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

Evoltra 1 mg/ml-Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Clofarabin. Jede 20 ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Jede 20 ml-Durchstechflasche enthält 180 mg Natriumchlorid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

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

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

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

Dosierung

Erwachsene (einschließlich älterer Patienten)

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

Kinder und Jugendliche

Kinder und Jugendliche (≥ 1 Jahr)

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

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

Kinder mit einem Gewicht <20 kg:

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

Kinder im Alter von <1 Jahr:

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

Dosisreduktion bei Patienten mit hämatologischer Toxizität:

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

Dosisreduktion bei Patienten mit nicht hämatologischer Toxizität

Infektiöse Ereignisse:

Wenn ein Patient eine klinisch signifikante Infektion entwickelt, kann die Clofarabin-Behandlung ausgesetzt werden, bis die Infektion klinisch unter Kontrolle ist. Zu dem Zeitpunkt kann die Behandlung dann wieder mit

der vollen Dosis fortgesetzt werden. Im Falle einer zweiten klinisch signifikanten Infektion sollte die Clofarabin-Behandlung ausgesetzt werden, bis die Infektion klinisch unter Kontrolle ist. Anschließend kann sie mit 25%iger Dosisreduktion fortgeführt werden.

Nicht infektiöse Ereignisse:

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

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

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

Besondere Patientengruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

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

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

Eingeschränkte Leberfunktion

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

Art der Anwendung

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

4.3 Gegenanzeigen

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

Anwendung bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz oder stark eingeschränkter Leberfunktion.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

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

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

Mit einer Knochenmarksuppression sollte gerechnet werden. Diese ist im Allgemeinen reversibel und scheint dosisabhängig zu sein. Eine schwere Knochenmarksuppression einschließlich Neutropenie, Anämie und Thrombozytopenie wurde bei mit Clofarabin behandelten Patienten beobachtet.

Blutungen, einschließlich zerebraler, gastrointestinaler und pulmonaler Blutungen, wurden beobachtet und können tödlich verlaufen. Die Mehrzahl der Fälle waren mit Thrombozytopenien assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Außerdem litten zu Beginn der Behandlung die meisten Patienten in klinischen Studien unter einer hämatologischen Beeinträchtigung als Manifestation einer Leukämie. Aufgrund des bestehenden immunsupp-

rimierten Zustandes bei diesen Patienten und einer länger anhaltenden Neutropenie, die eine Folge der Behandlung mit Clofarabin sein kann, besteht bei den Patienten ein erhöhtes Risiko für schwere opportunistische Infektionen einschließlich schwerer Sepsis mit potenziell tödlichem Ausgang. Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von Infektionen zu beobachten und umgehend zu behandeln.
Während der Behandlung mit Clofarabin wurde über Fälle von Enterokolitis einschließlich neutropenischer Kolitis, Typhlitis und C.-difficile-Kolitis berichtet. Diese Nebenwirkungen traten häufiger innerhalb von 30 Behandlungstagen und im Rahmen einer Kombinationschemotherapie auf. Eine Enterokolitis kann zu Komplikationen wie Nekrose, Perforation oder Sepsis führen und kann einen tödlichen Ausgang zur Folge haben (siehe Abschnitt 4.8). Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome einer Enterokolitis hin überwacht werden.
Es wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) beobachtet, darunter auch tödlich verlaufende (siehe Abschnitt 4.8). Bei Auftreten von exfoliativem oder blasenförmigem Hautausschlag oder bei Verdacht auf SJS oder TEN muss Clofarabin abgesetzt werden.
Die Anwendung von Clofarabin führt zu einer raschen Verminderung von peripheren Leukämiezellen. Mit Clofarabin behandelte Patienten müssen auf Anzeichen und Symptome von Tumorlyse-Syndrom und Zytokinfreisetzung (z.B. Tachypnoe, Tachykardie, Hypotonie, pulmonales Ödem) beurteilt und überwacht werden; diese könnten sich zum systemischen inflammatorischen Entzündungssyndrom (SIRS), Capillary-Leak-Syndrom und/oder einer Organdysfunktion entwickeln (siehe Abschnitt 4.8).

- Die prophylaktische Gabe von Allopurinol sollte erwogen werden, wenn mit einer Hyperurikämie (Tumorlyse) zu rechnen ist.
- Patienten sollten während der gesamten 5-tägigen Clofarabin-Anwendung intravenös angewendete Flüssigkeiten erhalten, um die Effekte von Tumorlyse und anderen Ereignissen zu vermindern.
- Um Anzeichen oder Symptome von SIRS oder Capillary-Leak-Syndrom zu verhindern, kann es von Nutzen sein, prophylaktisch Steroide (z.B. 100 mg/m^2 Hydrokortison an den Tagen 1–3) zu geben.

