalla 115:stä (55,7 %) oli ainakin yksi verisuoniston haittavaikutus. 23 potilaalla 115:stä ilmenneen verisuoniston haittavaikutuksen katsottiin liittyneen klofarabiiniin, ja yleisin haittavaikutus oli ihon punoitus (13 tapausta; eivät vakavia) ja hypotensio (5 tapausta; joista kaikki vakavia; ks. kohta 4.4). Useimmat näistä hypotensiotapauksista ilmenivät kuitenkin potilailla, joilla oli samanaikaisesti vakavia infektiota.

Sydän

50 %:lla potilaista oli ainakin yksi sydänhäiriö. 11 potilaalla 115:stä katsottiin tapauksen liittyvän klofarabiiniin. Mikään tapauksista ei ollut vakava. Tavallisimmin ilmoitettu sydänhäiriö oli takykardia (35 %) (ks. kohta 4.4); 6,1 %:lla (7/115) potilaista takykardian katsottiin johtuvan klofarabiinista. Useimmat sydämen haittavaikutuksista esiintyivät ensimmäisen kahden hoitajakson aikana.

Perikardiaalista effuusiota ja perikardiittia ilmeni haittavaikutuksena 9 %:lla (10/115) potilaista. Kolmen näistä tapauksista katsottiin myöhemmin liittyneen klofarabiinihoitoon: perikardiaalinen effuusio (2 tapausta; 1 vakava) ja perikardiitti (1 tapaus; ei vakava). Useimpien potilaiden (8/10) perikardiaalista effuusiota ja perikardiittia pidettiin kaikukardiografialla tutkittuna oireettomana ja niiden kliinistä merkitystä vähäisenä tai olemattomana. Perikardiaalinen effuusio oli kuitenkin kliinisesti merkittävää 2 potilaalla, joilla oli hieman tähän liittyvää hemodynaamista vajaatoimintaa.

Infektiot

48 %:lla potilaista oli yksi tai useita aktiivisia infektiota ennen klofarabiinihoidon aloittamista. Kaikkiaan 83 %:lla potilaista esiintyi vähintään yksi infektio klofarabiinihoidon jälkeen, sieni-, virus ja bakteeri-infektiot mukaan lukien (ks. kohta 4.4). 21 tapauksen (18,3 %) katsottiin liittyvän klofarabiinihoitoon. Näistä haittavaikutuksista katetriperäisen infektion (1 tapaus), sepsiksen (2 tapausta) ja septisen sokin (2 tapausta; 1 potilas kuoli (ks. edellä olevaa tekstiä)) katsottiin olevan vakavia.

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu bakteeri-, sieni- ja virusinfektioita, jotka voivat johtaa kuolemaan. Nämä infektiot voivat johtaa septiseen sokkiin, hengityksen vajaatoimintaan, munuaisten vajaatoimintaan ja/tai monielinräiriöön.

Munuaiset ja virtsatiet

41 potilaalla 115:stä (35,7 %) oli ainakin yksi munuais- ja virtsatiehäiriö. Yleisin lapsipotilailla esiintynyt munuaistoksinen vaikutus oli suurentunut kreatiniinipitoisuus. Kahdeksalla prosentilla potilaista ilmeni 3. tai 4. asteen kreatiniinipitoisuuden suurenemista. Munuaistoksisuutta saattavat edistää munuaistoksiset lääkevalmisteet, tuumorilyysi ja tuumorilyysi, johon liittyy hyperurikemia (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Hematuriaa havaittiin kaikkiaan 13 %:lla potilaista. 4 potilaalla 115:stä ilmenneen haittavaikutuksen katsottiin johtuneen klofarabiinista. Yksikään haittavaikutus ei ollut vakava: hematuria (3 tapausta) ja akuutti munuaisten vajaatoiminta (1 tapaus) (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

Maksa ja sappitiet

Maksa on herkkä klofarabiinin haittavaikutuksille. 25,2 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi maksasappihäiriö (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Kuuden haittavaikutuksen katsottiin johtuneen klofarabiinista. Näistä haittavaikutuksista olivat vakavia akuutti kolekystiitti (1 tapaus), kolelitiaasi (1 tapaus), maksasolujen vaurio (1 tapaus; potilas kuoli (ks. edellä)) ja hyperbilirubinemia (1 tapaus;

hoito lopetettiin (ks. edellä)). Kahden (1,7 %) lapsella esiintyneen veno-okklusiivisen (VOD) tautitapauksen katsottiin johtuvan tutkimuslääkkeestä.

Markkinoille tulon jälkeen lapsi- ja aikuispotilailla on raportoitu kuolemaan johtaneita VOD-tapauksia (ks. kohta 4.4).

Lisäksi klofarabiinia saaneilla 50 potilaalla 113:sta oli vähintään vakavasti (vähintään US NCI CTC 3. aste) suurentunut ALAT, 36:lla 100:sta suurentunut ASAT ja 15:llä 114:stä suurentunut bilirubiiniarvo. ALAT- ja ASAT-arvot suurensivat tavallisesti 10 vuorokauden kuluessa klofarabiinin annosta, ja ne palasivat ≤ 2 . asteeseen 15 vuorokauden kuluessa. Saatavilla olevien seurantatietojen mukaan suurin osa bilirubiiniarvon suurenemistapauksista palasi ≤ 2 . asteeseen 10 vuorokauden kuluessa.

Yleistynyt tulehdusreaktio (SIRS) tai hiussuonivuoto-oireyhtymä

SIRS-oireyhtymää, hiussuonivuoto-oireyhtymää (sytokiinioireyhtymän oireita, esim. takypnea, takykardia, hypotensio, keuhkoedeema) on ilmoitettu haittavaikutuksena 5 %:lla (6/115) lapsipotilaista (5 ALL, 1 AML) (ks. kohta 4.4). Kolmessatoista tapauksessa on ilmoitettu tuumorilyysioireyhtymästä, hiussuonivuoto-oireyhtymästä tai tulehdusreaktio-oireyhtymästä; SIRS (2 tapausta; kumpaakin pidettiin vakavana), hiussuonivuoto-oireyhtymä (4 tapausta; 3:a pidettiin vakavina ja lääkkeestä johtuvina) ja tuumorilyysioireyhtymä (7 tapausta; 6:ta pidettiin lääkkeestä johtuvina ja 3 vakavaa).

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu kuolemaan johtaneita hiussuonivuoto-oireyhtymätapauksia (ks. kohta 4.4).

Ruoansulatuselimestö

Klofarabiinihoidon aikana on raportoitu enterokoliittia, mukaan lukien neutropeenista koliittia, umpisuolitulehdusta ja C. difficilen aiheuttamaa koliittia. Enterokoliitti saattaa johtaa nekroosiin, perforaatioon tai verenmyrkytyskomplikaatioihin ja siihen voi liittyä kuolemantapauksia (ks. kohta 4.4).

