

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evoltra 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 1 mg клофарабин (clofarabine).
Всеки флакон от 20 ml съдържа 20 mg клофарабин.

Помощно вещество с известно действие

Всеки флакон от 20 ml съдържа 180 mg натриев хлорид, който е еквивалентен на 3,6 mg натрий на ml (0,2 mmol).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, почти безцветен разтвор с pH от 4,5 до 7,5 и осмоларитет от 270 до 310 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при педиатрични пациенти, които са получили рецидив или са рефрактерни на лечение след най-малко две предшестващи схеми и когато няма друг вариант за лечение, за който се очаква да доведе до трайно повлияване. Безопасността и ефикасността са оценени в проучвания върху пациенти на възраст ≤ 21 години към момента на първоначално поставяне на диагнозата (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да започне и да се провежда под контрола на лекар с опит в лечението на пациенти, страдащи от остри левкемии.

Дозировка

Популация възрастни (включително старческа възраст)

Понастоящем няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността на клофарабин при възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца и юноши (възраст ≥ 1 година)

Препоръчителната доза при монотерапия е 52 mg/m² телесна повърхност, прилагани ежедневно чрез интравенозна инфузия в течение на 2 часа за 5 последователни дни. Телесната повърхност

трябва да се изчислява, като се използва действителния ръст и тегло на пациента преди началото на всеки цикъл. Циклите на лечение трябва да се повтарят на всеки 2 до 6 седмици (от деня на започване на предишния цикъл) след възстановяване на нормалната хемопоеза (т.е. $ABN \geq 0,75 \times 10^9/l$) и възвръщане към изходната органна функция. Намаляване на дозата с 25% може да бъде оправдано при пациенти, изпитали значителна токсичност (вж. по-долу). Засега има ограничен опит с пациенти, подложени на повече от 3 цикъла на лечение (вж. точка 4.4).

Повечето пациенти, повлияващи се от клофарабин, достигат отговор след 1 или 2 цикъла на лечение (вж. точка 5.1). Затова потенциалната полза и рисковете, свързани с продължаване на терапията при пациенти, които не показват хематологично и/или клинично подобрене след 2 цикъла на лечение, трябва да бъдат оценени от лекуващия лекар (вж. точка 4.4).

Деца с тегло < 20 kg

Трябва да се обмисли време на инфузията > 2 часа, за да се улесни намаляването на симптоми като тревожност и раздразнителност и за избягване на неоправдано високи максимални концентрации на клофарабин (вж. точка 5.2).

Деца на възраст < 1 година

Няма данни за фармакокинетиката, безопасността или ефикасността на клофарабин при кърмачета. По тази причина, препоръка за безопасна и ефективна дозировка при пациенти на възраст < 1 година все още не може да бъде дадена.

Намаляване на дозата при пациенти с хематологична токсичност

Ако АБН не се възстанови в рамките на 6 седмици след началото на цикъла на лечение, трябва да се направи костномозъчен аспират/биопсия за определяне на възможно рефрактерно заболяване. При липса на данни за персистираща левкемия се препоръчва дозата за следващия цикъл да бъде редуцирана с 25% от предишната доза след възстановяване на АБН до $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Ако стойностите на АБН се задържат $< 0,5 \times 10^9/l$ за по-дълго от 4 седмици след началото на последния цикъл, се препоръчва дозата за следващия цикъл да се намали с 25%.

Намаляване на дозата при пациенти с нехематологична токсичност

Инфекциозни събития

Ако пациентът развие клинично значима инфекция, лечението с клофарабин може да се прекъсне до клиничното ѝ овладяване. От този момент нататък лечението може да се възобнови при пълна доза. В случай на възникване на втора, клинично значима, инфекция лечението с клофарабин трябва да се прекрати до клиничното ѝ овладяване, като след това може да се възобнови при намалена с 25% доза.

Неинфекциозни събития

Ако при даден пациент възникнат една или повече тежки токсични реакции (токсични реакции от 3-та степен с изключение на гадене и повръщане, съгласно общите критерии за токсичност (СТС) на Националния онкологичен институт (NCI) на САЩ), лечението трябва да се отложи до тяхното отзвучаване с достигане до изходните параметри или до момента, когато те вече не са тежки и потенциалната полза от продължаване на лечението с клофарабин надвишава риска, свързан с това продължаване. В този случай се препоръчва клофарабин да се прилага при намалена с 25% доза.

Ако даден пациент получи същата тежка токсична реакция за втори път, лечението трябва да се отложи до нейното отзвучаване с достигане до изходните параметри или до момента, когато тя вече не е тежка и потенциалната полза от продължаване на лечението с клофарабин надвишава риска, свързан с това продължаване. В този случай се препоръчва клофарабин да се прилага при намалена с още 25% доза.

При всеки пациент, получил тежка токсична реакция за трети път, тежка токсична реакция, която не отзвучава в рамките на 14 дни (вж. по-горе за изключенията) или животозастрашаваща, или инвалидизираща токсична реакция (токсичност от 4-та степен според NCI CTC), лечението с клофарабин трябва да се прекрати (вж. точка 4.4).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ограничените налични данни показват, че клофарабин може да кумулира при пациенти с намален креатининов клирънс (вж. точки 4.4 и 5.2). Клофарабин е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3) и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 - < 60 ml/min) се налага намаляване на дозата с 50% (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсва опит при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин > 1,5 x горната граница на нормата плюс ASAT и ALAT > 5 x горната граница на нормата), а черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност. Следователно, клофарабин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Препоръчителната доза трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия, въпреки че при клинични изпитвания е прилагана през централен венозен катетър. Evoltra не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с други лекарствени продукти през един и същ интравенозен път (вж. точка 6.2). За указания относно филтрирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или тежко чернодробно увреждане.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Evoltra представлява мощен антинеопластичен агент с потенциално значими хематологични и нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.8).

При пациенти на лечение с клофарабин трябва да се проследяват внимателно следните показатели:

- Пълна кръвна картина с определяне броя на тромбоцитите трябва да се изследва на редовни интервали от време, по-често при пациенти, развиващи цитопении;
- Бъбречна и чернодробна функция преди, по време на активното лечение и след терапията. Клофарабин трябва да се преустанови незабавно, ако се наблюдава значително увеличение на стойностите на креатинина, чернодробните ензими и/или билирубина;
- Респираторен статус, кръвно налягане, баланс на течностите и телесно тегло по време на и непосредствено след края на 5-дневния период на приложение на клофарабин.

Нарушения на кръвта и лимфната система

Трябва да се очаква потискане на костния мозък. То обикновено е обратимо и дозозависимо. При пациенти, лекувани с клофарабин, е наблюдавано тежко потискане на костния мозък, включително неутропения, анемия и тромбоцитопения. Съобщава се за хеморагия, включително церебрална, гастроинтестинална и пулмонална хеморагия, която може да е фатална. Повечето от случаите са свързани с тромбоцитопения (вж. точка 4.8). Освен това, в началото на лечението повечето пациенти в клиничните изпитвания са имали хематологично нарушение като проява на левкемия. Поради предшестващото имунокомпрометирано състояние на тези пациенти и продължителната неутропения, която може да се появи в резултат на лечение с клофарабин, тези пациенти са изложени на повишен риск от тежки опортюнистични инфекции, включително тежък сепсис с потенциален фатален изход. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекции и своевременно лекувани.

При лечение с клофарабин са съобщени случаи на ентероколит, включително неутропеничен колит, тифлит и колит, причинен от *C. difficile*. Това се наблюдава по-често в рамките на 30 дни след началото на лечението и при комбинирана химиотерапия. Ентероколитът може да доведе до некроза, перфорация или септични усложнения и може да се свързва с фатален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за прояви и симптоми на ентероколит.

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Има съобщения за синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), включително фатални случаи (вж. точка 4.8). Клофарабин трябва да се преустанови при ексфолиативен или булозен обрив, или при съмнения за SJS или TEN.

Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи) и нарушения на имунната система

Приложението на клофарабин води до бързо намаляване на левкемичните клетки в периферната кръв. Подлаганите на лечение с клофарабин пациенти трябва да бъдат оценявани и проследявани за признаци и симптоми на синдром на туморен разпад и освобождаване на цитокини (напр. тахипнея, тахикардия, хипотония, белодробен), които могат да прераснат в синдром на системен възпалителен отговор (SIRS)/синдром на нарушена капилярна пропускливост (capillary leak syndrome) и/или органна дисфункция (вж. точка 4.8).

- Трябва да се обмисли профилактично приложение на алопуринол, ако се очаква хиперурикемия (туморен лизис).
- Пациентите трябва да получават течности интравенозно по време на 5-дневния период на приложение на клофарабин, за да се намалят ефектите на туморен лизис и други събития.
- Използването на стероиди профилактично (напр. 100 mg/m² хидрокортизон в дните от 1 до 3) може да бъде от полза за предотвратяване на признаци или симптоми на SIRS или нарушена капилярна пропускливост.

Клофарабин трябва да се прекрати незабавно, ако пациентите покажат ранни признаци или симптоми на SIRS, синдром на нарушена капилярна пропускливост или значителна органна дисфункция и трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки. Освен това, лечението с клофарабин трябва да се преустанови, ако по някаква причина пациентът развие хипотония през 5-те дни от прилагането на лекарството. По-нататъшно лечение с клофарабин, по принцип при по-ниски дози, може да се обмисли, когато пациентите са стабилизирани и органната функция се е възстановила до изходно ниво.

Повечето пациенти, които се повлияват от клофарабин, показват отговор след 1 или 2 цикъла на лечение (вж. точка 5.1). Затова лекуващият лекар трябва да оцени потенциалната полза и рискове, свързани с продължаване на терапията при пациенти, които не показват хематологично и/или клинично подобрене след 2 цикъла на лечение.

Сърдечни нарушения

Пациенти със сърдечно заболяване и такива, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху кръвното налягане или сърдечната функция, трябва да се проследяват внимателно по време на лечението с клофарабин (вж. точки 4.5 и 4.8).

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Липсва опит от клинични изпитвания при педиатрични пациенти с бъбречна недостатъчност (определена при клиничните изпитвания като серумен креатинин ≥ 2 x горната граница на нормата за възрастта), а клофарабин се излъчва главно през бъбреците. Фармакокинетичните данни показват, че клофарабин може да кумулира при пациенти с намален креатининов клирънс (вж. точка 5.2). Затова клофарабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2 за коригиране на дозата). Профилът на безопасност на клофарабин не е установен при пациенти с тежко бъбречно увреждане или пациенти, получаващи бъбречно заместителна терапия (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на лекарствени продукти, свързани с бъбречна токсичност и такива, елиминирани чрез тубулна секреция, като НСПВС, амфотерицин В, метотрексат, аминоксиди, съединения на платината, фоскарнет, пентамидин, циклоспорин, такролимус, ацикловир и валганцикловир, трябва да се избягва, особено по време на 5-дневния период на приложение на клофарабин; трябва да се предпочитат такива лекарствени продукти, за които няма данни, че са нефротоксични (вж. точки 4.5 и 4.8). Наблюдавана е бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност в резултат на инфекции, сепсис и синдром на туморен разпад (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за бъбречна токсичност и клофарабин трябва да се прекрати, ако е необходимо.

Наблюдавано е, че честотата и тежестта на нежеланите реакции, по-специално инфекция, миелосупресия (неутропения) и хепатотоксичност, са повишени, когато клофарабин се използва в комбинация. Във връзка с това, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, когато клофарабин се използва в комбинирани схеми.

Пациенти, лекувани с клофарабин, могат да получат повръщане и диария; по тази причина те трябва да бъдат посъветвани за съответните подходящи мерки за избягване на дехидратация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако се появят симптоми на замаяване, примаяване или намалено отделяне на урина. Трябва да се обмисли профилактичното прилагане на лекарствени продукти против повръщане.

Хепатобилиарни нарушения

Липсва опит при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин $> 1,5$ x горната граница на нормата плюс ASAT и ALAT > 5 x горната граница на нормата), а черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност. Следователно, клофарабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3). Едновременната употреба на лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, трябва да се избягва винаги, когато е възможно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ако пациентът получи хематологична токсичност при неутропения от 4-та степен (ABN $< 0,5 \times 10^9/l$) с продължителност ≥ 4 седмици, след това дозата трябва да се намали с 25% за следващия цикъл.

При всеки пациент, получил тежка нехематологична токсична реакция (токсична реакция от 3-та степен, според NCI CTC) за трети път, тежка токсична реакция, която не отзвучава в рамките на 14 дни (с изключение на гадене/повръщане), или животозастрашаваща, или инвалидизираща неинфекциозна нехематологична токсична реакция (токсична реакция от 4-та степен, според NCI CTC) лечението с клофарабин трябва да се прекрати (вж. точка 4.2).

Пациенти, които са били подложени на трансплантация на хемопоестични стволови клетки (HSCT) може да са с по-висок риск за хепатотоксичност, насочващ за венооклузивна болест (ВОБ) след лечение с клофарабин (40 mg/m^2), когато се използва в комбинация с етопозид (100 mg/m^2) и циклофосфамид (440 mg/m^2). По време на постмаркетинговия период, сериозни хепатотоксични нежелани реакции на ВОБ при педиатрични и възрастни пациенти след лечение с клофарабин, са свързани с фатален изход. Съобщени са случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, включително с летален изход при лечение с клофарабин (вж. точка 4.8).

Повечето пациенти са получавали определени терапевтични лечения, които включват бусулфан, мелфалан и/или комбинация от циклофосфамид и лъчетерапия на цялото тяло. В едно комбинирано проучване фаза 1/2 на клофарабин при педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна остра левкемия са съобщени тежки хепатотоксични събития.

Понастоящем има ограничени данни за безопасността и ефикасността на клофарабин при приложението му за повече от 3 цикъла на лечение.

Evoltra съдържа натрий

Този лекарствен продукт съдържа 72 mg натрий на флакон, които са еквивалентни на 3,6% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий на СЗО. Максималната дневна доза на този продукт е еквивалентна на 23,4% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий на СЗО.

Счита се, че Evoltra е с високо ниво на натрий. Това трябва да се има предвид при пациенти на диета с ниско съдържание на натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Досега не са провеждани специални проучвания за взаимодействията на клофарабин. Не са известни, обаче, клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти или тестове за лабораторни изследвания.

Клофарабин не се метаболизира в откриваеми количества от цитохром P450 (CYP) ензимната система. Затова е малко вероятно да взаимодейства с активни вещества, които потискат или стимулират цитохром P450 ензимите. В допълнение, клофарабин е малко вероятно да потиска която и да е от 5-те главни изоформи на CYP при човека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4), или да стимулира 2 от тези изоформи (1A2 и 3A4) при плазмените концентрации, достигани след интравенозна инфузия на $52 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$. В резултат на това, не се очаква да повлиява метаболизма на активни вещества, известни като субстрати на тези ензими.

Клофарабин се екскретира главно през бъбреците. Поради това, съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които се свързват с бъбречна токсичност и такива, които се елиминират чрез тубулна секреция, като НСПВС, амфотерицин В, метотрексат, аминозиди, съединения на платината, фоскарнет, пентамидин, циклоспорин, такролимус, ацикловир и валганцикловир, трябва да се избягва, особено по време на 5-дневния период на приложение на клофарабин (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност. Поради това, едновременно използване с лекарствени продукти, които се свързват с чернодробна токсичност, трябва да се избягва винаги, когато е възможно (вж. точки 4.4 и 4.8).

Пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват кръвното налягане или сърдечната функция, трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с клофарабин (вж. точки 4.4 и 4.8)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния риск, който носи лечението с клофарабин (вж. точка 5.3), жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с клофарабин и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението.

Мъжете трябва да използват ефективни методи за контрацепция и да бъдат посъветвани да не стават бащи, докато получават лечение с клофарабин и в продължение на 3 месеца след приключване на лечението.