Die Anwendung von Clofarabin ist sofort abzubrechen, wenn Patienten erste Anzeichen oder Symptome von SIRS, Capillary-Leak-Syndrom oder erheblicher Organdysfunktion aufweisen. Geeignete Unterstützungsmaßnahmen sind einzuleiten. Außerdem ist die Clofarabin-Behandlung einzustellen, wenn es bei dem Patienten während der 5-tägigen Anwendung aus irgendeinem Grund zu einer Hypotonie kommt. Eine weitere Behandlung mit Clofarabin, im Allgemeinen mit einer niedrigeren Dosis, kann in Betracht gezogen werden, wenn die Patienten stabilisiert sind und die Organfunktionsparameter wieder die prätherapeutischen Ausgangswerte erreicht haben.
Die Mehrzahl der auf Clofarabin ansprechenden Patienten erreicht eine Remission nach 1 oder 2 Behandlungszyklen (siehe Abschnitt 5.1). Daher sollten der mögliche Nutzen und die Risiken einer Fortführung der Therapie bei Patienten, die nach 2 Behandlungszyklen keine hämatologischen und/oder klinischen Verbesserungen zeigen, von dem behandelnden Arzt beurteilt werden.
Patienten, die unter Herzerkrankungen leiden oder Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen den Blutdruck oder die kardiale Funktion beeinflussen, sollten während der Behandlung mit Clofarabin eingehend überwacht werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Es liegen keine Erfahrungen aus klinischen Studien mit pädiatrischen Patienten mit Niereninsuffizienz (in klinischen Studien definiert als Serum-Kreatinin ≥ 2 x ULN für das jeweilige Alter) vor.
Clofarabin wird überwiegend über die Nieren ausgeschieden. Pharmakokinetische Daten lassen darauf schließen, dass Clofarabin bei Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance akkumulieren könnte (siehe Abschnitt 5.2). Daher sollte Clofarabin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Niereninsuffizienz mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 zur Dosisanpassung). Für Patienten mit schwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung oder für solche, die sich einer Dialyse unterziehen, wurde bisher kein Sicherheitsprofil für Clofarabin ermittelt (siehe Abschnitt 4.3).
Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit renaler Toxizität in Verbindung gebracht werden, sowie von Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden, wie z.B. NSAIDs, Amphotericin B, Methotrexat, Aminoglykoside, Organoplatin-Komplexe, Foscarnet, Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus, Aciclovir und Valganciclovir, ist insbesondere während der 5- tägigen Clofarabin-Anwendung zu vermeiden; vorzugsweise sind Arzneimittel anzuwenden, die nicht für ihre Nephrotoxizität bekannt sind (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8).
Es wurde beobachtet, dass die Häufigkeit und Schwere von Nebenwirkungen, insbesondere Infektionen, Myelosuppression (Neutropenie) und Hepatotoxizität, erhöht sind, wenn Clofarabin in Kombination angewendet wird. Daher sollten Patienten bei der Anwendung von Clofarabin im Rahmen einer Kombinationstherapie engmaschig überwacht werden.
Bei Patienten, die Clofarabin erhalten, kann es zu Erbrechen und Durchfall kommen; deswegen sollten sie über entsprechende Maßnahmen zur Vermeidung einer Dehydrierung beraten werden. Patienten sollten angewiesen werden, medizinischen Rat einzuholen, wenn sie Symptome wie Schwindel, Ohnmachtsanfälle oder eine verminderte Urinausscheidung bemerken. Die prophylaktische Gabe von Antiemetika sollte in Erwägung gezogen werden.
Es liegen keine Erfahrungen mit Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor (Serum-Bilirubin > 1,5 x ULN plus AST und ALT > 5 x ULN). Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan für Toxizität. Daher sollte

Clofarabin bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3). Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit hepatischer Toxizität in Verbindung gebracht werden, sollte so weit wie möglich vermieden werden (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Wenn bei einem Patienten eine hämatologische Toxizität in Form einer Neutropenie des Grades 4 (ANC < 0,5 x 10^9/l), die länger als 4 Wochen andauert, eintritt, ist die Dosis beim nächsten Zyklus um 25% zu reduzieren.
Jeder Patient, bei dem eine schwere nicht hämatologische Toxizität (Toxizität des Grades 3 nach US NCI CTC) ein drittes Mal auftritt oder bei dem eine schwere Toxizität auftritt, die nicht innerhalb von 14 Tagen zurückgeht (außer Übelkeit/Erbrechen), oder bei dem eine lebensbedrohliche oder invalidisierende nicht infektiöse, nicht hämatologische Toxizität (Toxizität des Grades 4 nach US NCI CTC) auftritt, muss von der Behandlung mit Clofarabin ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten, die vorher eine hämatologische Stammzellentransplantation (HSCT) erhalten haben, besteht nach der Behandlung mit Clofarabin (40 mg/m^2) in Kombination mit Etoposid (100 mg/m^2) und Cyclophosphamid (440 mg/m^2) unter Umständen ein höheres Risiko für das Auftreten einer Lebertoxizität, die auf eine Venenverschlusserkrankung (VOD) hindeutet. Nach der Markteinführung wurden bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten schwere hepatotoxische Nebenwirkungen durch VOD mit tödlichem Ausgang nach der Behandlung mit Clofarabin in Zusammenhang gebracht.
Fälle von Hepatitis und Leberversagen, einschließlich solcher mit tödlichem Ausgang, wurden im Zusammenhang mit der Clofarabin-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8).
Die meisten Patienten erhielten unterstützende Behandlungen, welche Busulfan, Melphalan und/oder die Kombination von Cyclophosphamid und Ganzkörperbestrahlung beinhalteten. Schwere lebertoxische Ereignisse wurden in einer Phase-1/2-Kombinationsstudie mit Clofarabin bei pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer akuter Leukämie berichtet.
Zurzeit liegen nur begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin bei Anwendung über mehr als 3 Behandlungszyklen vor.
Eine Durchstechflasche Evoltra enthält 180 mg Natriumchlorid. Dies entspricht 3,08 mmol (oder 70,77 mg) Natrium und ist bei Personen unter natriumkontrollierter (natriumarmer/kochsalzarmer) Diät zu berücksichtigen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es sind jedoch keine klinisch signifikanten Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln oder Labortests bekannt.
Clofarabin wird nicht nachweisbar durch das Cytochrom (CYP-) P450-Enzymsystem metabolisiert. Daher sind Wechselwirkungen mit Wirkstoffen, die Cytochrom P450-Enzyme hemmen oder aktivieren, unwahrscheinlich. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Clofarabin bei den Plasmakonzentrationen, die nach intravenöser Infusion von 52 mg/m^2/Tag erreicht werden, die 5 wichtigsten humanen CYP-Isoformen (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A4) hemmt oder 2 dieser Isoformen (1A2 und 3A4) induziert. Folglich wird nicht erwartet, dass es den Metabolismus von Wirkstoffen beeinflusst, die bekannte Substrate für diese Enzyme sind.
Clofarabin wird vorwiegend über die Nieren ausgeschieden. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die mit renaler Toxizität in Verbindung gebracht werden, sowie von Arzneimitteln, die durch tubuläre Sekretion ausgeschieden werden wie z.B. NSAIDs, Amphotericin B, Methotrexat, Aminoglykoside, Organoplatin-Komplexe, Foscarnet, Pentamidin, Ciclosporin, Tacrolimus, Aciclovir und Valganciclovir, insbesondere während der 5-tägigen Clofarabin-Anwendung vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).
Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan für Toxizität. Deswegen sollte die begleitende Anwendung von Arzneimitteln, die mit hepatischer Toxizität in Verbindung gebracht werden, so weit wie möglich vermieden werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).
Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen den Blutdruck oder die kardiale Funktion beeinflussen, sollten während der Behandlung mit Clofarabin eingehend überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter und sexuell aktive Männer müssen während der Behandlung wirksame Methoden der Empfängnisverhütung anwenden.