Iho ja ihonalainen kudokset

Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu potilailla, joita hoidettiin tai joita oli äskettäin hoidettu klofarabiinilla. Muistakin eksfoliativisista tiloista on raportoitu.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta -tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi
Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
FI-00034 Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Tähän mennessä ei ole raportoitu yhtään yliannostustapausta. Yliannostuksen mahdollisia oireita ovat todennäköisesti kuitenkin pahoinvointi, oksentelu, ripuli ja vakava luuydinlama. Tähän mennessä suurin ihmiselle annettu vuorokausiannos on ollut 70 mg/m² 5 päivän ajan (2 ALL-lapsipotilasta). Näillä potilailla on todettu haittavaikutuksina oksentelua, hyperbilirubinemiaa, transaminaasiarvojen suurenemista ja makulopapulaarista ihottumaa.

Hoito

Spesifistä vastalääkettä ei ole. On suositeltavaa lopettaa lääkkeen antaminen sekä tarkkailla potilaan tilaa huolellisesti ja antaa tarvittavaa elintoimintojen tukihoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, antimetaboliitit, ATC-koodi: L01BB06.

Vaikutusmekanismi

Klofarabiini on puriininukleosidin antimetaboliitti. Sen syöpävaikutuksen katsotaan perustuvan 3 mekanismiin:

- DNA polymeraasi α :n estäminen, joka aiheuttaa DNA-ketjun pidentymisen ja/tai DNA-synteesin / korjauksen loppumisen.
- Ribonukleotidireduktaasin esto, johon liittyy solun deoksinukleotiditri-fosfaatti (dNTP) -varastojen pieneneminen.
- Mitokondrioiden kalvon heikkeneminen, johon liittyy sytokromi C:n ja muiden proapoptoottisten tekijöiden vapautuminen, mikä johtaa ohjelmoituun solukuolemaan myös jakautumattomissa lymfosyyteissä.

Klofarabiinin on ensin diffundoiduttava tai kulkeuduttava kohdesoluihin, jossa se sitten fosforyloituu mono- ja bifosfaatiksi solunsisäisten kinaasien vaikutuksesta, ja lopulta aktiiviseksi konjugaatiksi, klofarabiini-5'-trifosfaatiksi. Klofarabiinilla on yhteen aktivoivaan fosforyloivaan entsyymiin, deoksisytidinikinaasiin suuri affiniteetti, joka on suurempi kuin luonnolliseen substraattiin, deoksisytidiniin.

Lisäksi klofarabiinilla on suurempi resistenssi adenosinideaminaasin aiheuttamalle solun degraadatiolle ja pienempi alttius fosforolyttiselle jakautumiselle kuin muilla luokkansa vaikuttavilla aineilla, kun taas klofarabiinitrifosfaatin affiniteetti DNA-polymeraasi α :han ja ribonukleotidireduktaasiin on samanlainen tai suurempi kuin deoksiadenosiinitrifosfaatin.

Farmakodynaamiset vaikutukset

In vitro -tutkimuksissa on todettu, että klofarabiini estää solukasvua useissa nopeasti lisääntyvissä hematologisissa ja kiinteiden tuumorien solulinjoissa ja on niille sytotoksinen. Se on myös vaikuttanut passiivisiin lymfosyyteihin ja makrofageihin. Lisäksi klofarabiini on viivästyttänyt tuumorien kasvua, ja joissakin tapauksissa aiheuttanut tuumorien pientymistä ihmisen ja jyrsijöiden tuumoriksenografeissa, jotka on implantoitu hiiriin.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen teho: Potilailla todettujen hoitovasteiden järjestelmällistä arviointia varten avoin itsenäinen hoitovasteiden arviointipaneeli (IRRP) on määrittänyt lasten onkologiaryhmän (COG) laatimien määritelmien perusteella seuraavat hoitovastearvot:

CR = täydellinen remissio	Potilailla, jotka täyttivät kaikki seuraavat kriteerit: <ul style="list-style-type: none"> • Ei merkkejä verenkierron blasteista tai ekstramedullaarisesta sairaudesta • M1-luuydin ($\leq 5\%$ blasteja) • Perifeeristen veriarvojen palautuminen (trombosyytit $\geq 100 \times 10^9 /l$ ja ANC $\geq 1,0 \times 10^9 /l$)
CRp = täydellinen remissio, mutta ei täydellistä trombosyyttien korjautumista	• Potilaat täyttävät kaikki CR-kriteerit, paitsi trombosyyttien korjautumisen arvoon $> 100 \times 10^9 /l$
PR = osittainen remissio	Potilailla, jotka täyttivät kaikki seuraavat kriteerit: <ul style="list-style-type: none"> • Blastien täydellinen katoaminen verestä • M2-luuydin ($\geq 5\%$ ja $\leq 25\%$ blasteja) ja normaalit progenitorisolut • M1-luuydin, joka ei täytä CR- tai CRp-kriteeriä
Kokonaisremissio (OR) -luku	• (CR-potilaat + CRp-potilaat) ÷ klofarabiinia saamaan valittavissa olevat potilaat

Klofarabiinin turvallisuutta ja tehokkuutta arvioitiin I-vaiheen, avoimessa, ei-vertailevassa annoksensuurentamistutkimuksessa 25 lapsipotilaalla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti leukemia (17 ALL; 8 AML) ja joihin ei tavanomainen hoito tehonnut tai joille ei ollut saatavana muuta hoitoa. Lääkkeen antaminen alkoi annoksella 11,25 mg, jota suurennettiin asteittain 15, 30, 40, 52 ja 70 mg/m² /vrk-annokseen, joka annettiin 5 päivän aikana joka 2.–6. viikko riippuen haittavaikutuksista ja hoitovasteesta. Yhdeksän 17 ALL-potilaasta sai klofarabiinia 52 mg/m² /vrk. Kahdella 17 ALL-potilaasta ilmeni täydellinen remissio (12 %; CR) ja 2:lla osittainen remissio (12 %; PR) eri annoksilla. Annosta rajoittavat haittavaikutukset tässä tutkimuksessa olivat hyperbilirubinemia, transaminaasiarvojen suureneminen ja makulopapulaarinen ihottuma 70 mg/m² /vrk -annoksella (2 ALL-potilasta; ks. kohta 4.9).

Klofarabiinia tutkittiin monikeskuksisessa II-vaiheen avoimessa, ei-vertailevassa tutkimuksessa, jonka tarkoituksena oli määrittää kokonaisremissio (OR) suuria esihoitoannoksia saaneilla potilailla (≤ 21 -vuotiaita alkudiagnoosin aikana), joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL, ranskalaisamerikkalais-brittiläisluokituksen mukaan määriteltynä. Suurin siedetyksi todettu annos edellä kuvatussa I-vaiheen tutkimuksessa, 52 mg/m² /vrk, annettiin laskimoinfuusiona 5 peräkkäisenä päivänä joka 2.–6. viikko. Taulukossa on esitetty tämän tutkimuksen tärkeimmät lääkkeen tehoa koskevat tulokset.