Бременност

Няма данни за употребата на клофарабин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, вкл. тератогенност (вж. точка 5.3). Клофарабин може да причини сериозни вродени аномалии, когато се прилага по време на бременност. Затова Evoltra не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър, освен в случай на категорична необходимост (т.е. само, ако потенциалната полза за майката е по-голяма от риска за плода). Ако пациентката забременее по време на лечение с клофарабин, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали клофарабин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Екскрецията на клофарабин в млякото на животни не е била проучвана. Поради наличния потенциал за сериозни нежелани реакции при кърмчета обаче, кърменето трябва да се преустанови преди, по време на и в рамките на 2 седмици след приключване на лечение с Evoltra (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Наблюдавани са свързани с дозата токсични ефекти върху мъжките репродуктивни органи при мишки, плъхове и кучета и токсични ефекти върху женските репродуктивни органи при мишки (вж. точка 5.3). Тъй като ефектът от лечението с клофарабин върху фертилитета при хора не е известен, трябва да се обсъди репродуктивно планиране с пациентите, както е уместно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на клофарабин върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че може да получат нежелани реакции като замаяност, примаяване или пристъпи на прилошаване по време на лечението и да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини в такива случаи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Почти всички пациенти (98%) са получили поне една нежелана реакция, счестена от изследователя за свързана с клофарабин. Най-често съобщаваните са гадене (61% от пациентите), повръщане (59%), фебрилна неутропения (35%), главоболие (24%), обрив (21%), диария (20%), пруритус (20%), пирексия (19%), синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия (15%), умора (14%), тревожност (12%), възпаление на лигиваците (11%) и зачервяване (11%). Шестдесет и осем пациенти (59%) са получили поне една сериозна, свързана с клофарабин нежелана реакция. Един пациент е прекъснал лечението поради хипербилирубинемия от 4-та степен след прием на 52 mg/m²/ден, която се счита за свързана с

лечението с клофарабин. Трима пациенти са починали от нежелани събития, преценени от изследователя като свързани с лечението с клофарабин: един пациент е починал от респираторен дистрес, хепатоцелуларно увреждане и синдром на нарушена капилярна пропускливост; един пациент от VRE сепсис и мултиорганна недостатъчност; и един пациент от септичен шок и мултиорганна недостатъчност.

Табличен списък на нежеланите реакции

Предоставената информация се основава на данни, получени от клинични изпитвания, в които 115 пациенти (на възраст > 1 и ≤ 21 години) с ОЛЛ, или с остра миелоидна левкемия (ОМЛ) са получили поне една доза клофарабин в препоръчителната доза от 52 mg/m^2 дневно за 5 дни.

В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции по системно-органна класификация и честота (много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$)). Нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период, също са включени в таблицата по-долу в категорията „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)”. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Пациентите в напреднали стадии на ОЛЛ или ОМЛ могат да имат съпътстващи състояния, които правят причинно-следствената връзка на нежеланите реакции трудна за оценка поради разнообразието от симптоми, свързани с основното заболяване, неговото прогресиране и едновременно приложение на много на брой лекарствени продукти.

Нежелани реакции, считани за свързани с клофарабин и съобщени с честота $\geq 1/1\,000$ (т.е. при $> 1/115$ пациенти) в клинични изпитвания и постмаркетингов период	
Инфекции и инфестации	<i>Чести:</i> Септичен шок*, сепсис, бактериемия, пневмония, херпес зостер, херпес симплекс, орална кандидоза <i>С неизвестна честота:</i> Колит, причинен от <i>C. difficile</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<i>Чести:</i> Синдром на туморен разпад*
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Много чести:</i> Фебрилна неутропения <i>Чести:</i> Неутропения
Нарушения на имунната система	<i>Чести:</i> Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести:</i> Анорексия, намален апетит, дехидратация <i>С неизвестна честота:</i> хипонатриемия
Психични нарушения	<i>Много чести:</i> Тревожност <i>Чести:</i> Възбуда, безпокойство, промяна в психичното състояние
Нарушения на нервната система	<i>Много чести:</i> Главоболие <i>Чести:</i> Сънливост, периферна невропатия, парестезии, замаяност, тремор
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Чести:</i> Хипоакузис
Сърдечни нарушения	<i>Чести:</i> Перикарден излив*, тахикардия*
Съдови нарушения	<i>Много чести:</i> Зачервяване* <i>Чести:</i> Хипотония*, синдром на нарушена капилярна пропускливост (capillary leak syndrome), хематом,
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Чести:</i> Респираторен дистрес, епистаксис, диспнея, тахипнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	<i>Много чести:</i> Повръщане, гадене, диария

	<i>Чести:</i> Хеморагия в устната кухина, кървене от венците, хематемеза, коремна болка, стоматит, болка в горната абдоминална област, прокталгия, улцерации в устната кухина <i>С неизвестна честота:</i> Повишение на панкреатичните ензими амилаза и липаза в серума, ентероколит, неутропеничен колит, тифлит
Хепатобилиарни нарушения	<i>Чести:</i> Хипербилирубинемия, жълтеница, венооклузивна болест, повишени стойности на аланинаминотрансфераза (ALAT)* и аспаратаминотрансфераза (ASAT)*, чернодробна недостатъчност <i>Нечести:</i> Хепатит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много чести:</i> Умора, пирексия, възпаление на лигавиците <i>Чести:</i> Мултиорганна недостатъчност, синдром на системен възпалителен отговор*, болка, втрисане, раздразнителност, оток, периферен оток, горещи вълни, необичайни усещания
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Много чести:</i> Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, пруритус, <i>Чести:</i> Макуло-папулозен обрив, петехии, еритем, сърбящ обрив, ексфолиация на кожата, генерализиран обрив, алопеция, кожна хиперпигментация, генерализиран еритем, еритематозен обрив, суха кожа, хиперхидроза <i>С неизвестна честота:</i> Синдром на Stevens- Johnson (SJS), токсична епидермална некролиза (TEN)
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести:</i> Болки в крайниците, миалгия, болки в костите, болки в гръдната стена, артралгия, болки във врата и гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Чести:</i> Хематурия* <i>Чести:</i> Бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност
Изследвания	<i>Чести:</i> Намаляване на теллото
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<i>Чести:</i> Контузии

* вж. по-долу

** Всички нежелани реакции, които са настъпили най-малко два пъти (т.е. 2 или повече реакции (1,7%)) са включени в тази таблица

Описание на избрани нежелани реакции

Нарушения на кръвта и лимфната система

Най-честите отклонения в хематологичните лабораторни показатели, наблюдавани при пациенти лекувани с клофарабин, са анемия (83,3%; 95/114); левкопения (87,7%; 100/114); лимфопения (82,3%; 93/113), неутропения (63,7%; 72/113) и тромбоцитопения (80,7%; 92/114). По-голямата част от тези събития са били от степен ≥ 3 .

По време на постмаркетинговия период има съобщения за продължителни цитопении (тромбоцитопения, анемия, неутропения и левкопения) и костно-мозъчна недостатъчност. Наблюдавани са събития на кървене при наличие на тромбоцитопения. Съобщава се за хеморагия, включително церебрална, гастроинтестинална и пулмонална хеморагия, която може да е свързана с фатален изход (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения

Шестдесет и четирима пациенти от 115 (55,7%) са получили поне една нежелана реакция, проявила се като съдово нарушение. Двадесет и трима пациенти от 115 са получили съдово нарушение, счтено като свързано с клофарабин, като най-често съобщаваните са зачервяване (13 събития; не са сериозни) и хипотония (5 събития; всички счтени за сериозни; вж. точка 4.4). По-голямата част от тези събития на хипотония обаче са наблюдавани при пациенти, които са имали придружаващи тежки инфекции.

Сърдечни нарушения

Петдесет процента от пациентите са получили поне една нежелана реакция, проявила се като сърдечно нарушение. Единадесет реакции при 115 пациенти са счтени като свързани с клофарабин, като нито една не е била сериозна, а най-често съобщаваното сърдечно нарушение е тахикардия (35%) (вж. точка 4.4); при 6,1% (7/115) пациенти тахикардията е счтена за свързана с клофарабин. По-голямата част от сърдечните нежелани реакции са съобщени през първите 2 цикъла.