Schwangerschaft

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

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Clofarabin oder seine Metaboliten in die Muttermilch ausgeschieden werden. Die Ausscheidung von Clofarabin in die Muttermilch ist bei Tieren nicht untersucht worden. Wegen der Möglichkeit von schweren Nebenwirkungen für gestillte Säuglinge darf vor, während und nach der Behandlung mit Evoltra nicht gestillt werden (siehe Abschnitt 4.3).
Fertilität
Dosisabhängige Toxizitätswirkungen auf die männlichen Reproduktionsorgane wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet, Toxizitätswirkungen auf die weiblichen Reproduktionsorgane wurden bei Mäusen beobachtet (siehe Abschnitt 5.3). Da die Auswirkungen einer Clofarabin-Behandlung auf die Fertilität beim Menschen nicht bekannt sind, sollte die Reproduktionsplanung gegebenenfalls mit den Patienten erörtert werden.

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

4.8 Nebenwirkungen
Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Bei nahezu allen Patienten (98%) trat zumindest ein unerwünschtes Ereignis auf, das vom Prüfarzt mit Clofarabin in Verbindung gebracht wurde. Die am häufigsten berichteten unerwünschten Ereignisse waren Übelkeit (61% der Patienten), Erbrechen (59%), febrile Neutropenie (35%), Kopfschmerzen (24%), Hautausschlag (21%), Durchfall (20%), Juckreiz (20%), Fieber (19%), palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom (15%), Erschöpfung (14%), Ängstlichkeit (12%), Schleimhautentzündung (11%) und Hitzegefühl (11%). Bei 68 Patienten (59%) trat zumindest ein mit Clofarabin in Zusammenhang stehendes schwerwiegendes Ereignis auf. Ein Patient brach die Behandlung nach Erhalt von 52 mg/m^2/Tag Clofarabin wegen des Auftretens einer Hyperbilirubinämie des Grades 4 ab, bei der von einem Zusammenhang mit Clofarabin ausgegangen wurde. Drei Patienten starben an unerwünschten Ereignissen, die der Prüfarzt mit der Clofarabin-Behandlung in Verbindung brachte: einer verstarb an Atemnot, hepatozellulären Schäden und Capillary-Leak-Syndrom, einer an VRE-Sepsis und Multiorganversagen und einer an septischem Schock und Multiorganversagen.
Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen
Die Informationen basieren auf Daten aus klinischen Prüfungen, in denen 115 Patienten (> 1 und ≤ 21 Jahre alt) mit ALL oder akuter myeloischer Leukämie (AML) mindestens eine Dosis Clofarabin in dem empfohlenen Schema von 52 mg/m^2/Tag x 5 erhalten hatten.
Nebenwirkungen werden gemäß Systemorganklasse und Häufigkeit in der Tabelle unten aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000) und sehr selten (< 1/10.000). Nebenwirkungen, die nach der Markteinführung (Post-Marketing) berichtet wurden, sind ebenfalls in der Tabelle in der Häufigkeitskategorie „nicht bekannt“ (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar) aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.
Patienten im fortgeschrittenen Stadium einer ALL oder AML können gleichzeitig bestehende, verwechselbare Beeinträchtigungen des Gesundheitszustandes aufweisen, die es schwierig machen, die Kausalität von unerwünschten Ereignissen zu beurteilen, da die mit der zugrunde liegenden Erkrankung, deren Progression und den gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln verbundenen Symptome sehr vielfältig sein können.

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

Erkrankungen des Immunsystems	
Häufig:	Hypersensibilität
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation
Häufigkeit nicht bekannt:	Hyponatriämie
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig:	Ängstlichkeit
Häufig:	Erregung, Ruhelosigkeit, Veränderungen des Gemütszustandes
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Kopfschmerzen
Häufig:	Somnolenz, periphere Neuropathie, Parästhesie, Schwindel, Tremor
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	
Häufig:	Eingeschränktes Hörvermögen
Herzerkrankungen	
Häufig:	Perikarderguss*, Tachykardie*
Gefäßerkrankungen	
Sehr häufig:	Hitzegefühl*
Häufig:	Hypotonie*, Capillary-Leak-Syndrom, Hämatom
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Häufig:	Atemnot, Epistaxis, Dyspnoe, Tachypnoe, Husten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Erbrechen, Übelkeit, Durchfall
Häufig:	Blutung im/am Mund, Zahnfleischbluten, Bluterbrechen, Bauchschmerzen, Mundhöhlenentzündung, Schmerzen im Oberbauch, Proktalgie, Geschwürbildung am Mund
Häufigkeit nicht bekannt:	Bauchspeicheldrüsenentzündung, Erhöhungen von Serum-Amylase und -Lipase, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Typhlitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Hyperbilirubinämie, Gelbsucht, Venenverschlusserkrankung, Erhöhung der Alanin- (ALT-)* und Aspartat-(AST-)*Aminotransferasewerte, Leberversagen
Gelegentlich:	Hepatitis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Erschöpfung, Fieber,