ALL-potilaiden mukaanottokriteereinä oli, että heitä ei voitu ottaa mahdollisesti paremmin parantavaan hoitoon ja että heillä oli toinen tai jokin sitä seuraava relapsi ja/tai olivat hoitoresistenttejä, ts. heillä ei ollut remissiota vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen. Ennen tutkimukseen tuloa 58 (95 %) 61 potilaasta oli saanut 2–4 eri induktiohoitoa, ja 18:lla (30 %) oli ollut vähintään yksi aikaisempi hematologinen kantasolusiirto (HSCT). Hoidettujen potilaiden (37 poikaa, 24 tyttöä) keski-ikä oli 12 vuotta.

Klofarabiinin anto aiheutti hyvin huomattavan ja nopean vähenemisen perifeeristen leukemiasolujen määrässä 31:llä (94 %) 33 potilaasta, joilla oli mitattava absoluuttinen blastiarvo alkutilanteessa. 12 potilaalla, joilla saavutettiin kokonaisremissio (CR + CRp), oli keskimääräinen eloonjäämisaika 66,6 viikkoa mitattuna tutkimuksen päätepistepäivän perusteella. Hoitovasteita todettiin ALL:in eri immunofenotyypeissä, kuten esi-B-soluissa ja T-soluissa. Vaikka siirtosuhte ei ollut tutkimuksen päätepiste, 10 (16 %) 61 potilaasta sai HSCT-hoidon klofarabiinihoidon jälkeen (3 CR:n jälkeen, 2 CRp:n jälkeen, 3 PR:n jälkeen, 1 potilas, joka todettiin hoitoresistentiksi IRRP:n perusteella ja 1, jota ei katsottu voitavan arvioida IRRP:n perusteella). Hoitovasteiden kestoja ei ole voitu tarkasti laskea HSCT:n saaneilla potilailla.

Avaintutkimuksen tehokkuustulokset potilailla (≤ 21-vuotiailla alkudiagnoosin aikaan), relapsoitunut tai hoitoresistentti akuutti lymfoblastinen leukemia (ALL) vähintään kahden aikaisemman hoitajakson jälkeen				
Hoitovastekategoria	ITT* - potilaat (n = 61)	Remission keskimääräinen kesto (viikkoa) (95 % CI)	Keskimääräinen aika taudin etenemiseen (viikkoa)** (95 % CI)	Keskimääräinen kokonaiseloonjäämisäika (viikkoa) (95 % CI)
Kokonaisremissio (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7–47,9)	38,2 (15,4–56,1)	69,5 (58,6– -)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1– -)	56,1 (13,7– -)	72,4 (66,6– -)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6–38,3)	37,0 (9,1–42)	53,7 (9,1– -)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0– -)	14,4 (7,0– -)	33,0 (18,1– -)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6–47,9)	28,7 (13,7–56,1)	66,6 (42,0– -)
Ei hoitovastetta	33 (54 %)	Ei tietoa	4,0 (3,4–5,1)	7,6 (6,7–12,6)
Ei arvioitavissa	10 (16 %)	Ei tietoa		
Kaikki potilaat	61 (100 %)	Ei tietoa	5,4 (4,0–6,1)	12,9 (7,9–18,1)

*ITT = tarkoitus hoitaa.
**Viimeisessä seurannassa elossa ja remissiossa olevat potilaat tarkistettiin tässä aikapisteessä analyysiä varten.

Yksilöllinen remission kesto ja eloonjäämistiedot potilailla, jotka saavuttivat CR:n tai CRp:n

Paras vaste	Aika OR:ään (viikkoina)	Remission kesto (viikkoina)	Kokonaiseloonjäämisäika (viikkoina)
Potilaat, joille ei tehty kantasolusiirtoa			
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
Potilaat, joille tehtiin kantasolusiirto remission jatkuessa*			
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+
Kantasolusiirto vaihtoehtoisen hoidon tai relapsin jälkeen*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Remission kesto tarkistettu kantasolun siirron yhteydessä

** Potilas sai kantasolusiirron vaihtoehtoisen hoidon jälkeen

*** Potilas sai kantasolusiirron relapsin jälkeen

5.2 Farmakokineetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klofarabiinin farmakokineetiikkaa tutkittiin 2–19-vuotiailla 40 potilaalla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL tai AML. Potilaat otettiin yhteen I-vaiheen (n = 12) tai kahteen II-vaiheen (n = 14

/ n = 14) turvallisuus- ja tehotutkimukseen ja he saivat useita annoksia klofarabiinia laskimoinfuusiona (ks. kohta 5.1).

2–19-vuotiaiden relapsoitunutta tai hoitoresistenttiä ALL- tai AML-leukemiaa sairastavien potilaiden farmakokinetiikka useiden laskimoinfuusiona annettujen klofarabiiniannosten jälkeen		
Parametri	Muuhun kuin aitioanalyysiin perustuvat arviot (n = 14 / n = 14)	Muuhun analyysiin perustuvat arviot
Jakaantuminen:		
Jakaantumistilavuus (vakaa tila)	172 l/m ²	
Plasman proteiineihin sitoutuminen		47,1 %
Seerumin albumiini		27,0 %
Eliminaatio:		
β-klofarabiinin puoliintumisaika	5,2 tuntia	
Klofarabiinitrifosfaatin puoliintumisaika		> 24 tuntia
Systeeminen puhdistuma	28,8 l/h/m ²	
Munuaispuhdistuma	10,8 l/h/m ²	
Virtsassa eliminoitunut annos	57 %	

Monimuuttuja-analyysi osoitti, että klofarabiinin farmakokinetiikka riippuu potilaan painosta, ja vaikka valkosoluarvon (WBC) todettiin vaikuttavan klofarabiinin farmakokinetikkaan, tämä ei näytä olevan riittävä syy potilaan annoksen säätämiseksi valkosoluarvon perusteella. Laskimoinfuusiona 52 mg/m² klofarabiinia aiheutti samanlaisen altistumisen hyvin eripainoisilla potilailla. C_{max} on kuitenkin kääntäen verrannollinen potilaan painoon, ja siksi pienikokoisilla lapsilla saattaa olla suurempi C_{max}-arvo infuusion lopussa kuin tyypillisellä 40 kg painavalla lapsella, kun heille on annettu sama klofarabiiniannos per m². Täten < 20 kg painavilla lapsilla on syytä käyttää pitempiä infuusioaikoja (ks. kohta 4.2).