Перикарден излив и перикардит са наблюдавани като нежелани реакции при 9% (10/115) от пациентите. Три от тези събития са оценени като свързани с клофарабин: перикарден излив (2 събития; 1 от които сериозно) и перикардит (1 събитие; несериозно). При по-голямата част от пациентите (8/10) перикардният излив и перикардитът са определени като асимптомни и с малко или без клинично значение при ехокардиографско изследване. Перикардният излив обаче е бил клинично значим при 2 пациенти със свързано с излива хемодинамично нарушение.

Инфекции и инфестации

Четиридесет и осем процента от пациентите са имали една или повече продължаващи инфекции преди лечението с клофарабин. Общо 83% от пациентите са получили поне 1 инфекция като нежелана реакция след лечение с клофарабин, включително гъбична, вирусна и бактериална инфекция (вж. точка 4.4). Двадесет и едно (18,3%) събития са счтени за свързани с клофарабин, от които за сериозни са приети инфекция свързана с катетера (1 събитие), сепсис (2 събития) и септичен шок (2 събития; 1 пациент е починал (вж. по-горе)).

По време на постмаркетинговия период има съобщения за бактериални, гъбични и вирусни инфекции, които може да бъдат фатални. Тези инфекции може да доведат до септичен шок, дихателна недостатъчност, бъбречна недостатъчност и/или полиорганна недостатъчност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Четиридесет и един пациенти от 115 (35,7%) са получили поне една нежелана реакция, проявила се като нарушение на бъбреците и пикочните пътища. Най-често срещаната бъбречна токсичност при педиатрични пациенти е повишен креатинин. Повишен креатинин от 3-та или 4-та степен се наблюдава при 8% от пациентите. Нефротоксични лекарствени продукти, туморен разпад и туморен разпад с хиперурикемия могат да допринесат за бъбречна токсичност (вж. точки 4.3 и 4.4). Като цяло хематурия е наблюдавана при 13% от пациентите. Четири нежелани реакции, свързани с бъбречни нарушения при 115 пациенти са счтени за свързани с клофарабин, като нито една не е била сериозна; хематурия (3 събития) и остра бъбречна недостатъчност (1 събитие) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност на клофарабин и 25,2% от пациентите са получили поне една нежелана реакция, проявила се като хепатобилиарно нарушение (вж. точки 4.3 и 4.4). Шест събития са счтени за свързани с клофарабин, от които остър холецистит (1 събитие), холелитиаза (1 събитие), хепатоцелуларно увреждане (1 събитие; пациентът е починал (вж. по-горе)) и хипербилирубинемия (1 събитие; пациентът е спрял терапията (вж. по-горе)) са оценени като сериозни. Две съобщения при педиатрични пациенти (1,7%) за венооклузивна болест (ВОБ) са счтени за свързани с изпитваното лекарство.

Случаите на ВОБ по време на постмаркетинговия период при педиатрични и възрастни пациенти са били свързвани с фатален изход (вж. точка 4.4).

В допълнение, 50/113 пациенти, получаващи клофарабин, са имали силно (поне 3-та степен по NCI CTC) повишени стойности на ALAT, 36/100 повишени стойности на ASAT и 15/114 повишени стойности на билирубина. По-голямата част от повишените стойности на ALAT и ASAT са настъпили в рамките на 10 дни от приложението на клофарабин и са се върнали до ≤ 2 степен за 15 дни. В случаите, при които са налице данни от проследяване, повечето от повишените стойности на билирубина са се върнали до ≤ 2 степен за 10 дни.

Синдром на системен възпалителен отговор (SIRS) или синдром на нарушена капилярна пропускливост (capillary leak syndrome)

SIRS, синдром на нарушена капилярна пропускливост (признаци и симптоми на освобождаване на цитокинини, например тахипнея, тахикардия, хипотония, белодробен оток) са съобщени като нежелани реакции при 5% (6/115) от педиатричните пациенти (5 ОЛЛ, 1 АМЛ) (вж. точка 4.4). Съобщени са тринадесет събития на синдром на туморен разпад, синдром на нарушена капилярна пропускливост или SIRS; SIRS (2 събития; и двете счетени за сериозни), синдром на нарушена капилярна пропускливост (4 събития; 3 от които са счетени за сериозни и свързани) и синдром на туморен разпад (7 събития; 6 от които са счетени за свързани, а 3 от тях сериозни).

Случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост, наблюдавани по време на постмаркетинговия период, са били свързвани с фатален изход (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

При лечение с клофарабин се съобщава за появата на ентероколит, включително неутропеничен колит, тифлит и причинен от *C. difficile* колит. Ентероколитът може да доведе до некроза, перфорация или септични усложнения и може да е свързан с фатален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Има съобщения за синдром на Stevens - Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN), в това число и фатални случаи при пациенти, които получават или наскоро са лекувани с клофарабин. Има съобщения и за други ексфолиативни състояния.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Симптоми

Няма съобщения за случаи на предозиране. Възможните симптоми на предозиране обаче, се очаква да включват гадене, повръщане, диария и тежка костно-мозъчна супресия. Досега, най-високата дневна доза, прилагана при хора, е 70 mg/m^2 за 5 последователни дни (двама педиатрични пациенти с ОЛЛ). Токсичните реакции, наблюдавани при тези пациенти, включват повръщане, хипербилирубинемия, повишени стойности на трансaminaзите и макулопапулозен обрив.

Лечение

Не съществува специфична антидотна терапия. Препоръчва се незабавно прекратяване на терапията, внимателно наблюдение и предприемане на подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антиметаболити, АТС код: L01BB06.

Механизъм на действие

Клофарабин е антиметаболит на пуриновите нуклеозиди. Смята се, че неговата антитуморна активност се дължи на 3 механизма:

- Инхибиране на ДНК полимеразата α , което води до спиране на елонгацията на ДНК веригата и/или ДНК синтеза/репарацията;
- Инхибиране на рибонуклеотид редуктазата с редукция на клетъчните пулове от дезоксинуклеотид трифосфат (дНТФ);
- Нарушаване целостта на митохондриалната мембрана с освобождаване на цитохром С и на други проапоптотични фактори, което води до програмирана клетъчна смърт дори при неделящи се лимфоцити.

Първо, клофарабин трябва да дифузира или да бъде транспортиран до таргетните клетки, където се подлага на последователно фосфорилиране до моно- и бифосфат от вътреклетъчните кинази и накрая до активния конюгат – клофарабин 5'-трифосфат. Клофарабин има висок афинитет към един от активиращите фосфорилиращи ензими – дезоксицитидин киназа – който е по-висок от този на природния субстрат - дезоксицитидин.

В допълнение, клофарабин притежава по-голяма резистентност към клетъчно разграждане от аденозин деаминазата и намалена податливост към фосфоролитично разцепване, отколкото другите активни вещества от своя клас, докато афинитетът на клофарабин трифосфат към ДНК полимеразата α и рибонуклеотид редуктазата е подобен или е по-голям от този на дезоксиаденозин трифосфат.

Фармакодинамични ефекти

In vitro проучвания показват, че клофарабин инхибира клетъчния растеж и е цитотоксичен за редица бързо пролифериращи хематологични клетъчни линии и клетъчни линии от солидни тумори. Той е активен и срещу лимфоцити и макрофаги в латентно състояние. В допълнение, клофарабин забавя туморния растеж и в някои случаи причинява туморна регресия в избрани човешки и миши ксенотрансплантати, имплантирани на мишки.

Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност: За да стане възможно извършването на систематична оценка на отговорите, наблюдавани при пациентите, независима комисия за преценка на повлияването от терапията (Independent Response Review Panel (IRRP)) определя следните степени на отговор въз основа на определенията, дадени от групата по детска онкология (Children's Oncology Group):

CR = Пълна ремисия	Пациенти, които отговарят на всеки един от следните критерии: • Без данни за циркулиращи бласти или екстрамедуларна болест; • M1 костен мозък ($\leq 5\%$ бласти); • Възстановяване на периферния брой (тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/l$ и АБН $\geq 1,0 \times 10^9/l$).
CRp = Пълна ремисия без възстановяване на общия тромбоцитен брой	• Пациенти, които отговарят на всички критерии за CR, с изключение на възстановяване на тромбоцитния брой до $> 100 \times 10^9/l$.
PR = Частична ремисия	Пациенти, които отговарят на следните критерии: • Пълно изчезване на циркулиращите бласти; • M2 костен мозък ($\geq 5\%$ и $\leq 25\%$ бласти) и поява на нормални прогениторни клетки; • M1 костен мозък, който не е в CR или CRp
Степен на обща ремисия (OR)	• $(\text{Брой пациенти с CR} + \text{Брой пациенти с CRp}) \div \text{Брой подходящи пациенти, получаващи клофарабин.}$

Безопасността и ефикасността на клофарабин са оценени в открито несравнително проучване фаза I с повишаване на дозата при 25 педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна левкемия (17 ОЛЛ; 8 ОМЛ), при които стандартната терапия не е дала резултат или за които не съществува друга терапия. Приложението е започнало с доза 11,25 с повишаване до 15, 30, 40, 52 и 70 mg/m²/ден чрез интравенозна инфузия за 5 дни, на всеки 2 до 6 седмици в зависимост от токсичността и отговора. Девет от 17 пациенти с ОЛЛ са лекувани по схема 52 mg/m²/ден клофарабин. От 17 пациенти с ОЛЛ, 2-ма получават пълна ремисия (12%; PR), а 2-ма частична ремисия (12%; PR) при вариращи дози. Дозоограничаващите токсични реакции в това проучване са хипербилирубинемия, повишени стойности на трансаминазите и макулопапулозен обрив, получени при 70 mg/m²/ден (2-ма пациенти с ОЛЛ; вж. точка 4.9).

Проведено е многоцентрово, открито, несравнително проучване на клофарабин във фаза II за определяне на степента на обща ремисия (OR) при пациенти със свръхинтензивна предходеща терапия (на възраст ≤ 21 години към момента на първоначално поставяне на диагнозата), страдащи от рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ, дефинирана, съгласно Френско-американско-британската класификация. Установената в посоченото по-горе проучване фаза I максимално допустима доза от 52 mg/m²/ден клофарабин е прилагана чрез интравенозна инфузия за 5 последователни дни на всеки 2 до 6 седмици. Таблицата по-долу обобщава основните резултати за ефикасност за това проучване.

Пациентите с ОЛЛ не трябва да са били подходящи за терапия от по-висок лечебен потенциал, и трябва да имат втори или последващ рецидив и/или да са рефрактерни, т.е. недостигнали ремисия след поне две предходни схеми. Преди включване в проучването, при 58 от общо 61 пациенти (95%) са приложени 2 до 4 различни индукционни схеми, а 18/61 (30%) от тях са били подложени на поне 1 предшествваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT). Медианата на възрастта на лекуваните пациенти (37 мъже, 24 жени) е 12 години.

Приложението на клофарабин е довело до драматична и бърза редукция на периферните левкемични клетки при 31 от 33-мата пациенти (94%) с измерим абсолютен брой на бластите на изходно ниво. 12-те пациенти, постигнали обща ремисия (CR + CRp), са имали медиана на времето на преживяемост от 69,5 седмици към крайната дата за събиране на данни. Отговори са наблюдавани при различни имунофенотипи на ОЛЛ, вкл. про-B-клетъчен и Т-клетъчен. Въпреки че честотата на трансплантации не е била крайна точка в проучването, 10/61 пациенти (16%) са били подложени на HSCT след лечение с клофарабин (3 - след постигане на CR, 2 - след CRp, 3 - след PR, 1 пациент, при който лечението е преценено за неуспешно от IRRP, и 1 - който е преценен като невъзможен за оценка от IRRP). При пациентите, подложени на HSCT, се наблюдава сливане на продължителността на отговорите.

Резултати за ефикасност от основното проучване при пациенти (на възраст ≤ 21 г. към първоначалното поставяне на диагнозата) с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ след прилагане на поне две предшествващи схеми				
Степен на отговор	ITT* пациен-ти (n = 61)	Медиана на продължител-ността на ремисия (седмици) (95% CI)	Медиана на времето до прогресия (седмици)** (95% CI)	Медиана на общата преживяемост (седмици) (95% CI)
Обща ремисия (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7 до 47,9)	38,2 (15,4 до 56,1)	69,5 (58,6 до -)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1 до -)	56,1 (13,7 до -)	72,4 (66,6 до -)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 до 38,3)	37,0 (9,1 до 42)	53,7 (9,1 до -)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0 до -)	14,4 (7,0 до -)	33,0 (18,1 до -)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 до 47,9)	28,7 (13,7 до 56,1)	66,6 (42,0 до -)
Неуспешно лечение	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 до 5,1)	7,6 (6,7 до 12,6)
Невъзможност за оценка	10 (16%)	N/A		
Всички пациенти	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 до 6,1)	12,9 (7,9 до 18,1)
*ITT = популация лекувани пациенти				
**Живите пациенти и пациентите в ремисия към момента на последното проследяване са цензурирани към този момент за целите на анализа.				

Данни за индивидуална продължителност на ремисия и преживяемост за пациенти, които са постигнали CR или CRp			
Най-добро повлияване	Време до OR (седмици)	Продължителност на ремисия (седмици)	Обща преживяемост (седмици)
Пациенти, които не са претърпели трансплантация			
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
Пациенти, които са претърпели трансплантация, докато са в продължителна ремисия*			
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+
Пациенти, които са претърпели трансплантация след алтернативна терапия или рецидив*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***
* Продължителност на ремисията, цензурирана по време на трансплантацията			
** Пациент, получил трансплантация след алтернативна терапия			
*** Пациент, получил трансплантация след рецидив			

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за този продукт. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за продукта и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Фармакокинетиката на клофарабин е проучена при 40 пациенти на възраст между 2 и 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ. Пациентите са включени в едно проучване във фаза I (n = 12) или две във фаза II (n = 14 / n = 14) проучвания за безопасност и ефикасност и са получавали многократни дози клофарабин чрез интравенозна инфузия (вж. точка 5.1).

Фармакокинетика при пациенти на възраст от 2 до 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ след прилагане на многократни дози клофарабин чрез интравенозна инфузия		
Параметър	Оценка на база некомпартиментен анализ (n = 14 / n = 14)	Оценка на база друг анализ
Разпределение:		
Обем на разпределение (стационарен)	172 l/m ²	
Свързване с плазмените протеини		47,1%
Серумен албумин		27,0%
Елиминиране:		
β полуживот на клофарабин	5,2 часа	
Полуживот на клофарабин трифосфат		> 24 часа
Системен клирънс	28,8 l/h/m ²	
Бъбречен клирънс	10,8 l/h/m ²	
Екскретирана в урината доза	57%	

Мултивариантен анализ показва, че фармакокинетиката на клофарабин зависи от теглото и въпреки, че е установено, че левкоцитният брой влияе върху фармакокинетиката на клофарабин, това не е достатъчно за индивидуализиране на схемата на прилагане на даден пациент въз основа на броя на левкоцитите. Интравенозната инфузия на 52 mg/m² клофарабин води до еквивалентна експозиция при тегло в широки граници. C_{max}, обаче, е обратно пропорционална на теглото на пациента и по тази причина малки деца може да имат по-висока C_{max} в края на инфузията, отколкото типично 40-килограмово дете, на което се дава същата доза клофарабин на m². Съответно, при деца с тегло < 20 kg трябва да се обмисли по-дългото време на инфузия (вж. точка 4.2).

Биотрансформация и елиминиране

Клофарабин се елиминира чрез комбинация от бъбречна и небъбречна екскреция. Около 60% от дозата се екскретира непроменена в урината след 24 часа. Стойностите на клирънса на клофарабин се оказват много по-високи от скоростта на гломеруларната филтрация, което предполага, че филтрацията и тубулната екскреция са механизмите на реналното елиминиране. Тъй като, обаче, клофарабин не се метаболизира откриваемо от цитохром P450 (CYP) ензимната система, понастоящем пътищата на неренално елиминиране остават неизвестни.

Не се наблюдава видима разлика във фармакокинетиката между пациенти с ОЛЛ или ОМЛ, или между мъже и жени.

При тази популация не е установена зависимост между експозицията на клофарабин или клофарабин трифосфат и тяхната ефикасност или токсичност.