	Schleimhautentzündung
Häufig:	Multiorganversagen, systemisches inflammatorisches Entzündungsreaktionssyndrom*, Schmerzen, Schüttelfrost Reizbarkeit, Ödem, peripheres Ödem, Wärmegefühl, anormales Gefühl
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Palmar-plantares Erythrodysästhesie-Syndrom, Pruritus
Häufig:	Makulopapulöser Ausschlag, Petechien, Erythem, juckender Ausschlag, Hautabschuppung, generalisierter Ausschlag, Alopezie, Hyperpigmentierung der Haut, generalisiertes Erythem, erythematöser Ausschlag, trockene Haut, vermehrtes Schwitzen
Häufigkeit nicht bekannt:	Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN)
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Häufig:	Schmerzen in den Gliedmaßen, Myalgie, Knochenschmerzen, Schmerzen in der Brustwand, Arthralgie, Nacken- und Rückenschmerzen
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Häufig:	Hämaturie*
Untersuchungen	
Häufig:	Gewichtsverlust
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig:	Quetschung

* = siehe unten

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

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

Gefäßerkrankungen

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

Herzerkrankungen

Bei 50% der Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich Herzerkrankungen auf.

Elf Ereignisse bei 115 Patienten wurden als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet, keines davon war schwerwiegend und das am häufigsten berichtete Ereignis war Tachykardie (35%) (siehe Abschnitt 4.4); bei 6,1% der Patienten (7/115) wurde die Tachykardie als mit Clofarabin in Zusammenhang stehend betrachtet. Die meisten dieser Tachykardie-Ereignisse wurden in den ersten 2 Zyklen berichtet.
Perikarderguss und Perikarditis wurden bei 9% der Patienten (10/115) als unerwünschte Ereignisse berichtet. Drei von diesen Ereignissen wurden anschließend als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend beurteilt: Perikarderguss (2 Ereignisse, 1 davon schwerwiegend) und Perikarditis (1 Ereignis, nicht schwerwiegend). Bei der Mehrzahl der Patienten (8/10) wurden Perikarderguss und Perikarditis als asymptomatisch und für die echokardiografische Beurteilung kaum relevant oder unerheblich angesehen. Bei 2 Patienten mit vorbestehender hämodynamischer Einschränkung war der Perikarderguss jedoch klinisch signifikant.

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

48% der Patienten hatten vor der Behandlung mit Clofarabin eine oder mehrere andauernde Infektionen. Bei insgesamt 83% der Patienten trat jedoch nach der Anwendung von Clofarabin mindestens eine Infektion einschließlich Pilz-, Viren- und Bakterieninfektionen auf (siehe Abschnitt 4.4). Einundzwanzig Ereignisse (18,3%) wurden mit Clofarabin in Zusammenhang gebracht; davon wurden katheterbedingte Infektion (1 Ereignis), Sepsis (2 Ereignisse) und septischer Schock (2 Ereignisse, 1 Patient starb [siehe oben]) als schwerwiegend betrachtet.
Nach der Markteinführung wurden potenziell tödliche Bakterien-, Pilz- und Vireninfektionen beobachtet. Diese Infektionen können zu septischem Schock, Atemversagen, Nierenversagen und/oder Multiorganversagen führen.

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Bei 41 von 115 Patienten (35,7%) trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich Erkrankungen der Nieren und Harnwege auf. Die am häufigsten auftretende Nierentoxizität bei pädiatrischen Patienten war ein erhöhter Kreatininwert.
Kreatininerhöhungen des Grades 3 oder 4 traten bei 8% der Patienten auf. Nephrotoxische Arzneimittel, Tumorlyse und Tumorlyse in Verbindung mit Hyperurikämie können zur Nierentoxizität beitragen (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Hämaturie wurde bei insgesamt 13% der Patienten beobachtet. Vier unerwünschte Ereignisse bei 115 Patienten aus dem Bereich der Nierenerkrankungen wurden als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet, keine davon war schwerwiegend: Hämaturie (3 Ereignisse) und akutes Nierenversagen (1 Ereignis) (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Leber- und Gallenerkrankungen

Die Leber ist ein potenzielles Zielorgan der Clofarabin-Toxizität, und bei 25,2% der Patienten trat mindestens ein unerwünschtes Ereignis aus dem Bereich der Leber- und Gallenerkrankungen auf (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Sechs Ereignisse wurden als mit Clofarabin im Zusammenhang stehend betrachtet, davon wurden akute Cholezystitis (1 Ereignis), Cholelithiasis (1 Ereignis), hepatozelluläre Schäden (1 Ereignis, Patient starb [siehe oben]) und Hyperbilirubinämie (1 Ereignis, Patient brach Therapie ab [siehe oben]) als schwerwiegend betrachtet. Die beiden berichteten Fälle (1,7%) von Venenverschlusserkrankung (VOD) bei pädiatrischen Patienten wurden als mit dem Studienpräparat in Zusammenhang stehend betrachtet.
Nach der Markteinführung bei pädiatrischen und erwachsenen Patienten beobachtete VOD-Fälle wurden mit tödlichem Ausgang in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.4).
Darüber hinaus hatten 50/113 Patienten, die Clofarabin erhalten hatten, mindestens stark (zumindest des Grades 3 nach US NCI CTC) erhöhte ALT-Spiegel, 36/100 erhöhte AST- und 15/114 erhöhte Bilirubin-Spiegel. Erhöhte ALT- und erhöhte AST-Werte traten innerhalb von 10 Tagen nach der Clofarabin-Anwendung auf und besserten sich innerhalb von 15 Tagen wieder auf ≤Grad 2. Soweit Nachkontrolldaten zur Verfügung stehen, besserten sich erhöhte Bilirubin-Spiegel innerhalb von 10 Tagen wieder auf ≤Grad 2.