Biotransformaatio ja eliminaatio

Klofarabiini eliminoituu sekä munuaisten kautta että muuta reittejä. 24 tunnin kuluttua noin 60 % annoksesta on erittynyt muuttumattomana virtsassa. Klofarabiinin puhdistuma näyttää olevan paljon suurempi kuin GFR (munuaiskerästen suodatusnopeus), mikä viittaa siihen, että suodatus ja tubuluseritys ovat munuaisten eliminaatiomekanismeja. Koska sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei kuitenkaan metaboloi klofarabiinia havaittavissa määrin, muun kuin munuaisten kautta tapahtuvan eliminaation reitit ovat toistaiseksi selvittämättä.

Klofarabiinin farmakokinetiikassa ei ole todettu havaittavaa eroa ALL- ja AML-potilaiden eikä miesten ja naisten välillä.

Tässä potilasväestössä ei ole todettu klofarabiini- ja klofarabiinitrifosfaattialtistuksen eikä tehokkuuden ja toksisuuden riippuvuussuhdetta.

Erietyiset potilasryhmät

Aikuiset (> 21- ja < 65-vuotiaat)

Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta aikuisilla potilailla ei ole riittävästi tietoa. Klofarabiinin farmakokinetiikka aikuisilla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti AML, 1 tunnin aikana annetun yhden 40 mg/m² -laskimoinfuusioannoksen jälkeen oli samanlaista kuin on todettu 2–19-vuotiailla potilailla, joilla oli relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL tai AML 2 tunnin aikana 5 peräkkäisenä päivänä annetun 52 mg/m² -laskimoinfuusioannoksen jälkeen.

Iäkkäät (≥ 65-vuotiaat)

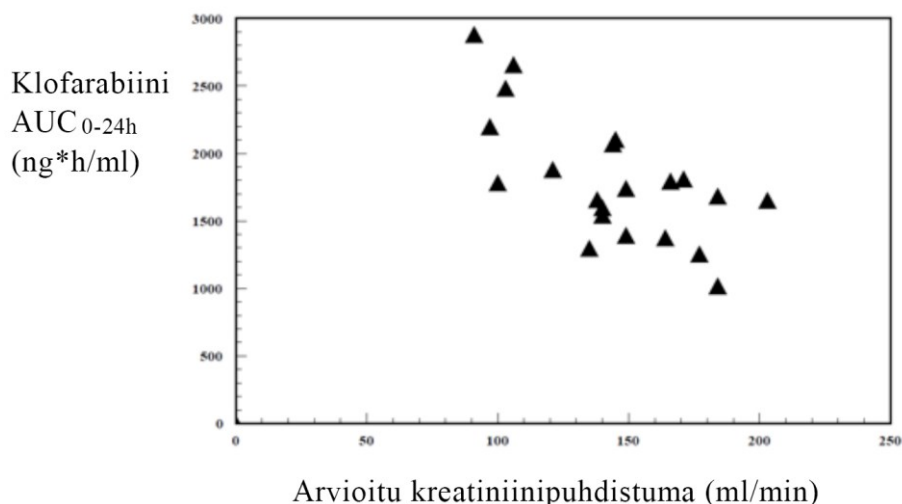
Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta 65-vuotiailla ja sitä iäkkäämmillä potilailla ei ole riittävästi tietoa.

Munuaisten vajaatoiminta

Tähän mennessä ei ole saatu riittävästi tietoa klofarabiinin farmakokinetiikasta pediatriisilla potilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on pienentynyt. Nämä niukat tutkimustiedot osoittavat kuitenkin, että klofarabiinia saattaa kertyä näillä potilailla (ks. alla oleva kuvio).

Aikuis- ja lapsipotilaiden farmakokineettiset tiedot osoittavat, että potilaat, joilla on vakaa keskivaikea munuaisten toimintahäiriö (kreatiniinipuhdistuma 30– <60 ml/min) ja jotka saavat 50 % pienennettyä annosta, saavuttavat samanlaisen klofarabiinialtistuksen kuin potilaat, joilla on normaali munuaisten toiminta ja jotka saavat vakioannosta.

Klofarabiinin AUC_{0-24 h}-arvo alkutilanteen mukaan arvioidun kreatiniinipuhdistuman mukaan 2–19-vuotiailla potilailla, joilla on ollut relapsoitunut tai hoitoresistentti ALL tai AML (n = 11 / n = 12) heidän saatuaan useita klofarabiiniannoksia laskimoinfusiiona (kreatiniinipuhdistuma laskettu Schwartzin kaavan mukaan)



Maksan vajaatoiminta

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini >1,5 x ULN + AST ja ALT >5 x ULN) ei ole kokemusta. Maksa on herkkä lääkkeen haittavaikutuksille (ks. kohdat 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Klofarabiinia koskevissa toksisuustutkimuksissa on todettu, että toksisuutta kohdistuu eniten nopeasti lisääntyviin kudoksiin.

Rotilla on todettu kardiomyopatian aiheuttamaksi katsottuja sydänvaikutuksia, jotka ovat ilmenneet sydämen vajaatoiminnan merkkeinä useiden hoitajaksojen jälkeen. Näiden haittavaikutusten ilmaantuvuus riippui sekä klofarabiiniannoksesta että hoidon kestosta. Niitä ilmoitettiin altistustasoista (C_{max}), jotka olivat noin 7-13-kertaisia (3 tai useamman hoitajakson jälkeen) tai 16-35-kertaisia (yhden tai usean hoitajakso jälkeen) verrattuna kliiniseen altistukseen. Pienillä annoksilla todetut vähäiset vaikutukset viittaavat siihen, että sydämeen kohdistuvien haittavaikutusten osalta on olemassa kynnyks ja rotilla todettu epälineaarinen farmakokinetiikka voi osaltaan vaikuttaa todettuihin vaikutuksiin. Lääkkeen mahdollista ihmiseen kohdistuvaa riskiä ei tunneta.

Glomerulonefropatiaa on todettu rotilla, joille on annettu 3-5 kertaa kliinistä AUC-arvoa suurempia annoksia, kuuden klofarabiinihoitajakson jälkeen. Sille oli ominaista glomerulusten tyvikalvon lievä paksuneminen ja vain vähäinen tubulusvaurio, eikä siihen liittynyt seerumin kemiallisia muutoksia.

Rotilla on todettu maksavaikutuksia, kun niille on annettu pitkän ajan klofarabiinia. Nämä vaikutukset edustavat todennäköisesti degeneratiivisten ja regeneratiivisten muutosten mukaantuloa hoitokausien aiheuttamina, eikä niihin liity seerumin kemiallisia muutoksia. Koirilla on todettu maksan kudosvaikutuksia suurilla akuuteilla annoksilla, mutta niihinkään ei ole liittynyt seerumin kemiallisia muutoksia.

