

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Clofarabine Koanaa 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 20 ml injektiopullo sisältää 180 mg natriumkloridia, joka vastaa 3,08 mmol (70,77 mg) natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Infuusiokonsentraatti, liuosta varten.

Kirkas, väritön, hiukkasia sisältämätön liuos jonka pH on 5,0–7,5 ja osmolariteetti 270–310 mOsm/l.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Akuutin lymfoplastisen leukemian (ALL) hoito lapsipotilailla, joiden sairaus on relapsoitunut tai hoitoresistentti vähintään kahden aikaisemman hoitjakson jälkeen ja kun millään hoitomuodolla ei odoteta päästävän kestäväan 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/m^2 /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 hoitjakson alkua. Hoitjaksoit toistetaan 2–6 viikon välein (laskettuna edellisen jakson aloituspäivästä) normaalin hematopoieesin 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 hoitajaksoa 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 hoitajakson 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 annostussuosittelusta ei ole vielä voitu antaa.

Annoksen pienentäminen potilailla, joilla ilmenee vereen kohdistuvia haittavaikutuksia

Jos ANC ei palaudu 6 viikon kuluessa hoitajakson aloittamisesta, on otettava luuydinaspiraatti tai biopsianäyte mahdollisen hoitoresistenssin toteamiseksi. Jos leukemian ei todeta olevan itseperintäistä, 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 hoitajakson 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 toksisuuskriteerit - (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 kreatiiniinipuhdistuma 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 x ULN (normaalin yläraja) + ASAT ja ALAT > 5 x 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

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen laimentamisesta ennen lääkkeen antoa. Suositusannos annetaan laskimoinfuusiona, vaikka lääkettä onkin annettu myös keskuslaskimokatetrilla meneillään olevissa kliinisissä tutkimuksissa. Klofarabiinia-valmistetta ei saa sekoittaa muihin lääkkeisiin tai antaa samanaikaisesti niiden kanssa samalla laskimoletkulla (ks. kohta 6.2). Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen 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

Klofarabiinia 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 kreatiniini-, maksaentsyymi- ja/tai bilirubiiniarvot nousevat huomattavasti.
- Hengityksen tila, verenpaine, nestetasapaino ja potilaan paino koko klofarabiinihoidon ajan ja välittömästi 5 päivää sen jälkeen.

Veri ja imukudos

Luuydinsuppressiota on odotettavissa. Se on yleensä ohimenevää ja sen aste riippuu ilmeisesti annoksesta. Klofarabiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu vaikeaa luuytimen lamaantumista, 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. difficilen* 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.

Iho ja ihonalainen kudus

Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä, mukaan lukien kuolemaan johtaneita tapauksia, on raportoitu (ks. kohta 4.8). Klofarabiinin anto on lopetettava, jos ilmenee ekxfoliatiivista tai suurirakkulaista ihottumaa tai jos epäillään Stevens–Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysiä.

Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit) ja immuunijärjestelmä 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 hoitajakson jälkeen.

Sydän

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

Munuaiset ja virtsatiet

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 kreatiniinipuhdistuma 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, pyörtyiskohtauksia tai virtsan määrän vähenemistä. On syytä harkita ehkäisevien pahoinvointilääkkeiden käyttämistä.

Maksa ja sappi

Lääkkeen antamisesta maksan vajaatoimintapotilaille (seerumin bilirubiini $> 1,5 \times \text{ULN}$ + AST ja ALT $> 5 \times \text{ULN}$) 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 hematologisen 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 hoitojakson verran.

Tämä lääkevalmiste sisältää 70,77 mg natriumia (kuten 180 mg natriumkloridia) per injektio-pullo, joka vastaa 3,54 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Tämä vastaa 3,08 mmol natriumia, mikä on otettava huomioon hoidettaessa potilaita, joiden ruokavaliassa on natriumrajoitus. Suositeltua 2 g / vrk: n natriumnatriumin saannin enimmäismäärää aikuisilla tulee säätää alaspäin lasten energiatarpeen perusteella aikuisten vastaaviin.