Systemisches inflammatorisches Entzündungssyndrom (SIRS) oder Capillary-Leak-Syndrom

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

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

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

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Bei Patienten, die zum aktuellen Zeitpunkt eine Clofarabin-Behandlung erhielten oder kürzlich zuvor eine solche erhalten hatten, wurden das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und die toxische epidermale Nekrolyse

(TEN), darunter auch tödliche Fälle, beobachtet. Es traten auch andere exfoliative Erkrankungen auf.
Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.
Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome
Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet. Zu den möglichen Symptomen einer Überdosierung dürften jedoch Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö und schwere Knochenmarksuppression gehören. Bislang ist die höchste an Menschen angewendete Tagesdosis 70 mg/m^2 an 5 aufeinander folgenden Tagen (2 pädiatrische ALL-Patienten). Zu den bei diesen Patienten beobachteten Toxizitäten gehören Erbrechen, Hyperbilirubinämie, erhöhte Transaminase-Spiegel und makulopapulöser Ausschlag.
Behandlung
Es existiert keine spezifische Antidot-Therapie. Ein sofortiger Abbruch der Therapie, sorgfältige Beobachtung und die Einleitung geeigneter Unterstützungsmaßnahmen werden empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Antimetaboliten,
ATC-Code: L01BB06.
Wirkmechanismus: Clofarabin ist ein Purinnucleosid-Antimetabolit. Es wird angenommen, dass seine antitumorigene Aktivität auf 3 Mechanismen basiert:

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

Clofarabin muss zunächst in die Zielzellen diffundieren oder transportiert werden, wo es nacheinander von den intrazellulären Kinasen zu Mono- und Biphosphat und schließlich zu dem aktiven Konjugat Clofarabin 5'-Triphosphat phosphoryliert wird. Clofarabin hat eine hohe Affinität zu einem der aktivierenden phosphorylierenden Enzyme, Desoxycytidin-Kinase, die die des natürlichen Substrats Desoxycytidin übersteigt.
Darüber hinaus besitzt Clofarabin eine größere Resistenz gegen zelluläre Degradation durch Adenosin-Desaminase und verminderte Empfindlichkeit gegen phosphorolytische Spaltung als andere aktive Substanzen seiner Klasse, während die Affinität von Clofarabin-Triphosphat zu DNA- Polymerase- α und Ribonucleotid-Reduktase ähnlich groß oder größer als die von Desoxyadenosin-Triphosphat ist.
Pharmakodynamische Wirkungen: In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Clofarabin das Zellwachstum in einer Vielzahl von schnell wachsenden hämatologischen und soliden Tumorzelllinien hemmt und für diese zytotoxisch ist. Außerdem war es aktiv gegen ruhende Lymphozyten und Makrophagen.
Darüber hinaus verzögerte Clofarabin das Tumorwachstum und verursachte in einigen Fällen eine Tumorregression in einer Mischung von humanen und murinen Tumor-Xenotransplantaten, die Mäusen implantiert worden waren.
Klinische Wirksamkeit und Sicherheit:
Klinische Wirksamkeit: Um eine systematische Beurteilung der bei den Patienten beobachteten Reaktionen zu ermöglichen, hat ein unverblindetes „Unabhängiges Gremium zur Prüfung des Ansprechens“ (IRRP: Independent Response Review Panel) die folgenden Responsequoten festgelegt, die auf den von der Children's Oncology Group erstellten Definitionen basieren:

CR (complete remission) = Vollständige Remission	Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllen: • Kein Beweis für zirkulierende Blastozyten oder extramedulläre Erkrankung • Ein M1-Knochenmark (≤5 % Blasten) • Erholung der peripheren Werte (Plättchen ≥100 x 10^9/l und ANC ≥1,0 x 10^9/l)
CRp = Vollständige Remission bei fehlender Erholung der Plättchen-Gesamtzahl	• Patienten, die alle Kriterien für eine CR erfüllen, deren Plättchenzählung jedoch keinen Wert >100 x 10^9/l erreicht hat
PR = Partielle Remission	Patienten, die alle folgenden Kriterien erfüllen: • Vollständiges Verschwinden von zirkulierenden Blasten • Ein M2-Knochenmark (≥5% und ≤25% Blasten) und Erscheinen von normalen Progenitorzellen

	• Ein M1-Knochenmark, das nicht die Voraussetzungen für die Beurteilung CR oder CRp erfüllt
Gesamtremissionsrate	• (Anzahl der Patienten mit CR + Anzahl der Patienten mit CRp)/Anzahl infrage kommender Patienten, die Clofarabin erhalten haben