Urosten sukuelimiin kohdistuvia annoksesta riippuvia haittavaikutuksia on todettu hiirillä, rotilla ja koirilla. Näitä vaikutuksia ovat olleet molemminpuolinen siementiehyen epiteelin degeneraatio spermatidien retentioon liittyen ja interstitiaalisolujen atrofiaa rotilla erittäin suurilla annoksilla (150 mg/m² /vrk) sekä epididymiksen solujen degeneraatio ja siementiehyen epiteelin degeneraatio koirilla kliinisesti merkittävillä annoksilla ($\geq 7,5$ mg/m² /vrk klofarabiinia).

Naarashiirillä on todettu munasarjojen viivästynyttä atrofiaa tai degeneraatiota ja kohdun limakalvon apoptoosia ainoalla käytetyllä klofarabiiniannoksella, joka oli 225 mg/m² /vrk.

Klofarabiinin on todettu olevan teratogeeninen rotille ja kaneille. Rotilla, jotka saivat annoksia, jotka aiheuttivat noin 2-3-kertaisen altistuksen kliiniseen altistukseen (54 mg/m² /vrk) verrattuna, ja kaneilla, jotka saivat klofarabiinia 12 mg/m² /vrk, todettiin implantaation jälkeistä katoa, sikiön painon pienentymistä ja poikueiden pienentymistä sekä epämuodostumien lisääntymistä (vaikeita ulkoisia, pehmytkudoksen epämuodostumia) ja luuston muutoksia (kuten luutumisen hidastumista). (Kanien altistumisesta ei ole tutkimustietoa.) Poikasten kehitykseen vaikuttavan toksisuuden kynnyksenä pidettiin 6 mg/m² /vrk rotilla ja 1,2 mg/m² /vrk kaneilla. Emoon kohdistuvan toksisuuden havaittavissa olematon vaikutustaso oli rotilla 18 mg/m² /vrk ja kaneilla yli 12 mg/m² /vrk. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

Genotoksisuustutkimuksissa on todettu, että klofarabiini ei ole mutageeninen bakteerien takaisinmutaatiotutkimuksessa, mutta sillä oli klastogeenisiä vaikutuksia aktivoitumattomassa kromosomivirhetutkimuksessa kiinanhamsterin munasarja (CHO) -soluissa sekä *in vivo* rotalla tehdyssä mikrotumatutkimuksessa.

Karsinogeenisuustutkimuksia ei ole tehty.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Natriumkloridi
Injektionesteisiin käytettävä vesi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Tätä lääkettä ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin paitsi kohdassa 6.6 mainittuihin.

6.3 Kesto aika

3 vuotta

Laimennettu konsentraatti on kemiallisesti ja fysikaalisesti vakaa 3 päivää 2-8 °C ja huonelämpötilassa (enintään 25 °C). Mikrobiologisista syistä se olisi käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja olosuhteet ennen käyttöä ovat käyttäjän vastuulla, eikä lääkettä normaalisti pidä säilyttää yli 24 tuntia 2-8 °C, ellei sitä ole laimennettu kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

6.4 Säilytys

Ei saa jäätyä.
Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Tyyppi I lasia oleva injektiopullo, jossa on bromobutyylinen kumisuljin ja repäisykorkki. Injektiopulloissa on 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja ne on pakattu laatikkoon. Yksi laatikko sisältää 1, 3, 4, 10 tai 20 injektiopulloa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Erityiset varotoimet annolle

Clofarabine Avansor 1 mg/ml -infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen antamista. Se on suodatettava steriiliin 0,2 mikrometrin ruiskusuodattimen läpi ja sitten laimennettava i.v.-infuusion tarkoitetulla natriumkloridiliuksella 9 mg/ml (0,9 %), jolloin saadaan seuraavassa taulukossa annetut kokonaistilavuudet. Lopullinen laimennostilavuus voi kuitenkin vaihdella potilaan tilan ja lääkärin harkinnan mukaan. (Jos 0,2 mikrometrin ruiskusuodatin ei sovi käytettäväksi, konsentraatti on esisuodatettava 5 mikrometrin suodattimella, laimennettava ja sitten annettava 0,22 mikrometrin in-line-suodattimen läpi.)

Laimennusehdotus suositellun 52 mg/m² /vrk klofarabiiniannoksen perusteella		
Ruumiin pinta-ala (m²)	Konsentraatti (ml)*	Laimennettun liuoksen kokonaistilavuus
≤ 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
*Yksi ml konsentraattia sisältää 1 mg klofarabiinia. Yksi 20 ml injektiopullo sisältää 20 mg klofarabiinia. Siksi, jos potilaan ruumiin pinta-ala on ≤ 0,38 m ² , yhden injektiopullon osittainen sisältö tarvitaan suositeltavaa vuorokausiannosta varten. Jos potilaan ruumiin pinta-ala taas on > 0,38 m ² , 1-7 injektiopullon sisältö tarvitaan suositeltavaa vuorokausiannosta varten.		

Laimennettun konsentraatin on oltava kirkas, väritön liuos. Tarkista ennen lääkkeen antoa, ettei liuoksessa ole hiukkasia eikä se ole värjäätynyt.

Clofarabine Avansor infuusioliuokset, jotka on valmistettu edellä kuvatulla tavalla soveltuvat käyttöön polypropyleeni ja PVC infuusiopussien kanssa.

Käsittelyohjeet

Valmistetta on käsiteltävä syöpälääkkeiden käsittelyä koskevien ohjeiden mukaisesti. Sytotoksisia lääkkeitä on käsiteltävä varoen.

Clofarabine Avansor-valmistetta käsiteltäessä on suositeltavaa käyttää kertakäyttökäsineitä ja -suojavaatetusta. Jos valmistetta joutuu silmiin, iholle tai limakalvolle, huuhtelee se välittömästi pois runsaalla määrällä vettä.

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä Clofarabine Avansor-valmistetta.

Hävittäminen

Clofarabine Avansor on kertakäyttöinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Avansor Pharma Oy
Tekniikantie 14
02150 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

34294

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 17.7.2017

Myyntiluvan uudistamispäivämäärä:

TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

27.7.2021

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Clofarabine Avansor 1 mg/ml koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml koncentrat innehåller 1 mg klofarabin.

Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin

Hjälpämne med känd effekt

Detta läkemedel innehåller 71 mg natrium per injektionsflaska.

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Koncentrat till infusionsvätska, lösning.

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

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

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

4.2 Dosering och administreringsätt

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

Dosering

Vuxen population (inklusive äldre)

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

Pediatrik population

Barn och ungdomar (≥ 1 års ålder)

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

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

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

Barn som väger < 20 kg

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

Barn < 1 år

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

Dosreduktion för patienter som utvecklar hematologisk toxicitet

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

Dosreduktion till patienter som utvecklar icke-hematologisk toxicitet

Infektiösa komplikationer

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

Icke-infektiösa komplikationer

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Patienter med njurinsufficiens

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

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

Patienter med nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

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

4.3 Kontraindikationer

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

Användning hos patienter med allvarlig njurinsufficiens eller kraftigt nedsatt leverfunktion.