Специални групи пациенти

Възрастни (възраст > 21 и < 65 години)

До този момент няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността на клофарабин при възрастни пациенти. Фармакокинетиката на клофарабин, обаче, при възрастни с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ след приложение на единична доза от 40 mg/m² клофарабин чрез интравенозна инфузия в течение на 1 час, е сравнима с описаната по-горе при пациенти на възраст от 2 до 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ след приложение на 52 mg/m² клофарабин чрез интравенозна инфузия в течение на 2 часа за 5 последователни дни.

Старческа възраст (възраст ≥ 65 години)

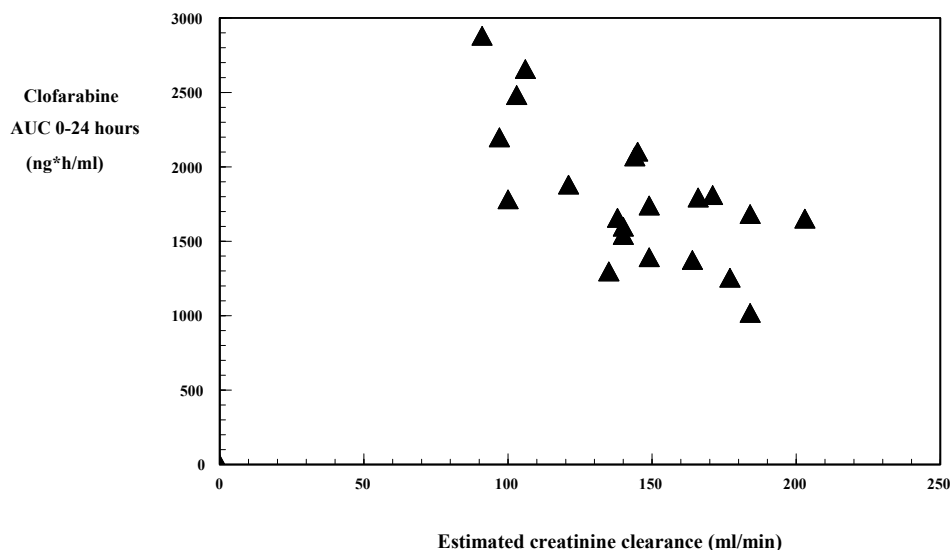
До този момент няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността на клофарабин при пациенти на възраст 65 години, или по-възрастни.

Бъбречно увреждане

Към днешна дата има ограничени данни за фармакокинетиката на клофарабин при педиатрични пациенти с намален креатининов клирънс. Тези данни, обаче, показват, че клофарабин може да кумулира в организма на пациенти с намален креатининов клирънс (вж. фигурата по-долу).

Популационните фармакокинетични данни от възрастни и педиатрични пациенти показват, че при пациентите със стабилно, умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30-60 ml/min), приемащи намалена с 50% доза, се постига експозиция на клофарабин, подобна на тази, при пациенти с нормална бъбречна функция, приемащи стандартна доза.

AUC_{0-24 часа} на клофарабин по изходно оценен креатининов клирънс при пациенти на възраст от 2 до 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ (n = 11 / n = 12) след прилагане на многократни дози клофарабин чрез интравенозна инфузия (креатининовият клирънс е изчислен по формулата на Schwartz)



Чернодробно увреждане

Липсва опит при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин $> 1,5$ x горната граница на нормата плюс ASAT и ALAT > 5 x горната граница на нормата), а черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания на клофарабин при мишки, плъхове и кучета показват, че бързо пролифериращите тъкани са основните прицелни органи на токсичните въздействия.

При плъхове са наблюдавани ефекти върху сърцето, отговарящи на кардиомиопатия и допринасящи за появяване на признаци на сърдечна недостатъчност след повтарящи се цикли на третиране. Честотата на възникване на тези токсични реакции зависи както от дозата на приложения клофарабин, така и от продължителността на лечението. Те са съобщавани при нива на експозиция (C_{max}) приблизително 7 до 13 пъти (след 3 или повече цикъла на прилагане) или 16 до 35 пъти (след един или повече цикъла на прилагане) по-високи от клиничните експозиции. Наблюдаваните при по-ниски дози минимални ефекти предполагат, че съществува праг за токсичните въздействия върху сърцето и нелинейната плазмена фармакокинетика при плъховете може би играе роля в наблюдаваните ефекти. Потенциалният риск за хора не е известен.

При плъхове е съобщена гломерулонефropатия при нива на експозиция 3 до 5 пъти по-високи от клиничната AUC след 6 цикъла на прилагане на клофарабин. Тя се характеризира с незначително уплътняване на гломеруларната базална мембрана със само леко увреждане на тубулите и не е свързана с промени в серумната биохимия.

При плъхове са наблюдавани чернодробни ефекти след хронично приложение на клофарабин. Те вероятно представляват наслагване на дегенеративни и регенеративни изменения в резултат на лечебните цикли и не са свързани с промени в серумната биохимия. Хистологични доказателства за чернодробни ефекти са наблюдавани при кучета след еднократно приложение на високи дози, но те също не са били придружени от промени в серумната биохимия.

Свързани с дозата токсични въздействия върху мъжките репродуктивни органи са наблюдавани при мишки, плъхове и кучета. Тези ефекти включват билатерална дегенерация на семенния епител с ретенция на сперматиди и атрофия на интерстициалните клетки при плъхове при нива на свръхекспозиция ($150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$) и клетъчна дегенерация на епидидима и дегенерация на семенния епител при кучета, при клинично релевантни нива на експозиция ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ клофарабин).

Късна овариална атрофия или дегенерация и апоптоза на лигавицата на матката са наблюдавани при женски мишки при единствената използвана доза от $225 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ клофарабин.

Клофарабин има тератогенен ефект при плъхове и зайци. Увеличена постимплантационна загуба, намалено фетално телесно тегло и намален брой на котилото, заедно с увеличен брой на малформациите (общи външни, мекогъканни) и скелетни изменения (включващи забавена осификация) са съобщени при плъхове, получаващи дози приблизително 2 до 3 пъти по-високи от клиничната експозиция ($54 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$) и при зайци, получаващи $12 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ клофарабин. (Няма данни за експозицията при зайци). Прагът за токсичност върху развитието е $6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при плъхове, и $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при зайци. Нивото на токсичност при майката без наблюдаване на ефекти, при плъхове е $18 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, а при зайци е повече от $12 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$. Не са провеждани проучвания на фертилитета.

Проучванията за генотоксичност показват, че клофарабин не е мутагенен при бактериалния тест за обратни мутации, но индуцира кластогенни ефекти при теста за неактивирани хромозомни аберации в овариални клетки от китайски хамстер (CHO) и при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Не са провеждани изследвания за карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години

Разреденият концентрат е химически и физически стабилен в течение на 3 дни при 2°C до 8°C и на стайна температура (до 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло тип I със запушалка от бромобутилова гума, полипропиленово отчупващо се капаче и алуминиева обкатка. Флаконите съдържат 20 ml концентрат с разтвор за инфузия и са опаковани в кутия. Една кутия съдържа 1, 3, 4, 10 или 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Специални предпазни мерки при приложение

Evoltra 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда преди приложение. Трябва да се филтрира през стерилен филтър за спринцовка с пори 0,2 микрометра и след това да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за интравенозна инфузия до получаване на общ обем според примерите, посочени на таблицата по-долу. Крайният обем на разреждане, обаче, може да варира в зависимост от клиничното състояние на пациента и преценката на лекаря. (Ако използването на филтър за спринцовка с пори 0,2 микрометра не е възможно, концентратът трябва да се филтрува предварително през филтър с пори 5 микрометра, след това да се разреди и тогава да се приложи през вграден филтър с пори 0,22 микрометра.)

Предлагана схема за разреждане въз основа на препоръчителната доза от 52 mg/m²/ден клофарабин		
Телесна повърхност (m²)	Концентрат (ml)*	Общ обем на разреждане
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 до 2,40	75,4 до 124,8	150 ml
2,41 до 2,50	125,3 до 130,0	200 ml
*Всеки ml концентрат съдържа 1 mg клофарабин. Всеки флакон от 20 ml съдържа 20 mg клофарабин. По тази причина за получаване на препоръчителната дневна доза клофарабин за пациенти с телесна повърхност ≤ 0,38 m ² ще бъде необходима част от съдържанието на един флакон. За пациенти с телесна повърхност > 0,38 m ² , обаче, за да се получи препоръчителната дневна доза клофарабин, ще се изисква съдържанието на 1 до 7 флакона,.		