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Clofarabin wurde in einer offenen, nicht vergleichenden Dosiseskalationsstudie der Phase I an 25 pädiatrischen Patienten mit rezidivierender oder refraktärer Leukämie (17 ALL, 8 AML) beurteilt, bei denen die Standardtherapie erfolglos geblieben war oder für die keine andere Therapie existierte. Die Dosierung begann bei 11,25 mit einer Eskalation auf 15, 30, 40, 52 und 70 mg/m^2/Tag als intravenöse Infusion an 5 Tagen alle 2 bis 6 Wochen, abhängig von Toxizität und Ansprechen. Neun von 17 ALL-Patienten wurden mit 52 mg/m^2/Tag Clofarabin behandelt. Von den 17 ALL-Patienten erreichten 2 eine vollständige Remission (12%, CR) und 2 eine partielle Remission (12%, PR) bei variierenden Dosierungen. Dosisbegrenzende Toxizitäten waren in dieser Studie Hyperbilirubinämie, erhöhte Transaminase-Spiegel und makulopapulöser Ausschlag bei 70 mg/m^2/Tag (2 ALL Patienten; siehe Abschnitt 4.9).
Es wurde eine multizentrische, offene, nicht vergleichende Studie der Phase II mit Clofarabin durchgeführt, um die Gesamtremissionsrate bei stark vorbehandelten Patienten (≤ 21 Jahre bei Erstdiagnose) mit rezidivierender oder refraktärer ALL – definiert nach der französisch-amerikanisch- britischen Klassifikation – zu bestimmen. Die in der oben beschriebenen Phase-I-Studie identifizierte maximal verträgliche Dosis von 52 mg/m^2/Tag Clofarabin wurde alle 2 bis 6 Wochen als intravenöse Infusion an 5 aufeinander folgenden Tagen angewendet. In der nachfolgenden Tabelle sind die wichtigsten Wirksamkeitsergebnisse für diese Studie zusammengefasst.
Patienten mit ALL durften nicht für eine Therapie mit höherem Heilungspotenzial infrage kommen und mussten sich im zweiten oder einem weiterem Rezidiv befinden und/oder refraktär sein, d.h. nach mindestens zwei vorherigen Behandlungsschemata keine Remission erreicht haben. Bevor sie in der Studie registriert wurden, hatten 58 der 61 Patienten (95%) 2 bis 4 unterschiedliche Induktionstherapien erhalten und 18/61 (30%) dieser Patienten hatten sich zuvor mindestens 1 hämatologischen Stammzellentransplantation (HSCT) unterzogen. Das mittlere Alter der behandelten Patienten (37 männlich, 24 weiblich) betrug 12 Jahre.
Die Anwendung von Clofarabin führte zu einer dramatischen und schnellen Reduktion der peripheren Leukämiezellen bei 31 der 33 Patienten (94%), die einen messbaren absoluten Ausgangswert der Blastenanzahl hatten. Die 12 Patienten, die eine Gesamtremission erreichten (CR + CRp), hatten eine mittlere Überlebenszeit von 66,6 Wochen, vom Datum der Datensammlung an gerechnet. Reaktionen konnten in unterschiedlichen Immunphänotypen von ALL gesehen werden, einschließlich Prä-B-Zellen und T-Zellen. Obwohl die Transplantationsquote kein Studienendpunkt war, erhielten 10/61 Patienten (16%) eine HSCT nach der Behandlung mit Clofarabin (3 nach Erreichen einer CR, 2 nach einer CRp, 3 nach einer PR, 1 Patient, der vom IRRP als Behandlungsfehlschlag eingestuft wurde, und 1, der vom IRRP als nicht beurteilbar betrachtet wurde). Die Reaktionsdauer ist bei Patienten, die eine HSCT erhielten, nicht eindeutig.

Wirksamkeitsergebnisse der pivotalen Studie an Patienten (bei der Erstdiagnose ≤21 Jahre) mit rezidivierender oder refraktärer ALL nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien

Reaktionskategorie	***ITT*-Patienten (n = 61)***	***Mittlere Dauer der Remission (Wochen)(95% Konfidenzintervall)***	***Mittlere Zeitdauer bis zur Progression (Wochen)**(95% Konfidenzintervall)***	***Mittlere Gesamtüberlebenszeit (Wochen)(95% Konfidenzintervall)***
Gesamtremission (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7 bis 47,9)	38,2 (15,4 bis 56,1)	69,5 (58,6 bis –)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1 bis –)	56,1 (13,7 bis –)	72,4 (66,6 bis –)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 bis 38,3)	37,0 (9,1 bis 42)	53,7 (9,1 bis –)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0 bis –)	14,4 (7,0 bis –)	33,0 (18,1 bis –)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 bis 47,9)	28,7 (13,7 bis 56,1)	66,6 (42,0 bis –)
Behandlungsfehlschlag	33 (54%)	nicht zutreffend	4,0 (3,4 bis 5,1)	7,6 (6,7 bis 12,6)
Nicht beurteilbar	10 (16%)	nicht zutreffend		
Alle Patienten	61 (100%)	nicht zutreffend	5,4 (4,0 bis 6,1)	12,9 (7,9 bis 18,1)

* ITT = intention to treat.
** Patienten, die zum Zeitpunkt der letzten Nachuntersuchungen am Leben und in Remission waren, wurden für die Analyse zu diesem Zeitpunkt zensiert.

Individuelle Remissionsdauer und Überlebensdaten der Patienten, die eine CR oder CRp erreicht haben			
Bestes Ansprechen	***Zeit bis zur Gesamtremission (Wochen)***	***Remissionsdauer (Wochen)***	***Gesamtüberlebenszeit (Wochen)***
Patienten, die sich keiner Transplantation unterzogen haben			
CR	5,7	4,3	66,6
CR	14,3	6,1	58,6
CR	8,3	47,9	66,6
CRp	4,6	4,6	9,1
CR	3,3	58,6	72,4
CRp	3,7	11,7	53,7
Patienten, die sich während einer andauernden Remission einer Transplantation unterzogen haben*			
CRp	8,4	11,6+	145,1+
CR	4,1	9,0+	111,9+
CRp	3,7	5,6+	42,0
CR	7,6	3,7+	96,3+
Patienten, die sich nach einer Alternativtherapie oder einem Rezidiv einer Transplantation unterzogen haben*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***
* Remissionsdauer zum Zeitpunkt der Transplantation beurteilt ** Patient erhielt Transplantation nach Alternativtherapie *** Patient erhielt Transplantation nach Rezidiv			