Amning (se avsnitt 4.6).

4.4 Varningar och försiktighet

Clofarabine Avansor är ett potent cytostatikum med signifikant potentiella hematologiska och icke-hematologiska biverkningar (se avsnitt 4.8).

Följande parametrar bör noggrant övervakas hos patienter under behandling med klofarabin:

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

Benmärgssuppression bör förväntas. Denna är vanligtvis reversibel och förefaller vara dosberoende. Svår benmärgssuppression omfattande neutropeni, anemi och trombocytopeni har observerats hos patienter som behandlats med klofarabin. Blödning, inklusive cerebral, gastrointestinal och pulmonell blödning, har rapporterats och kan vara livshotande. Majoriteten av dessa fall associerades med trombocytopeni (se avsnitt 4.8).

I början av behandlingen fick dessutom de flesta patienter i kliniska studier hematologisk försämring som en manifestation av leukemi. På grund av det befintliga immunkomprometterade tillståndet hos dessa patienter och långvarig neutropeni som kan vara ett resultat av behandling med klofarabin, löper patienterna ökad risk för svåra opportunistiska infektioner, däribland svår sepsis med potentiellt dödlig utgång. Patienterna skall kontrolleras med avseende på tecken och symtom på infektion och behandlas omedelbart.

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

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

Administrering av klofarabin resulterar i en snabb minskning av perifera leukemiceller. Patienter under behandling med klofarabin bör utvärderas och övervakas för tecken och symtom på tumörllyssyndrom och cytokinfrisättning (t.ex. takypné, takykardi, hypotension, lungödem) vilket kan

utvecklas till Systemic Inflammatory response Syndrome (SIRS), kapillärläckagesyndrom och/eller organdysfunktion (se avsnitt 4.8).

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

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

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

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

Det saknas erfarenhet från kliniska studier med pediatrika patienter med njurinsufficiens (definierat i kliniska studier som serumkreatinin ≥ 2 x ULN för sin ålder) och klofarabin eliminerar huvudsakligen via njurarna.

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

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

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

Det finns ingen erfarenhet från patienter med nedsatt leverfunktion (bilirubin $> 1,5$ x ULN samt ASAT och ALAT > 5 x ULN) och levern är ett potentiellt målorgan för toxicitet. Klofarabin bör därför användas med försiktighet till patienter med lätt till måttligt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2. och 4.3). Samtidig användning av läkemedel som har associerats med levertoxicitet bör så långt möjligt undvikas (se avsnitt 4.5 och 4.8).

Om en patient utvecklar hematologisk toxicitet av grad 4 neutropeni (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) som varar ≥ 4 veckor, ska dosen reduceras med 25 % för nästa cykel.

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

För patienter som tidigare fått en hematopoetisk stamcellstransplantation (HSCT) kan risken vara större för hepatotoxicitet tydande på venoöklusiv sjukdom (VOD) efter behandling med klofarabin (40 mg/m²) vid användning i kombination med etoposid (100 mg/m²) och cyklofosfamid (440 mg/m²). Efter introduktion av klofarabin på marknaden har allvarliga hepatotoxiska biverkningar med VOD (veno-öklusiv sjukdom) hos pediatrika och vuxna patienter associerats med dödsfall. Fall av hepatit och leversvikt, inklusive dödsfall, har rapporterats i samband med klofarabinbehandling (se avsnitt 4.8).

Flertalet patienter erhöll konditioneringsregimer med busulfan, melfalan och/eller en kombination av cyklofosfamid och helkroppsbestrålning. Allvarliga hepatotoxiska fall har rapporterats i en fas 1/2 kombinationsstudie av klofarabin hos pediatrika patienter med recidiv eller refraktär akut leukemi.

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

Detta läkemedel innehåller 71 mg natrium per injektionsflaska, motsvarande 4% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag av 2 gram natrium för vuxna.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Kvinnor i barnafödande ålder och sexuellt aktiva män skall använda effektiva preventivmetoder under behandlingen.

Graviditet

Det saknas data från behandling av gravida kvinnor med klofarabin. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter inkluderande teratogenicitet (se avsnitt 5.3). Klofarabin kan orsaka allvarliga fosterskador vid användning under graviditet. Därför skall Clofarabine Avansor inte användas under graviditet, speciellt inte under den första trimestern, om det inte är absolut

nödvändigt (d.v.s. sedan moderns behov vägts mot riskerna för fostret). Om en patient blir gravid under behandlingen med klofarabin skall information om de möjliga riskerna för fostret ges.

Amning

Uppgift saknas om klofarabin eller dess metaboliter passerar över i modersmjölk. Utsöndringen av klofarabin i mjölken har inte studerats hos djur. Amning bör dock upphöra före, under och efter behandlingen med Clofarabine Avansor p.g.a. de potentiella allvarliga biverkningarna hos det ammande barnet (se avsnitt 4.3).

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

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

Lista med biverkningar i tabellform

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

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

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

Biverkningar som anses vara relaterade till klofarabin rapporterade med en frekvens av $\geq 1/1000$ (d.v.s. hos $> 1/115$ patienter) i kliniska prövningar och efter marknadsföring	
Infektioner och infestationer	<i>Vanliga:</i> Septisk chock*, sepsis, bakteriemi, pneumoni, herpes zoster, herpes simplex, oral candidiasis <i>Ingen känd frekvens:</i> kolit orsakad av <i>C. difficile</i>
Neoplasier; benigna, maligna och ospecificerade (samt cystor och polyper)	<i>Vanlig:</i> Tumörlyssyndrom*
Blodet och lymfsystemet	<i>Mycket vanlig:</i> Febril neutropeni <i>Vanlig:</i> Neutropeni
Immunsystemet	<i>Vanlig:</i> Överkänslighet
Metabolism och nutrition	<i>Vanliga:</i> Anorexi, minskad aptit, dehydrering <i>Ingen känd frekvens:</i> hyponatremi
Psykiska störningar	<i>Mycket vanlig:</i> Ångest <i>Vanliga:</i> Agitation, rastlöshet, förändringar i mental status
Centrala och perifera nervsystemet	<i>Mycket vanlig:</i> Huvudvärk <i>Vanliga:</i> Somnolens, perifer neuropati, parestesier, yrsel, tremor
Öron och balansorgan	<i>Vanlig:</i> Nedsatt hörsel
Hjärtat	<i>Vanliga:</i> Perikardutgjutning*, takykardi*
Blodkärl	<i>Mycket vanlig:</i> Rodnad* <i>Vanliga:</i> Hypotension*, kapillärläckagesyndrom, hematom
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	<i>Vanliga:</i> Andnöd, epistaxis, dyspné, takypné, hosta
Magtarmkanalen	<i>Mycket vanliga:</i> Kräkningar, illamående, diarré <i>Vanliga:</i> Munhemorragi, tandkötsblödning, hematemes, abdominalsmärta, stomatit, övre abdominalsmärta, proktalgi, munsår <i>Ingen känd frekvens:</i> Pankreatit, förhöjda nivåer av amylas och lipas i serum, enterokolit, neutropen kolit, tyflit
Lever och gallvägar	<i>Vanliga:</i> Hyperbilirubinemi, gulsot, venooklusiv sjukdom, ökat alanin (ALAT)* och aspartat (ASAT)* aminotransferas, leversvikt <i>Mindre vanliga:</i> Hepatit
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	<i>Mycket vanlig:</i> Trötthet, feber, slemhinneinflammation <i>Vanliga:</i> Multipel organsvikt, systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*, smärta, frossa, irritation, ödem, perifert ödem, värmekänsla, känna sig onormal
Hud och subkutan vävnad	<i>Mycket vanlig:</i> Palmar-plantar erytrodysestesi, pruritus <i>Vanliga:</i> Makulopapulärt utslag, petekier, erytem, kliande utslag, hudexfoliation, generaliserat utslag, alopeci, hyperpigmentering av hud, generaliserat erytem, erytematöst utslag, torr hud, hyperhidros <i>Ingen känd frekvens:</i> Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN)