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 laboratoriokokeiden arvoihin.

Sytokromi P450 (CYP) -entsyymijärjestelmä ei metaboloivasti 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 tärkeimmistä CYP-isoformista (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) eikä indusoi kahta näistä isoformeista (1A2 ja 3A4) 52 mg/m²/vrk -suuruusella 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 sekreetion kautta, esim. tulehduskipulääkkeet, amfoterisiini B, metotreksaatti, aminoglykosidit, organoplatinayhdisteet, foskarneetti, pendamidiini, 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 suvunjakamiseen kohdistuvia haittavaikutuksia, kuten teratogeenisuutta (ks. kohta 5.3). Klofarabiini voi aiheuttaa vakavia syntymävaurioita, jos sitä annetaan raskaana oleville naisille. Siksi klofarabiinia -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, erittyykö klofarabiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. Klofarabiinin eritystä maitoon ei ole tutkittu eläimillä. Koska vakavat haittavaikutukset ovat kuitenkin mahdollisia imeväisillä, imettäminen on lopetettava ennen klofarabiinia -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, pyörrytystä, 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 hyperbilirubinemiaa takia, kun hän oli saanut klofarabiinia 52 mg/m²/vrk. Hyperbilirubinemiaa katsottiin liittyneen klofarabiiniin. Tutkimuslääkäri katsoi kolmen potilaan kuoleman liittyneen klofarabiinihoitoon: yksi potilas kuoli hengitysvaikeuden, maksasoluvaurion ja hiussuonivuoto-oireyhtymän takia; yhdellä potilaalla oli VREsepsis 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 (≥ 1/10); yleinen (≥ 1/100, < 1/10), melko harvinainen (≥ 1/1 000, < 1/100); harvinainen (≥ 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 esiintyvyyssryhmässä laskevassa vakavuusjärjestyksessä.

Pitkälle edennyt 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 ≥ 1/1 000 (ts. > 1/115 potilaasta) kliinisissä tutkimuksissa sekä markkinoille tulon jälkeiset haittatapahtumat	
Infektiot	
Yleinen	Septinen sokki*, sepsis, bakteremia, pneumonia, herpes zoster, herpes simplex, suun kandidiaasi
Tuntematon	C. difficilen aiheuttama koliitti
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)	
Yleinen	Tuumorilyysioireyhtymä*
Veri ja imukudos	
Hyvin yleinen	Kuumeinen neutropenia
Yleinen	Neutropenia
Immuunijärjestelmä	
Yleinen	Yliherkkyys
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Yleinen	Ruokahaluttomuus, ruokahalun väheneminen, kuivuma
Tuntematon	Hyponatremia
Psyykkiset häiriöt	
Hyvin yleinen	Ahdistus
Yleinen	Kiihtymys, levottomuus, mielialan muutos
Hermosto	
Hyvin yleinen	Päänsärky