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

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Verteilung

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

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

Eine multivariate Analyse hat gezeigt, dass die Pharmakokinetik von Clofarabin gewichtsabhängig ist, und obwohl gezeigt werden konnte, dass die Zahl der weißen Blutkörperchen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Clofarabin hat, schien diese nicht hinreichend zu sein, um die Dosierungsverordnung eines Patienten anhand der Leukozytenzählung zu individualisieren. Eine intravenöse Infusion von 52 mg/m^2 Clofarabin erzeugte eine äquivalente Exposition in einem breiten Gewichtsbereich. Jedoch ist C_{max} umgekehrt proportional zum Patientengewicht, und daher haben kleine Kinder am Ende der Infusion möglicherweise einen höheren C_{max}-Wert als ein typisches 40 kg schweres Kind, das die gleiche Dosis Clofarabin pro m^2 erhalten hat. Dementsprechend sollten bei Kindern mit einem Gewicht < 20 kg längere Infusionszeiten in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Biotransformation und Elimination

Clofarabin wird durch eine Kombination von renaler und nicht renaler Exkretion ausgeschieden. Nach 24 Stunden werden etwa 60% der Dosis unverändert im Urin ausgeschieden. Die Clearance-Raten von Clofarabin scheinen viel höher als die glomerulären Filtrationsraten zu sein, was auf Filtration und tubuläre Sekretion als Eliminationsmechanismen der Nieren hinweist. Da Clofarabin jedoch nicht nachweisbar durch das Cytochrom-(CYP-)P450-Enzymsystem metabolisiert wird, bleiben die nicht renalen Eliminationswege derzeit unbekannt.
Zwischen Patienten mit ALL und AML oder zwischen weiblichen und männlichen Patienten wurden keine offensichtlichen Unterschiede in der Pharmakokinetik beobachtet.
In dieser Population konnte keine Beziehung zwischen Clofarabin- oder Clofarabin-Triphosphat- Exposition und der Wirksamkeit bzw. der Toxizität festgestellt werden.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene (>21 und <65 Jahre)

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

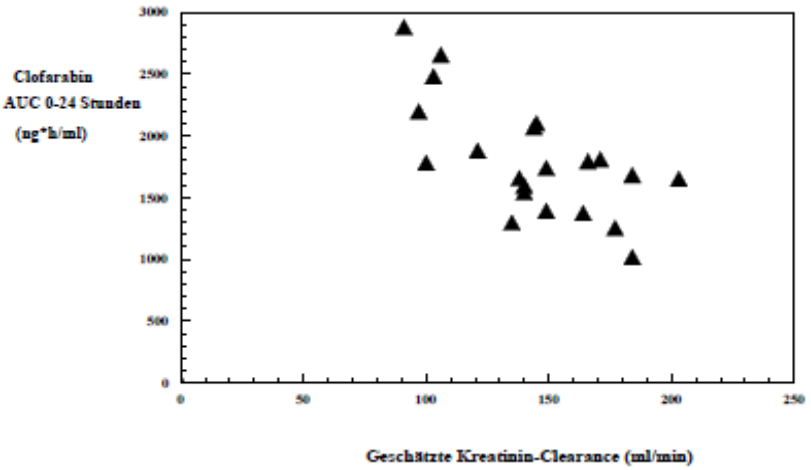
Ältere Patienten (≥65 Jahre)

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

Nierenfunktionsbeeinträchtigung

Bislang liegen nur begrenzte Daten zur Pharmakokinetik von Clofarabin bei pädiatrischen Patienten mit verminderter Kreatinin-Clearance vor. Jedoch weisen diese Daten darauf hin, dass Clofarabin bei solchen Patienten akkumulieren könnte (siehe Abbildung unten).
Populationsbezogene pharmakokinetische Daten von erwachsenen und pädiatrischen Patienten legen die Vermutung nahe, dass Patienten mit stabiler, mittelschwerer Nierenfunktionsbeeinträchtigung (Kreatinin Clearance 30 bis <60 ml/min) unter einer Dosisreduktion um 50% eine ähnlich hohe Clofarabin Exposition erreichen wie Patienten mit normaler Nierenfunktion unter einer Standarddosis.

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



Eingeschränkte Leberfunktion

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

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien mit Clofarabin bei Mäusen, Ratten und Hunden haben gezeigt, dass schnell wachsende Gewebe die primären Zielorgane für Toxizität sind.
Bei Ratten wurden einer Kardiomyopathie entsprechende kardiale Auswirkungen beobachtet, die nach wiederholten Behandlungszyklen zu Anzeichen einer Herzinsuffizienz beitrugen. Das Auftreten solcher Toxizitäten war sowohl von der angewendeten Clofarabin-Dosis als auch von der Behandlungsdauer abhängig. Diese wurden bei Expositionen (C_{max}) berichtet, die etwa 7 bis 13 mal (nach 3 oder mehr Dosierungszyklen) oder 16 bis 35 mal (nach einem oder mehreren Dosierungszyklen) höher als die klinischen Expositionen waren. Die bei niedrigeren Dosen gesehenen Minimalwirkungen legen die Vermutung nahe, dass es einen Schwellenwert für die Toxizität beim Herzen gibt, und die nicht lineare Plasma-Pharmakokinetik bei Ratten