Muskuloskeletala systemet och bindväv	<i>Vanliga:</i> Smärta i extremiteterna, myalgi, bensmärter, smärter i bröstkorgen, artralgi, nack- och ryggsmärter
Njurar och urinvägar	<i>Vanlig:</i> Hematuri* <i>Vanlig:</i> Njursvikt, akut njursvikt
Undersökningar	<i>Vanlig:</i> Viktminskning
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	<i>Vanlig:</i> Kontusion

* = se nedan

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

Beskrivning av utvalda biverkningar

Blodet och lymfsystemet

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

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

Blodkärl

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

Hjärtat

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

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

Infektioner och infestationer

Fyrtioåtta procent av patienterna hade en eller flera pågående infektioner innan de fick behandling med klofarabin. Totalt 83 % av patienterna fick minst 1 infektion efter klofarabin-behandlingen bl.a. svamp-, virus- och bakterieinfektioner (se avsnitt 4.4). Tjugoen (18,3 %) fall ansågs vara relaterade till klofarabin varav kateterrelaterad infektion (1 fall), sepsis (2 fall) och septisk chock (2 fall; 1 patient dog (se ovan)) ansågs allvarliga.

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

Njurar och urinvägar

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

Lever och gallvägar

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

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

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

SIRS (systemic inflammatory response syndrome) eller kapillär-läckagesyndrom

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

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

Magtarmkanalen

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

Hud och subkutan vävnad

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till:

webbplats: www.fimea.fi
Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea
Biverkningsregistret
PB 55
00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

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

Behandling

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

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

Klofarabin skall först diffundera eller transporteras in i målceller där det fortlöpande fosforyleras till mono- och bifosfater av intracellulära kinaser och slutligen till det aktiva konjugatet klofarabin 5'-trifosfat.

Klofarabin har hög affinitet till ett av de aktiverande fosforylerande enzymerna, deoxycytidinkinas, vilken överstiger den för det naturliga substratet deoxicytidin.

Dessutom är klofarabin mera motståndskraftig mot cellulär nerbrytning av adenosindeaminas och mindre utsatt för fosforolytisk klyvning än andra aktiva substanser i sin klass, medan

klofarabintrifosfat har motsvarande eller större affinitet till DNA-polymeras α och ribonukleotidreduktas än deoxiadenosintrifosfat.

Farmakodynamisk effekt

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

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt: För att möjliggöra en systematisk utvärdering av behandlingssvar hos patienter har en öppen oberoende svarsutvärderingsgrupp (Independent Response Review Panel, IRRP) fastställt följande gradering av behandlingssvar baserat på definitioner utarbetade av Children's Oncology Group.

CR = Fullständig remission	• Patienter som uppfyller samtliga följande kriterier: <ul style="list-style-type: none">• Inga spår av cirkulerande blastceller eller extramedullär sjukdom• En M1-benmärg ($\leq 5\%$ blastceller)• Återhämtning av perifert celltal (trombocyter $\geq 100 \times 10^9 /l$ och ANC $\geq 1,0 \times 10^9 /l$)
CRp = Fullständig remission i frånvaro av total trombocytåterhämtning	• Patienter som uppfyller samtliga kriterier för CR med undantag av återhämtning av trombocytantal till $> 100 \times 10^9 /l$
PR = Delvis remission	• Patienter som uppfyller samtliga följande kriterier: <ul style="list-style-type: none">• Fullständig frånvaro av cirkulerande blastceller• En M2-benmärg ($\geq 5\%$ och $\leq 25\%$ blastceller) och närvaro av normala progenitorceller• En M1-benmärg som inte har kvalificerat sig för CR eller CRp

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

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

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

Administrering av klofarabin resulterade i en dramatisk och snabb reduktion av perifera leukemiceller hos 31 av de 33 patienterna (94 %) som hade mätbart absolut blastcellstal vid utgångsläget. De 12 patienter som fick en total remission (CR + CRp) hade en median överlevnadstid på 66,6 veckor vid avslutningen av datainhämtningen. Behandlingssvar sågs vid olika immunfenotyper av ALL, inklusive pre-B-cell och T-cell. Även om transplantationsgrad inte var ett effektmått i studien, gick 10/61 patienter (16 %) vidare för att få en HSCT efter behandlingen med klofarabin (3 efter att ha fått en CR, 2 efter en CRp, 3 efter en PR, 1 patient som behandlingen ansågs ha misslyckats för av IRRP och 1 som ansågs icke utvärderbar av IRRP). Varaktighet i behandlingssvar är oklart hos patienter som fick HSCT.

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

Individuell remissionsvaraktighet och överlevnadsinformation för patienter som uppnått CR eller CRp

Bästa respons	Tid till total remission (veckor)	Remissionsvaraktighet (veckor)	Total överlevnad (veckor)
Patienter som inte genomgick transplantation			
CR	5,7	4,3	66,6
CR	14,3	6,1	58,6
CR	8,3	47,9	66,6
CRp	4,6	4,6	9,1
CR	3,3	58,6	72,4
CRp	3,7	11,7	53,7
Patienter som genomgick transplantation under fortsatt remission*			
CRp	8,4	11,6+	145,1+
CR	4,1	9,0+	111,9+
CRp	3,7	5,6+	42,0
CR	7,6	3,7+	96,3+
Patienter som genomgick transplantation efter alternativ behandling eller återfall*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Remissionsvaraktighet censurerad vid tidpunkt för transplantation

** Patient har fått transplantat efter alternativ behandling

*** Patient har fått transplantat efter återfall

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Adsorption och distribution

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

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

Multivariat analys visade att klofarabins farmakokinetik är viktberoende och även om antalet vita blodceller (WBC) visades påverka klofarabins farmakokinetik, synes detta inte vara tillräckligt för att individualisera patienternas doseringsregim utifrån deras WBC-tal. Intravenös infusion av 52 mg/m² gav likvärdig exponering för ett stort viktområde. C_{max} är dock omvänt proportionellt mot patientvikten

och därför kan små barn ha ett högre C_{max} på slutet av infusionen än ett typiskt barn på 40 kg som fick samma klofarabindos per m². Längre infusionstider bör därför övervägas till barn som väger <20 kg (se avsnitt 4.2).