Yleinen	Uneliaisuus, perifeerinen neuropatia, parestesia, heitehuimaus, vapina
Kuulo ja tasapainoelin	
Yleinen	Kuulon heikkeneminen
Sydän	
Yleinen	Perikardiumin effuusio*, takykardia*
Verisuonisto	
Hyvin yleinen	Punoitus*
Yleinen	Hypotensio*, hiussuonivuoto-oireyhtymä, hematooma
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Yleinen	Hengitysvaikeus, epistaksis, hengenahdistus, takypnea, yskä
Ruoansulatuselimistö	
Hyvin yleinen	Oksentelu, pahoinvointi, ripuli
Yleinen	Suun verenvuoto, ienverenvuoto, verioksentelu, vatsakipu, stomatiitti, ylävatsakipu, peräaukkokipu, suuhaavat
Tuntematon	Haimatulehdus, seerumin amylaasi- ja lipaasitason nousu, enterokoliitti, neutropeeninen koliitti, umpisuolitulehdus
Maksa ja sappi	
Yleinen	Hyperbilirubinemia, ikterus, veno-okklusiivinen tauti, alaniini- (ALAT)* ja aspartaatti- (ASAT)* - aminotransferaasien lisääntyminen, maksan vajaatoiminta
Melko harvinainen	Hepatiitti
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Hyvin yleinen	Väsytys, kuume, limakalvotulehdus
Yleinen	Usean elimen vajaatoiminta, tulehdusreaktio- oireyhtymä*, kipu, vilunväristykset, ärtyneisyys, edeema, perifeerinen edeema, kuuma olo, epänormaali olo
Iho ja ihonalainen kudος	
Hyvin yleinen	Käsi-jalkaoireyhtymä,
Yleinen	Makulopapulaarinen ihottuma, petekiat, eryteema, kutiava ihottuma, ihon hilseily, yleistynyt ihottuma, alopesia, ihon hyperpigmentaatio, yleistynyt eryteema, punoittava ihottuma, kuiva iho, liikkahikoilu
Tuntematon	Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Yleinen	Raajakipu, lihaskipu, luukipu, rintakehän seinämän kipu, nivelkipu, niska- ja selkäkipu
Munuaiset ja virtsatiet	
Yleinen	Hematuria*
Yleinen	Munuaisten vajaatoiminta, akuutti munuaisten vajaatoiminta
Tutkimukset	
Yleinen	Painonlasku
Vammat ja myrkytykset	
Yleinen	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 trombosytopenia (80,7 %; 92/114). Useimmat näistä tapahtumista olivat luokkaa ≥ 3 .

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu pitkittyneitä sytopenioita (trombosytopeniaa, anemiaa, neutropeniaa ja leukopeniaa) ja luuytimen vajaatoimintaa. Trombosytopeniatapauksissa 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 häiritsevä vaikutus. 23 potilaalla 115:stä ilmenneen verisuoniston häiritsevä vaikutuksen katsottiin liittyneen klofarabiiniin, ja yleisin häiritsevä vaikutus 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 infektioita.

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 häiritsevä vaikutuksista esiintyivät ensimmäisen kahden hoitajakson aikana.

Perikardiaalista effuusiota ja perikardiittia ilmeni häiritsevä vaikutuksena 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 infektioita 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 häiritsevä vaikutuksista 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 monielinräjähtämiseen.

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 häiritsevä vaikutuksen katsottiin johtuneen klofarabiinista. Yksikään häiritsevä vaikutus 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 häiritsevä vaikutuksille. 25,2 %:lla potilaista ilmeni vähintään yksi maksasappihäiriö (ks. kohdat 4.3 ja 4.4). Kuuden häiritsevä vaikutuksen katsottiin johtuneen klofarabiinista. Näistä häiritsevä vaikutuksista 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 suurenevät 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 4 vakavaa).

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

Ruoansulatuselimistö

Klofarabiinihoidon aikana on raportoitu enterokoliittia, mukaan lukien neutropeenista koliittia, umpisuolitulehdusta ja C. difficileen 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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

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 puriinukleosidin antimetaboliitti. Sen syöpävaikutuksen katsotaan perustuvan 3 mekanismiin:

- DNA polymeeraasi α :n estäminen, joka aiheuttaa DNA-ketjun pidentymisen ja/tai DNA-synteesin /korjauksen loppumisen.
- Ribonukleotidireduktaasin esto, johon liittyy solun deoksinukleotiditriposfaatti (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, deoksisytidiinikinaasiin suuri affiniteetti, joka on suurempi kuin luonnolliseen substraattiin, deoksisytidiiniin.

Lisäksi klofarabiinilla on suurempi resistenssi adenosinideaminaasin aiheuttamalle solun degraadatiolle ja pienempi alttius fosforolyttiselle jakautumiselle kuin muilla luokkansa vaikuttavilla aineilla, kun taas klofarabiinitrifosfaatin affiniteetti DNA-polymeeraasi 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 lymfosyytteihin 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	<ul style="list-style-type: none"> • 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	<ul style="list-style-type: none"> • $(\text{CR-potilaat} + \text{CRp-potilaat}) \div \text{klofarabiinia saamaan valittavissa olevat potilaat}$

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) keskiikä 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 siirtosuhde 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				
Hoitovaste-kategoria	ITT* -poti- laat (n = 61)	Remission keskimääräinen kesto (viikkoa) (95 % CI)	Keskimääräinen aika taudin etenemiseen (viikkoa)** 95 % CI)	Keskimääräinen kokonaiseloon- jäämisaika (viikkoa) (95 % CI)
Kokonaisremis- sio (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)	Kokonaiseloonjäämisai- ka (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 vaihtoehdoisen 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 vaihtoehdoisen hoidon jälkeen

*** Potilas sai kantasolusiirron relapsin jälkeen

Tämän lääkevalmisteen myyntilupa on myönnetty poikkeuksellisilla perusteilla. Se tarkoittaa, että lääkevalmistesta ei ole ollut mahdollista saada täydellistä tietoa johtuen sairauden harvinaisuudesta. Euroopan lääkevirasto arvioi vuosittain uuden tiedon ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvedon.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen ja jakautuminen

Klofarabiinin farmakokinetiikkaa 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
<i>Jakaantuminen:</i>		
Jakaantumistilavuus (vakaa tila)	172 l/m ²	
Plasman proteiineihin sitoutuminen		47,1 %
Seerumin albumiini		27,0 %
<i>Eliminaatio:</i>		
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 farmakokinetiikkaan, 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.

Erityiset 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–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)

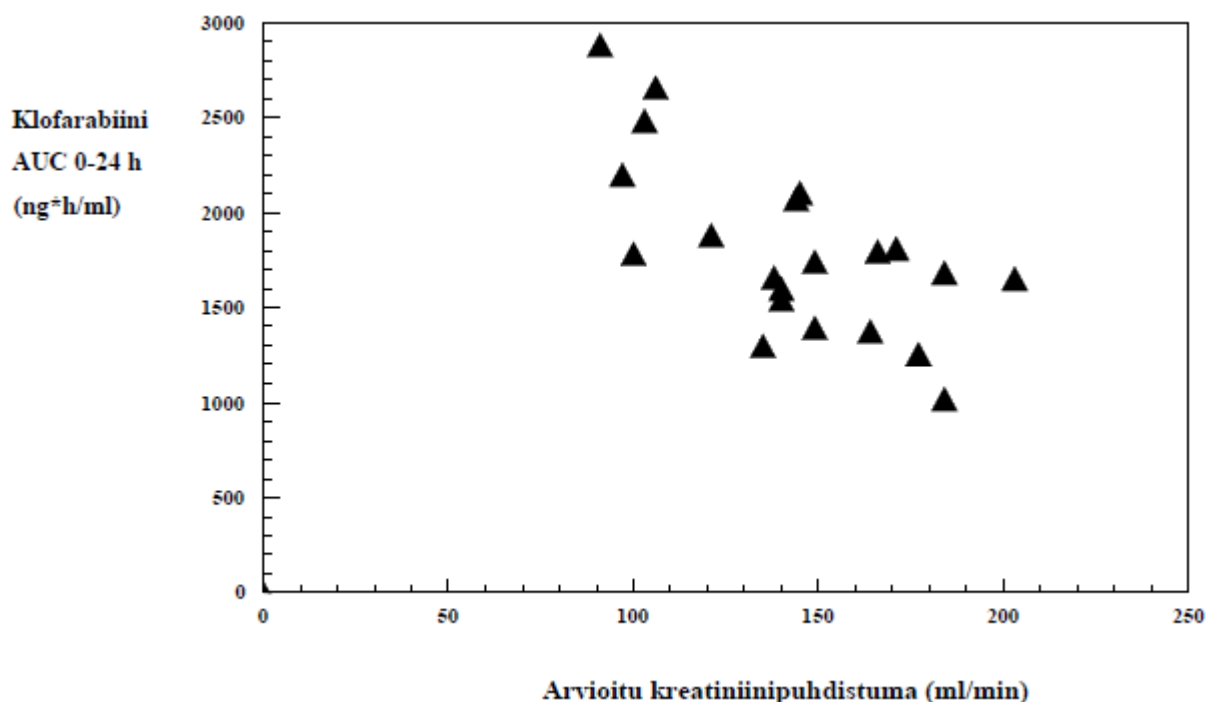
Klofarabiinin käytön turvallisuudesta ja tehokkuudesta 65-vuotiailla ja sitä iäkkäämmillä potilailla ei ole riittävästi tietoa.

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 keskivaikkea 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 AUC0-24 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 laskimoinfuusiona (kreatiniinipuhdistuma laskettu Schwartzin kaavan mukaan) Arvioitu kreatiniinipuhdistuma (ml/min)



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 hoitajaksojen 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 ($150 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$) sekä epididymiksen solujen degeneraatio ja siementiehyen epiteelin degeneraatio koirilla kliinisesti merkittävillä annoksilla ($> 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ klofarabiinia).

Naarashiirillä on todettu munasarjojen viivästynyttä atrofiaa tai degeneraatiota ja kohdun limakalvon apoptoosia ainoalla käytetyllä klofarabiiniannoksella, joka oli $225 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$.

Klofarabiinin on todettu olevan teratogeeninen rotille ja kaneille. Rotilla, jotka saivat annoksia, jotka aiheuttivat noin 2-3-kertaisen altistuksen kliiniseen altistukseen ($54 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$) verrattuna, ja kaneilla, jotka saivat klofarabiinia $12 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$, 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 $6 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ rotilla ja $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ kaneilla. Emoon kohdistuvan toksisuuden havaittavissa olematon vaikutustaso oli rotilla $18 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$ ja kaneilla yli $12 \text{ mg/m}^2/\text{vrk}$. Hedelmällisyystutkimuksia ei ole tehty.

Genotoksisuustutkimuksissa on todettu, että klofarabiini ei ole mutageeninen bakteerien takaisinmutaatiotutkimuksessa, mutta sillä oli klastogeenisia 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

Lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo: 2 vuotta

Avaamisen jälkeen: Valmiste tulee käyttää välittömästi.

Laimennetun liuoksen kemiallisen ja fysikaalisen säilyvyyden on osoitettu olevan 3 päivää 2-8 °C:ssa ja 25°C:ssa. 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

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

20 ml tyyppin I lasia oleva injektio pullo, jossa on harmaa bromobutyylinen kumisuljin, jonka päällä tummansininen repäistävä alumiinisuojaus. Injektio pulloissa on 20 ml infuusiokonsentraattia, liuosta varten, ja ne on pakattu laatikkoon.

Yksi laatikko sisältää 1 injektio pullon kertakäyttöön.

6.6 Erityiset varoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Erityiset varoimet annolle

Clofarabine Koanaa 1 mg/ml -infuusiokonsentraatti liuosta varten on laimennettava ennen antamista. Se on suodatettava steriilin 0,2 mikrometrin ruiskusuodattimen läpi ja sitten laimennettava i.v.-infuusion tarkoitettulla natriumkloridilla 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)*	Kokonaislaimennos
≤ 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.		

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

Käsittelyohjeet

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

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

Raskaana olevat naiset eivät saa käsitellä klofarabiinia -valmistetta.

Hävittäminen

Klofarabiinia on kertakäyttöinen. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Koanaa Healthcare GmbH
Fehrgasse 7,
2401, Fischamend,
Itävalta

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

35831

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä:

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

17/10/2019