След разреждане концентратът трябва да е бистър, безцветен разтвор. Преди приложение трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета.

Указания за работа

Трябва да се спазват процедурите за правилна работа с антинеопластични агенти. С цитотоксични лекарствени продукти трябва да се работи с повишено внимание.

При работа с Evoltra се препоръчва носене на ръкавици за еднократна употреба и защитно облекло. Ако продуктът попадне в контакт с очите, кожата или лигавиците, трябва да се измие незабавно с обилно количество вода.

Бременни жени не трябва да работят с Evoltra.

Изхвърляне

Evoltra е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Нидерландия

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 29 май 2006 г.
Дата на последно подновяване: 14 януари 2016 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ
НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И
УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА
РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И
ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ
ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ
ОБСТОЯТЕЛСТВА**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД
РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПРИ ИЗВЪНРЕДНИ ОБСТОЯТЕЛСТВА**

Това е разрешаване за употреба при извънредни обстоятелства и съгласно чл. 14, ал. 8 от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да проведе следните мерки:

Описание	Срок
ПРУ трябва да предоставя годишни актуализации за всяка нова информация за ефикасност и безопасност на продукта при педиатрични пациенти с остра лимфобластна левкемия, които са получили рецидив или са рефрактерни на лечение след най-малко две предшестващи схеми и когато няма друг вариант за лечение, за който се очаква да доведе до трайно повлияване.	Годишно, едновременно с подаването на периодични актуализирани доклади за безопасност

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Evoltra 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
клофарабин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Един флакон от 20 ml съдържа 20 mg клофарабин.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: натриев хлорид и вода за инжекции. С високо съдържание на натрий.
За допълнителна информация вижте листовката.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Концентрат за инфузионен разтвор
20 mg/20 ml

1 флакон
3 флакона
4 флакона
10 флакона
20 флакона

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Интравенозно приложение.

Да се филтрира и разрежи преди употреба.
Само за еднократна употреба.

Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

Цитотоксичен

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (месец/година)

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да не се замразява.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Неизползваният продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam Нидерландия

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: (номер)

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:

SN:

NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ
ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Evoltra 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
клофарабин
Интравенозно приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

Преди употреба прочетете листовката.

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до: (месец/година)

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида: (номер)

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

20 mg/20 ml

6. ДРУГО

Sanofi B.V.

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Evoltra 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор клофарабин (clofarabine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Evoltra и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете преди да използвате Evoltra
3. Как да използвате Evoltra
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Evoltra
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Evoltra и за какво се използва

Evoltra съдържа активното вещество клофарабин. Клофарабин принадлежи към група лекарства, наречени противоракови лекарства. Той действа, като възпрепятства растежа на аномалните бели кръвни клетки и в крайна сметка ги унищожава. Действа най-добре срещу бързо делящи се клетки – като раковите клетки.

Evoltra се използва за лечение на деца (възраст ≥ 1 година), юноши и млади хора на възраст до 21 години с остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ), когато предишните лечения не са дали резултат или са престанали да имат ефект. Острата лимфобластна левкемия се причинява от необичаен растеж на някои видове бели кръвни клетки.

2. Какво трябва да знаете преди да използвате Evoltra

Не използвайте Evoltra

- ако сте алергични към клофарабин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).;
- ако кърмите (моля, прочетете точка „Бременност и кърмене” по-долу);
- ако имате тежки бъбречни или чернодробни проблеми.

Съобщете на Вашия лекар, ако някое от посочените състояния се отнася за Вас. Ако сте родител на дете, което се лекува с Evoltra, съобщете на лекаря дали някое от тях се отнася за детето Ви.

Предупреждения и предпазни мерки

Съобщете на Вашия лекар, ако някое от посочените състояния се отнася за Вас. Evoltra може да не е подходящ за Вас:

- ако сте получили **тежка реакция** след предишно използване на това лекарство;
- ако имате или сте имали **бъбречно заболяване**;
- ако имате или сте имали **чернодробно заболяване**;
- ако имате или сте имали **сърдечно заболяване**.

Трябва да съобщите незабавно на Вашия лекар или на този, който се грижи за Вас, ако получите някои от посочените оплаквания, тъй като може да се наложи прекратяване на лечението:

- ако получите втрисане или висока температура – тъй като клофарабин намалява броя на образуващите се в костния мозък кръвни клетки, може да се увеличи вероятността да развиете инфекции;
- ако имате затруднено дишане, ускорено дишане или задух;
- ако усетите промяна в пулса;
- ако получите замаяване (примаяване) или прилошаване – това може да бъде симптом на ниско кръвно налягане;
- ако Ви се гади или имате разстройство (редки изпражнения);
- ако урината Ви е по-тъмна от обикновено – важно е да пиете много вода за избягване на обезводняване;
- ако получите обрив с мехури или язви в устата;
- ако загубите апетит, имате гадене, повръщане, диария, тъмно оцветяване на урината и светли изпражнения, стомашна болка, жълтеница (пожълтяване на кожата и очите), или имате общо неразположение, това може да са симптоми на възпаление на черния дроб (хепатит), или чернодробно увреждане (чернодробна недостатъчност);
- ако отделяте малко или не отделяте никаква урина, или имате сънливост, гадене, повръщане, задух, загуба на апетит и/или слабост (това може да са признаци на остра бъбречна недостатъчност/бъбречна недостатъчност).

Ако сте родител на дете, което се лекува с Evoltra, съобщете на лекаря, ако някое от горните състояния се отнася за детето Ви.

По време на лечението с Evoltra Вашият лекар ще ви прави редовни кръвни и други изследвания за следене на здравето Ви. Поради начина на действие на това лекарство, то ще засегне кръвта Ви и други органи.

Обсъдете с лекаря си начините за предпазване от бременност. Младите мъже и жени трябва да използват ефективни начини за предпазване от бременност по време на и след лечението. Вижте точка „Бременност и кърмене” по-долу. Evoltra може да причини увреждане както на мъжките, така и на женските репродуктивни органи. Помолете Вашия лекар да Ви обясни какво може да се направи за Вашето предпазване и възможност да имате семейство.

Други лекарства и Evoltra

Информирайте Вашия лекар, ако използвате или наскоро сте използвали:

- лекарства за сърдечно заболяване;
- лекарства, които повлияват кръвното налягане;
- лекарства, влияещи върху черния дроб или бъбреците;
- всякакви други лекарства, включително такива, отпускани без рецепта.

Бременност и кърмене

Клофарабин не трябва да се използва по време на бременност, освен ако е категорично необходимо.

Жени, които могат да забременеят: трябва да използвате ефективни начини за предпазване от бременност по време на лечението с клофарабин и за 6 месеца след приключване на лечението. Клофарабин може да причини увреждания на плода, ако се използва от бременни жени. Ако сте

бременна или забременеете по време на лечение с клофарабин, **незабавно потърсете медицинска помощ.**

Мъжете също трябва да използват ефективни методи за контрацепция и да бъдат посъветвани да не стават бащи, докато са на лечение с клофарабин и в продължение на 3 месеца след приключване на лечението.

Ако кърмите, трябва да спрете кърменето преди започване на лечението и не трябва да кърмите по време на лечението и в рамките на 2 седмици след приключване на Вашето лечение.

Шофиране и работа с машини

Не шофирайте и не работете с каквито и да са инструменти или машини, ако почувствате замаяване, прималяване или прилошаване.

Evoltra съдържа натрий

Това лекарство съдържа 72 mg натрий (основна съставка на готварската/трапезната сол) във всеки флакон. Това количество е еквивалентно на 3,6% от препоръчителния максимален дневен хранителен прием на натрий за възрастен. Говорете с Вашия фармацевт или лекар, ако имате нужда от 5 или повече флакона дневно по време на цикъла Ви на лечение за продължителен период, особено ако Ви е препоръчано да спазвате диета с ниско съдържание на сол (натрий).

3. Как да използвате Evoltra

Вашето лечение с Evoltra е предписано от лекар специалист, с опит в лечението на левкемия.

Вашият лекар ще определи подходящата за Вас доза в зависимост от височината, теглото и състоянието ви. Преди да Ви се приложи, Evoltra ще бъде разреден с разтвор на натриев хлорид (сол и вода). Съобщете на Вашия лекар, ако спазвате диета с контролиран прием на натрий, тъй като това може да повлияе на начина, по който ще Ви се прилага лекарството.

Вашият лекар ще Ви прилага Evoltra веднъж дневно за 5 дни. Ще се прилага като инфузия през дълга тънка тръбичка, поставена във вената (система) или през малко медицинско приспособление, имплантирано под кожата (портакат), или ако Вие (или Вашето дете) имате имплантиран такъв. Инфузията ще се прилага в течение на 2 часа. Ако Вие (или детето Ви) тежите по-малко от 20 kg, инфузията може да бъде по-продължителна.

Вашият лекар ще проследява състоянието Ви и може да променя дозата в зависимост от това дали се повлиявате от лечението. Важно е да пиете много вода за избягване на обезводняване.

Ако сте използвали повече от необходимата доза Evoltra

Ако смятате, че може да са Ви приложили твърде голямо количество от лекарството, съобщете веднага на Вашия лекар.

Ако сте пропуснали да използвате Evoltra

Вашият лекар ще ви каже кога трябва да Ви се приложи лекарството. Ако смятате, че сте пропуснали доза, съобщете веднага на лекаря си.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на този лекарствен препарат, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Много чести нежелани реакции (може да засегнат повече от 1 на 10 души):

- тревожност, главоболие, повишена температура, умора;
- гадене и повръщане, диария (редки изпражнения);
- зачервяване, сърбяща и възпалена кожа, възпаление на лигавицата на устата и на други места;
- може да развие повече инфекции от обикновено, тъй като Evoltra може да намали броя на някои видове кръвни клетки в организма Ви;
- кожни обриви, които могат да бъдат сърбящи, зачервена, болезнена или лющеща се кожа, включително на дланите на ръцете и на стъпалата, или малки червеникави или лилави петна под кожата.

Чести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 10 души):

- инфекция на кръвта, пневмония, херпес зостер, инфекция на импланта, инфекции на устата като например млечница и херпес;
- промени в биохимичните показатели на кръвта, промени в белите кръвни клетки;
- алергични реакции;
- чувство за жажда и отделяне на по-тъмна или по-малко урина от обикновено, намаляване или загуба на апетита, загуба на тегло;
- възбуда, раздразнителност или нервност;
- чувство на изтръпване или слабост в ръцете и краката, изтръпване на кожата, сънливост, замаяност, треперене;
- увреждане на слуха;
- събиране на течност около сърцето, сърцебиене;
- ниско кръвно налягане, появяване на бучка след тежко натъртване;
- кръвотечение от малките кръвоносни съдове, учестено дишане, кръвотечение от носа, затруднено дишане, задух, кашлица;
- повръщане на кръв, болка в стомаха, болка в седалището;
- кръвоизлив в главата, стомаха, червата или белите дробове, от устата или венците, язви в устата, възпалена устна лигавица;
- пожълтяване на кожата и очите (нарича се също жълтеница) или други чернодробни нарушения;
- синини, косопад, промяна на цвета на кожата, засилено изпотяване, суха кожа или други кожни проблеми;
- болки в гръдната стена или костите, болки във врата или гърба, болки в крайниците, мускулите или ставите;
- кръв в урината;
- органна недостатъчност, болка, увеличено напрежение в мускулите, задържане на вода и отоци на части от тялото, включително на ръцете и краката, промени в психичното състояние, усещане за горещина, студенина или необичайни усещания;
- клофарабин може да повлияе на нивата на определени вещества в кръвта. Вашият лекар ще Ви прави редовни кръвни изследвания, за да проверява дали организмът Ви функционира нормално;
- чернодробно увреждане (чернодробна недостатъчност);
- отделяне на малко или никаква урина, сънливост, повръщане, задух, загуба на апетит и/или слабост (възможни признаци на остра бъбречна недостатъчност или бъбречна недостатъчност).

Нечести нежелани реакции (може да засегнат до 1 на 100 души):

- възпаление на черния дроб (хепатит).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Evoltra

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и кутията след „Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да не се замразява.

След приготвяне и разреждане, Evoltra трябва да се използва веднага или в рамките на 24 часа, ако се съхранява в хладилник (при 2°C до 8°C).

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Evoltra

Активното вещество е клофарабин. Един ml съдържа 1 mg клофарабин. Всеки флакон от 20 ml съдържа 20 mg клофарабин.

Другите съставки са натриев хлорид и вода за инжекции.

Как изглежда Evoltra и какво съдържа опаковката

Evoltra е концентрат за инфузионен разтвор. Той е бистър, почти безцветен разтвор, който преди употреба трябва да се приготви чрез разреждане. Предлага се в стъклени флакони от 20 ml. Флаконите съдържат 20 mg клофарабин и са опаковани в кутия. Всяка кутия съдържа 1, 3, 4, 10 или 20 флакона, но не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

Притежател на разрешението за употреба

Sanofi B.V.

Paasheuwelweg 251105 BP Amsterdam Нидерландия

Производител

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36, avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

Франция

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба.

België/Belgique/Belgien/

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel. +370 5 236 91 40

България

Luxembourg/Luxemburg

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

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

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

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

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

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

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

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Κύπρος

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

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

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

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Това лекарство е разрешено за употреба при „извънредни обстоятелства“. Това означава, че поради рядкото разпространение на болестта до момента не е било възможно да се получи пълна информация за лекарството. Всяка година Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu/> и на уебсайта на Изпълнителната агенция по лекарствата <https://www.bda.bg/bg/>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Специални предпазни мерки при приложение

Evoltra 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда преди приложение. Трябва да се филтрира през стерилен филтър за спринцовка с размер на порите 0,2 микрометра и след това да се разрежи с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инфузионен разтвор до получаване на общ обем според примерите, дадени в таблицата по-долу. Крайният обем на разреждане, обаче, може да варира в зависимост от клиничното състояние на пациента и преценката на лекаря. (Ако използването на филтър за спринцовка с пори 0,2 микрометра не е възможно, концентратът трябва да се филтрира предварително през филтър с пори 5 микрометра, след това да се разрежи и тогава да се приложи през вграден филтър с размер на порите 0,22 микрометра.)

Предлагана схема за разреждане въз основа на препоръчителната доза 52 mg/m ² /ден клофарабин		
Телесна повърхност (m ²)	Концентрат (ml)*	Общ обем на разреждане
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 до 2,40	75,4 до 124,8	150 ml
2,41 до 2,50	125,3 до 130,0	200 ml
*Всеки ml концентрат съдържа 1 mg клофарабин. Всеки флакон 20 ml съдържа 20 mg клофарабин. По тази причина за получаване на препоръчителната дневна доза клофарабин за пациенти с телесна повърхност ≤ 0,38 m ² ще бъде необходима част от съдържанието на един флакон. За пациенти с телесна повърхност > 0,38 m ² , обаче, за да се получи препоръчителната дневна доза клофарабин, ще се изисква съдържанието на 1 до 7 флакона.		

Разреденият концентрат трябва да е бистър, безцветен разтвор. Преди приложение трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета.

Доказана е химична и физична стабилност на разредения концентрат за 3 дни при 2°C до 8°C и на стайна температура (до 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, периодът на използване и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането е извършено при контролирани и валидирани асептични условия. Да не се замразява.

Указания за работа

Трябва да се спазват процедурите за правилна работа с антинеопластични средства. С цитотоксични лекарствени продукти трябва да се работи с повишено внимание.

При работа с Evoltra се препоръчва носене на ръкавици за еднократна употреба и защитно облекло. Ако продуктът попадне в контакт с очите, кожата или лигавиците, трябва да се измие незабавно с обилно количество вода.

Бременни жени не трябва да работят с Evoltra.

Изхвърляне

Evoltra е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.