Metabolism och eliminering

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

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

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

Särskilda patientgrupper

Vuxna (> 21 och < 65 år)

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

Äldre (≥ 65 år)

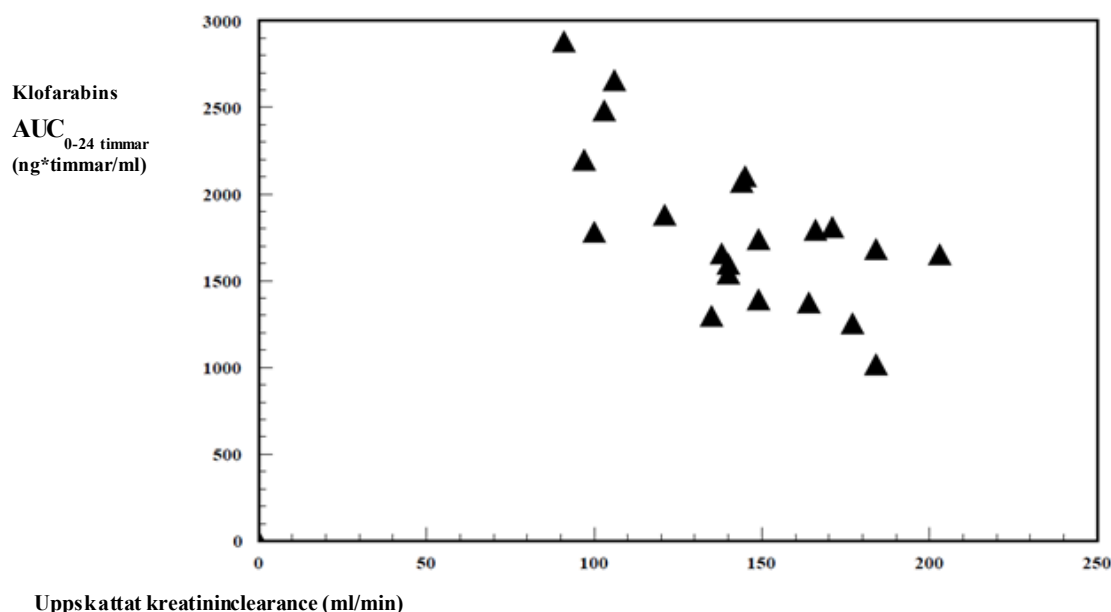
Det finns inte tillräckliga data för att fastställa klofarabins säkerhet och effekt hos patienter som är 65 år eller äldre.

Nedsatt njurfunktion

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

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

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



Nedsatt leverfunktion

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

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

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

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

Dosrelaterad toxicitet på handjurs könsorgan observerades hos mus, råtta och hund. Dessa effekter omfattade bilateral nedbrytning av seminiferiepitel med kvarvarande spermatider och interstitiell cellatrofi hos råtta vid mycket höga exponeringsnivåer (150 mg/m²/dag), och cellnedbrytningen i bitestiklarna och nedbrytning av seminiferiepitel hos hund vid kliniskt relevanta exponeringsnivåer ($\geq 7,5$ mg/m²/dag av klofarabin).

Försenad ovarieatrofi eller nedbrytning och slemhinne-apoptos i livmodern observerades hos honmus vid den enda använda dosen 225 mg/m²/dag klofarabin.

Klofarabin var teratogent i råtta och kanin. Ökningar i postimplantationsförluster, reducerad fostervikt och reducerad kullstorlek tillsammans med ökat antal missbildningar (grova yttre, mjukdelar) och skelettförändringar (inklusive försenad förbening) rapporterades hos råtta som fick doser som gav ca 2 till 3 gånger klinisk exponering (54 mg/m²/dag) och kanin som fick 12 mg/m²/dag klofarabin. (Det finns inga exponeringsdata från kanin). Gränsen för utvecklingstoxicitet ansågs vara 6 mg/m²/dag för råtta och 1,2 mg/m²/dag för kanin. Nivån där inga effekter observerades för maternell toxicitet var 18 mg/m²/dag hos råtta och över 12 mg/m²/dag hos kanin. Fertilitetsstudier har inte utförts.

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

Karcinogenicitetsstudier har inte utförts.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid
Vatten för injektionsvätskor

6.2 Inkompatibiliteter

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

6.3 Hållbarhet

3 år.

Det färdigberedda koncentratet är kemiskt och fysikaliskt stabilt i 3 dagar vid 2°C till 8°C och vid rumstemperatur (upp till 25°C). Ur ett mikrobiologiskt perspektiv, skall produkten användas direkt efter öppnandet. Om den inte används omedelbart, så ligger ansvaret för hållbarhetstider och förvaring, före och under användning, på användaren. Denna förvaring ska normalt inte vara längre än 24 timmar vid 2°C till 8°C, såvida inte blandningen har utförts under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Får ej frysas.

För förvaringsanvisningar efter spädning av färdigberedd produkt, se avsnitt 6.3

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Särskilda anvisningar för administrering

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

Föreslagen spädningsplan baserad på rekommenderad klofarabindose ring 52 mg/m² /dag		
Kroppsyta (m²)	Koncentrat (ml)*	Total spädningsvolym
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 till 2,40	75,4 till 124,8	150 ml
2,41 till 2,50	125,3 till 130,0	200 ml

*Varje ml koncentrat innehåller 1 mg klofarabin. Varje 20 ml injektionsflaska innehåller 20 mg klofarabin. Till patienter med en kroppsyta ≤ 0,38 m², krävs därför delar av innehållet i en injektionsflaska för att bereda de rekommenderade dagsdoserna av klofarabin. Till patienter med en kroppsyta > 0,38 m², krävs dock innehållet i 1 till 7 injektionsflaskor för att bereda de rekommenderade dagsdoserna av klofarabin

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

Clofarabine Avansor lösningar beredda enligt instruktionerna ovan är förenliga med polypropylen och PVC infusionspåsar.

Hanteringsanvisningar

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

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

Clofarabine Avansor skall inte hanteras av gravida kvinnor.

Kassering

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

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Avansor Pharma Oy
Teknikvägen 14
02150 Esbo

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

34294

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17.7.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

27.7.2021