könnte bei den beobachteten Auswirkungen eine Rolle spielen. Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt.
Bei Ratten wurde bei Expositionen, die 3 bis 5mal größer waren als die klinische AUC nach 6 Clofarabin-Dosierungszyklen, über Glomerulonephropathie berichtet. Diese war charakterisiert durch eine geringfügige Verdickung der glomerulären Basalmembran mit nur leichter tubulärer Beschädigung und war nicht mit Veränderungen in den Serum-Laborwerten verbunden.
Hepatische Wirkungen wurden bei Ratten nach chronischer Anwendung von Clofarabin beobachtet. Darin manifestieren sich wahrscheinlich die überlagernden degenerativen und regenerativen Veränderungen infolge der Behandlungszyklen; die Auswirkungen gingen nicht mit Veränderungen in den Serum-Laborwerten einher. Histologische Beweise für hepatische Auswirkungen zeigten sich bei Hunden nach der akuten Anwendung hoher Dosen, doch auch hier gab es keine damit einhergehenden Veränderungen in den Serum-Laborwerten.
Dosierungsabhängige Toxizitäten für die männlichen Reproduktionsorgane wurden bei Mäusen, Ratten und Hunden beobachtet. Zu diesen Auswirkungen gehörten bilaterale Degeneration des seminiferen Epithels mit zurückgehaltenen Spermatiden und Atrophie der Interstitialzellen bei Ratten bei sehr starker Exposition (150 mg/m^2/Tag), sowie Zelldegeneration der Epididymis und Degeneration des seminiferen Epithels bei Hunden bei klinisch relevanten Expositionen (>7,5 mg/m^2/Tag Clofarabin).
Bei weiblichen Mäusen wurde bei der einzigen verwendeten Dosis von 225 mg/m^2/Tag Clofarabin eine verzögerte Ovarialatrophie oder -degeneration und Apoptosis der Uterusschleimhaut beobachtet.
Clofarabin war bei Ratten und Kaninchen teratogen. Eine Zunahme von Post-Nidations-Verlusten, geringeres Körpergewicht der Feten und geringere Wurfgrößen bei gleichzeitiger Zunahme von Missbildungen (grobes Äußeres, Weichteile) und skeletalen Veränderungen (einschließlich verzögerter Ossifikation) wurden bei Ratten berichtet, die Dosen erhalten hatten, die in etwa dem 2 bis 3-Fachen der klinischen Exposition entsprachen (54 mg/m^2/Tag), und bei Kaninchen, die 12 mg/m^2/Tag Clofarabin erhalten hatten. (Es liegen keine Expositionsdaten bei Kaninchen vor.) Der Schwellenwert für eine Entwicklungstoxizität wurde mit 6 mg/m^2/Tag bei Ratten und mit 1,2 mg/m^2/Tag bei Kaninchen angesetzt. Der NOEL-Wert für Toxizität bei den Muttertieren betrug bei Ratten 18 mg/m^2/Tag und bei Kaninchen mehr als 12 mg/m^2/Tag. Es wurden keine Studien zur Fertilität durchgeführt.
Die Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Clofarabin im bakteriellen Rückmutationsassay nicht mutagen war, jedoch im nicht aktivierten chromosomalen Aberrations-Assay an Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) und im In vivo Ratten-Mikronukleus-Assay klastogene Wirkung hatte.
Es wurden keine Studien zur Karzinogenität durchgeführt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

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

6.3 Dauer der Haltbarkeit

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

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht einfrieren.
Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Glas-Durchstechflasche vom Typ I mit Bromobutyl-Gummistopfen, Polypropylen-Schnappdeckel und Aluminiumverschluss. Die Durchstechflaschen enthalten 20 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung und sind in einem Umkarton verpackt.
Jeder Umkarton enthält 1, 3, 4, 10 oder 20 Durchstechflasche(n).
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Evoltra 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung muss vor der Anwendung verdünnt werden. Es muss durch einen sterilen 0,2 Mikrometer Spritzenfilter gefiltert und anschließend mit einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchloridinfusionslösung verdünnt werden, um ein den Beispielen in der nachfolgenden Tabelle

entsprechendes Gesamtvolumen zu erhalten. Das endgültige Verdünnungsvolumen kann jedoch je nach klinischem Status des Patienten und Ermessen des Arztes variieren. (Wenn die Verwendung eines 0,2 Mikrometer Spritzenfilters nicht möglich ist, muss das Konzentrat mit einem 5 Mikrometer Filter vorgefiltert, verdünnt und anschließend durch einen 0,22 Mikrometer In-Line-Filter angewendet werden.)

Vorgeschlagenes Verdünnungsschema auf der Grundlage der empfohlenen Dosierung von 52 mg/m²/Tag Clofarabin		
Körperoberfläche (m²)	***Konzentrat (ml)****	***Verdünntes Gesamtvolumen***
≤1,44	≤74,9	100 ml
1,45 bis 2,40	75,4 bis 124,8	150 ml
2,41 bis 2,50	125,3 bis 130,0	200 ml

* Jeder ml Konzentrat enthält 1 mg Clofarabin. Jede 20 ml-Durchstechflasche enthält 20 mg Clofarabin. Daher wird für Patienten mit einer Körperoberfläche ≤0,38 m^2 der Teilinhalt einer einzigen Durchstechflasche benötigt, um die empfohlene Tagesdosis Clofarabin herzustellen. Für Patienten mit einer Körperoberfläche >0,38 m^2 wird jedoch der Inhalt von 1 bis 7 Durchstechflaschen benötigt, um die empfohlene Tagesdosis Clofarabin herzustellen.

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

Hinweise zur Handhabung

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

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

Evoltra sollte nicht von Schwangeren gehandhabt werden.

Beseitigung

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

7. Inhaber der Zulassung

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411DD Naarden
Niederlande

8. Zulassungsnummer

EU/1/06/334/001-005

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

29. Mai 2006 / 24. März 2011

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten.