

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Evoltra 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden mililitr koncentrátu obsahuje 1 mg klofarabinu.

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 20 mg klofarabinu.

Pomocná látka se známým účinkem

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 180 mg chloridu sodného, což odpovídá 3,6 mg sodíku na 1 ml (0,2 mmol).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Koncentrát pro infuzní roztok.

Čirý, prakticky bezbarvý roztok s pH 4,5 až 7,5 a osmolaritou 270 až 310 mosm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Léčba akutní lymfoblastické leukemie (ALL) u pediatrických pacientů, relabujících či refrakterních po minimálně dvou předchozích léčebných režimech, kde se nepředpokládá přetrvávající odpověď na žádnou jinou léčbu. Bezpečnost a účinnost byly posuzovány ve studiích u pacientů ≤ 21 let při počáteční diagnóze (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčbu musí zahájit a kontrolovat lékař, který má zkušenosti s léčbou pacientů s akutními typy leukemie.

Dávkování

Dospělí (včetně starších osob)

V současné době nejsou k dispozici dostačující údaje, aby bylo možno stanovit bezpečnost a účinnost klofarabinu u dospělých pacientů (viz bod 5.2).

Pediatrická populace

Děti a dospívající (≥ 1 rok)

Doporučená dávka v monoterapii je 52 mg/m^2 plochy tělesného povrchu podávaných 5 po sobě následujících dní intravenózní infuzí po dobu 2 hodin. Plochu tělesného povrchu je třeba vypočítat pomocí aktuální výšky a tělesné hmotnosti pacienta, a to vždy před začátkem každého cyklu. Léčebné cykly se po obnovení normálního stavu krvetvorby (tj. $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) a návratu k výchozímu stavu orgánových funkcí mají opakovat jednou za 2 týdny až 6 týdnů (od prvního dne předchozího

cyklu). Významná toxicita (viz níže) je důvodem k tomu, aby byla dávka o 25 % snížena. Dosavadní zkušenosti s pacienty, kteří absolvovali více než 3 léčebné cykly, jsou omezené (viz bod 4.4).

U většiny pacientů reagujících na klofarabin se projeví odpověď po 1 či 2 léčebných cyklech (viz bod 5.1). Je proto třeba, aby ošetřující lékař posoudil potenciální přínosy a rizika další léčby u pacientů, kteří po 2 léčebných cyklech nevykazují hematologické a/nebo klinické zlepšení (viz bod 4.4).

Děti s tělesnou hmotností < 20 kg

Infuze se má podávat déle než 2 hodiny, aby se redukovaly příznaky úzkosti a podrážděnosti a aby maximální koncentrace klofarabinu nebyly příliš vysoké (viz bod 5.2).

Děti ve věku < 1 rok

Nejsou k dispozici žádné údaje o farmakokinetice, bezpečnosti či účinnosti klofarabinu u kojenců. Doporučené bezpečné a účinné dávky u pacientů do 1 roku proto zatím nebyly stanoveny.

Snížení dávek u pacientů, u nichž se vyskytne hematologická toxicita

Pokud se hodnota ANC neupraví do 6 týdnů od zahájení léčebného cyklu, je třeba provést odběr kostní dřeně/biopsii, aby se stanovila případná refrakterní choroba. Pokud se neprokáže přetrvávající leukémie, doporučuje se v příštím cyklu podávat dávku o 25 % nižší, než byla předchozí dávka podávaná po úpravě hodnoty ANC na $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Pokud u pacienta hodnota ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ přetrvává déle než 4 týdny od zahájení posledního cyklu, pro příští cyklus se doporučuje dávku o 25 % snížit.

Snížení dávek u pacientů, u nichž se vyskytne nehematologická toxicita

Infekce

Pokud se u pacienta rozvine klinicky významná infekce, lze léčbu klofarabinem přerušit do doby, než bude infekce klinicky zvládnuta. Pak lze léčbu obnovit v plné dávce. Pokud dojde k další klinicky významné infekci, je třeba léčbu klofarabinem přerušit až do doby, než bude tato infekce klinicky zvládnuta, a v léčbě pak pokračovat s dávkou o 25 % nižší.

Neinfekční příhody

Pokud se u pacienta vyskytne jeden či více těžkých případů toxicity (toxicity stupně 3 podle kritérií NCI-CTC US National Cancer Institute Common Toxicity Criteria, vyjma nauzey a zvracení), je třeba léčbu odložit do doby, než se hodnoty vrátí k původním parametrům, nebo do doby, kdy již nejsou závažné a potenciální přínos pokračující léčby klofarabinem převáží nad riziky takto pokračující léčby. Poté se doporučuje podávat klofarabin v dávce snížené o 25 %.

Pokud se u pacienta podruhé projeví tatáž těžká toxicita, je třeba léčbu odložit až do doby, než se tato toxicita upraví na výchozí parametry, nebo do doby, kdy již nebude závažná, a potenciální přínos pokračující léčby klofarabinem převáží nad riziky takto pokračující léčby. Poté se doporučuje podávat klofarabin v dávce snížené o dalších 25 %.

U každého pacienta, u něhož se těžká toxicita vyskytne potřetí, nebo u kterého se těžká toxicita neupraví do 14 dnů (výjimky viz výše), nebo kterého toxicita ohrožuje na životě či mu způsobuje invaliditu (toxicita stupně 4 podle kritérií NCI-CTC) (viz bod 4.4), je třeba podávání klofarabinu ukončit.

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

K dispozici jsou omezené údaje, ze kterých vyplývá, že se klofarabin může v těle pacientů se sníženou clearance kreatininu akumulovat (viz body 4.4 a 5.2). Klofarabin je kontraindikován u pacientů s těžkou renální insuficiencí (viz bod 4.3) a při jeho použití u pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.4).

Pacientům se středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 30 – <60 ml/min) je nutné podávat poloviční dávky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

S podáváním klofarabinu u pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin v séru > 1,5násobek horního limitu normálních hodnot (ULN) plus AST a ALT > pětínásobek ULN) nejsou žádné zkušenosti, přičemž játra jsou potenciálním cílovým orgánem toxicity. Klofarabin je proto kontraindikován u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.3) a při jeho podávání pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.4).

Způsob podání

Doporučená dávka se podává formou intravenózní infuze, ačkoliv v klinických hodnoceních se přípravek podával pomocí centrálního žilního katétru. Přípravek Evoltra se nesmí mísit s jinými léčivými přípravky ani současně podávat s jinými léčivými přípravky stejným intravenózním setem (viz bod 6.2). Návod na filtraci a ředění léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

Hypersensitivita na léčivou látku nebo na kteroukoliv pomocnou látku tohoto přípravku uvedenou v bodě 6.1.

Použití u pacientů s těžkou renální insuficiencí nebo těžkou poruchou funkce jater.

Kojení (viz bod 4.6).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Přípravek Evoltra je silné cytostatikum s potenciálně významnými nežádoucími účinky hematologické i nehematologické povahy (viz bod 4.8).

U pacientů léčených klofarabinem je nutné pečlivě sledovat následující parametry:

- V pravidelných intervalech je třeba zjišťovat kompletní krevní obraz, častěji pak u pacientů, u nichž dojde ke vzniku cytopenie.
- Funkce ledvin a jater před zahájením, během aktivní léčby a po jejím ukončení. Podávání klofarabinu je třeba neprodleně přerušit, pokud dojde k významnému zvýšení hodnot kreatininu, jaterních enzymů a/nebo bilirubinu.
- Respirační funkce, krevní tlak, bilance tekutin a tělesnou hmotnost během pětidenního období podávání klofarabinu a těsně po jeho skončení.

Poruchy krve a lymfatického systému

Očekává se útlum kostní dřeně. Ten je obvykle reverzibilní a závisí na dávce. U pacientů léčených klofarabinem byl pozorován těžký útlum kostní dřeně, včetně neutropenie, anémie a trombocytopenie. Bylo hlášeno krvácení, které může být fatální a které zahrnovalo cerebrální, gastrointestinální a pulmonální krvácení. Ve většině případů bylo krvácení spojeno s trombocytopenií (viz bod 4.8). Navíc se při zahájení léčby u většiny pacientů v klinických studiích vyskytly hematologické poruchy jako projev leukemie. Z důvodu již existující snížené imunity u těchto pacientů a přetrvávající neutropenie, která může být důsledkem léčby klofarabinem, jsou pacienti vystaveni zvýšenému riziku těžkých oportunních infekcí, včetně těžké sepse s potenciálně fatálními následky. Pacienti mají být sledováni, zda se u nich neobjevují známky a příznaky infekce, a okamžitě léčení.

Během léčby klofarabinem byl hlášen výskyt enterokolitidy, včetně neutropenické kolitidy, zánětu céka a kolitidy vyvolané *C. difficile*. Častěji k jejich výskytu docházelo během prvních 30 dnů léčby a v kombinaci s chemoterapií. Enterokolitida může vést ke komplikacím ve formě nekrózy, perforace nebo sepse a může být spojena s fatálními následky (viz bod 4.8). U pacientů je třeba sledovat známky a příznaky enterokolitidy.

Poruchy kůže a podkožní tkáň

Byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) včetně fatálních případů (viz bod 4.8). Podávání klofarabinu se musí přerušit v případě výskytu exfoliativní nebo bulózní vyrážky nebo v případě podezření na SJS nebo TEN.

Novotvary benigní a maligní (zahrnující cysty a polypy) a poruchy imunitního systému

Podání klofarabinu má za následek rychlý úbytek periferních leukemických buněk. U pacientů léčených klofarabinem je třeba vyhodnocovat a sledovat známky a příznaky syndromu nádorového rozpadu a uvolňování cytokinů (např. tachypnoe, tachykardie, hypotenze, plicní edém), které by mohly vyústit v syndrom systémové zánětlivé odpovědi (systemic inflammatory response syndrome, SIRS), syndrom kapilárního úniku (capillary leak) a/nebo orgánovou dysfunkci (viz bod 4.8).

- Je třeba zvážit profylaktické podání alopurinolu, pokud se očekává hyperurikemie (rozpad nádoru).
- Během pětidenního podávání klofarabinu mají být pacientům podávány tekutiny intravenózně, aby se snížil účinek rozpadu nádoru a jiné nežádoucí účinky.
- Profylaktické použití steroidů (např. 100 mg/m² hydrokortizonu 1. až 3. den) může přispět k prevenci známek nebo příznaků SIRS nebo kapilárního úniku.

Pokud pacienti vykazují časné známky nebo příznaky SIRS, kapilárního úniku nebo závažné orgánové dysfunkce, je třeba podávání klofarabinu neprodleně přerušit a zavést příslušná podpůrná opatření. Podávání klofarabinu má být přerušeno též, pokud se u pacienta z jakéhokoli důvodu během pětidenního podávání rozvine hypotenze. Pokud jsou pacienti stabilizováni a orgánové funkce se vrátily k původním hodnotám, lze uvažovat o další léčbě klofarabinem, a to v nižších dávkách.

U většiny pacientů reagujících na klofarabin je odpovědi na léčbu dosaženo po 1 či 2 léčebných cyklech (viz bod 5.1). Je proto třeba, aby ošetřující lékař posoudil potenciální přínosy a rizika další léčby u pacientů, kteří nevykazují hematologické a/nebo klinické zlepšení po 2 léčebných cyklech.

Srdeční poruchy

Pacienty s onemocněním srdce a pacienty užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že mají vliv na krevní tlak nebo činnost srdce, je třeba po dobu léčby klofarabinem bedlivě sledovat (viz body 4.5 a 4.8).

Poruchy ledvin a močových cest

Podávání klofarabinu pediatrickým pacientům s renální insuficiencí (v klinických studiích definovanou takto: kreatinin v séru $\geq$ dvojnásobek horního limitu normálních hodnot (ULN) daného věku) nebylo zkoumáno žádnou klinickou studií, přičemž klofarabin se vylučuje především ledvinami. Farmakokinetická data ukazují, že klofarabin se může akumulovat u pacientů se sníženou clearance kreatininu (viz bod 5.2). Při podávání klofarabinu pacientům s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí je tedy třeba dbát opatrnosti (viz bod 4.2 úprava dávkování). U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo s náhradou funkce ledvin nebyl stanoven bezpečnostní profil klofarabinu (viz bod 4.3). Zejména během pětidenního podávání klofarabinu se nemají současně podávat léčivé přípravky, které mají souvislost s renální toxicitou, a přípravky, které jsou vylučovány tubulární sekrecí, jako jsou NSAID, amfotericin B, methotrexát, aminosidy, organoplatina, foskarnet, pentamidin, cyklosporin, takrolimus, aciklovir a valganciklovir; mají být upřednostňovány takové léčivé přípravky, u kterých není známa nefrotoxicita (viz body 4.5 a 4.8). Selhání ledvin nebo akutní ledvinné selhání bylo pozorováno jako důsledek infekce, sepse a syndromu nádorového rozpadu (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni s ohledem na renální toxicitu a v případě potřeby má být podávání klofarabinu ukončeno.

Bylo zjištěno, že frekvence a závažnost nežádoucích účinků, zejména infekce, myelosuprese (neutropenie) a hepatotoxicita se zvyšují, pokud je klofarabin používán v kombinaci. Jestliže je klofarabin používán v kombinaci s dalšími léky, mají být pacienti v této souvislosti pečlivě sledováni.

U pacientů, kteří jsou léčeni klofarabinem, se může vyskytnout zvracení a průjem. Mají být proto poučeni o příslušných opatřeních proti dehydrataci. Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou

pomoc, pokud se u nich vyskytnou příznaky jako závratě, omdlévání nebo snížené vylučování moči. Má být zváženo profylaktické podání antiemetik.

Poruchy jater a žlučových cest

S podáváním klofarabinu u pacientů s poruchou funkce jater (bilirubin v séru > 1,5násobek ULN plus AST a ALT > pětinásobek ULN) nejsou žádné zkušenosti, přičemž játra jsou potenciálním cílovým orgánem toxicity. Při podávání klofarabinu pacientům s lehkou až středně těžkou poruchou funkce jater je tedy třeba dbát opatrnosti (viz body 4.2 a 4.3). Pokud je to možné, je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které bývají spojovány s hepatální toxicitou (viz body 4.5 a 4.8).

Pokud se u pacienta vyskytne hematologická toxicita neutropenie stupně 4 ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$) trvající 4 týdny a déle, pak má být v příštím cyklu dávka snížena o 25 %.

U každého pacienta, u něhož se buď vyskytne závažná nehematologická toxicita potřetí (toxicita stupně 3 podle kritérií NCI-CTC), nebo u něhož závažná toxicita neustoupí do 14 dnů (s výjimkou nauzey/zvracení), nebo jej neinfekční nehematologická toxicita ohrožuje na životě či mu způsobuje invaliditu (toxicita stupně 4 podle kritérií NCI-CTC), je třeba léčbu klofarabinem ukončit (viz bod 4.2).

Pacienti, kteří dříve obdrželi transplantáty hematopoetických kmenových buněk (HSCT) mohou být vystaveni vyššímu riziku hepatotoxicity naznačujícímu venookluzivní onemocnění (VOD) po léčbě klofarabinem (40 mg/m^2) podávaným v kombinaci s etoposidem (100 mg/m^2) a cyklofosfamidem (440 mg/m^2). Po uvedení přípravku na trh byly u pediatrických i dospělých pacientů po léčbě klofarabinem hlášeny závažné hepatotoxické nežádoucí účinky venookluzivního onemocnění (VOD) s fatálními následky. Během léčby klofarabinem byly hlášeny případy hepatitidy a jaterního selhání, včetně fatálních případů (viz bod 4.8).

Většina pacientů dostávala přípravný režim zahrnující busulfan, melfalan a/nebo kombinaci cyklofosfamidu a celkového ozařování. Závažné hepatotoxické příhody byly hlášeny ve studii fáze 1/2 kombinované léčby s klofarabinem u pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní akutní leukemií.

V současné době jsou k dispozici omezené údaje o bezpečnosti a účinnosti klofarabinu podávaného po více než 3 léčebné cykly.

Přípravek Evoltra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 72 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 3,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO. Maximální denní dávka tohoto léčivého přípravku odpovídá 23,4 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku podle WHO. Přípravek Evoltra je považován za přípravek s vysokým obsahem sodíku. To musí být bráno v úvahu zvláště u osob na dietě s nízkým obsahem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Doposud nebyly provedeny žádné studie interakcí. Nejsou známy žádné klinicky významné interakce s jinými léčivými přípravky či laboratorními testy.

Klofarabin není detekovatelně metabolizován enzymatickým systémem cytochromu P450 (CYP). Je tedy nepravděpodobné, že by došlo k interakci s léčivými látkami, které inhibují nebo indukují enzymy cytochromu P450. Kromě toho je nepravděpodobné, že by klofarabin inhiboval některý z 5 hlavních lidských izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) nebo že by indukoval 2 z těchto izoform (1A2 a 3A4) v plazmatických koncentracích, kterých je dosahováno intravenózní infuzí $52 \text{ mg/m}^2/\text{den}$. Proto se nepředpokládá, že by ovlivnil metabolismus léčivých látek, které jsou známými substráty těchto enzymů.

Klofarabin se vylučuje především ledvinami. Proto je třeba se vyhnout současnému podávání léčivých přípravků, které mají souvislost s renální toxicitou, a přípravků, které jsou vylučovány tubulární

sekrecí, jako jsou NSAID, amfotericin B, methotrexát, aminosidy, organoplatina, foskarnet, pentamidin, cyklosporin, takrolimus, aciklovir a valganciklovir, a to především v průběhu pětidenního podávání klofarabinu (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

Játra jsou potenciálním cílovým orgánem toxicity. Proto je třeba, pokud je to možné, se vyhnout současnému podávání léčivých přípravků, které jsou spojovány s hepatální toxicitou (viz body 4.4 a 4.8).

Pacienty užívající léčivé přípravky, o nichž je známo, že mají vliv na krevní tlak nebo činnost srdce, je třeba po dobu léčby klofarabinem bedlivě sledovat (viz body 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

Vzhledem ke genotoxickému riziku klofarabinu (viz bod 5.3) musí ženy ve fertilním věku během léčby klofarabinem a 6 měsíců po jejím ukončení používat účinné antikoncepční metody.

Muži musí používat účinné antikoncepční metody a musí být upozorněni, aby během léčby klofarabinem a 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě.

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné údaje o podávání klofarabinu těhotným ženám. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu, včetně teratogenity (viz bod 5.3). Klofarabin podávaný během těhotenství může způsobit závažné vrozené vady. Přípravek Evoltra proto nemá být během těhotenství podáván, zvláště ne v průběhu prvního trimestru, pokud to není nezbytně nutné (tj. pouze tehdy, pokud možný přínos pro matku převáží nad riziky pro plod). Pokud pacientka otěhotní během léčby klofarabinem, má být informována o možném nebezpečí pro plod.

Kojení

Není známo, zda se klofarabin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Vylučování klofarabinu do mléka nebylo u zvířat studováno. Vzhledem k možnému výskytu závažných nežádoucích účinků u kojených dětí je však před zahájením léčby přípravkem Evoltra, během léčby a 2 týdny po jejím ukončení třeba přerušit kojení (viz bod 4.3).

Fertilita

Toxicita pro samčí reprodukční orgány v závislosti na dávce byla pozorována u myši, potkanů a psů a toxicita pro samičí reprodukční orgány byla pozorována u myši (viz bod 5.3). Vzhledem k tomu, že vliv léčby klofarabinem na fertilitu u člověka není znám, je třeba s pacienty náležitě probrat otázky plánovaného rodičovství.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Studie hodnotící účinky klofarabinu na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Nicméně je třeba pacienty upozornit, že se u nich mohou v průběhu léčby vyskytnout nežádoucí účinky, jako jsou závratě, pocity na omdlení nebo mdloby, a varovat je, aby za takovýchto okolností neřídili ani neobsluhovali stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

U téměř všech pacientů (98 %) se vyskytl alespoň jeden účinek, který zkoušející považoval za nežádoucí účinek související s klofarabinem. Mezi nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly:

nauzea (61 % pacientů), zvracení (59 %), febrilní neutropenie (35 %), bolest hlavy (24 %), vyrážka (21 %), průjem (20 %), pruritus (20 %), pyrexie (19 %), syndrom palmoplantární erytrodysestezie (15 %), únava (14 %), pocit úzkosti (12 %), zánět sliznic (11 %) a zrudnutí (11 %). U šedesáti osmi pacientů (59 %) se vyskytl alespoň jeden závažný nežádoucí účinek související s klofarabinem. Jeden pacient přerušil léčbu po podání dávky klofarabinu 52 mg/m²/den z důvodu hyperbilirubinémie stupně 4, která byla přičítána klofarabinu, 3 pacienti zemřeli v důsledku nežádoucích účinků, které zkoušející považoval za související s léčbou klofarabinem: jeden pacient zemřel na respirační tíseň, hepatocelulární poškození a syndrom kapilárního úniku; jeden pacient podlehl VRE sepsi a multiorgánovému selhání; a jeden pacient zemřel na septický šok a multiorgánové selhání.

Souhrn nežádoucích účinků v tabulce

Uváděné informace vycházejí z dat získaných z klinických studií, v nichž 115 pacientům (ve věku > 1 a ≤ 21 let) s ALL nebo s akutní myeloidní leukémií (AML) byla podána alespoň jedna dávka klofarabinu v doporučené dávce 52 mg/m²/den x 5.

Nežádoucí účinky jsou v tabulce uvedené níže řazeny podle tříd orgánových systémů a podle frekvence výskytu (velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000); velmi vzácné (< 1/10 000)). Nežádoucí účinky hlášené po uvedení přípravku na trh jsou také v níže uvedené tabulce uvedeny, a to v kategorii četnosti označené jako „není známo“ (z dostupných údajů nelze určit). V rámci každé kategorie četnosti jsou nežádoucí účinky řazeny sestupně podle závažnosti.

Pacienti s ALL nebo AML v pokročilém stadiu mohou trpět složitými zdravotními problémy, které mohou ztěžovat vyhodnocení kauzality nežádoucích účinků vzhledem ke značnému množství příznaků souvisejících se základním onemocněním, s progresí tohoto onemocnění a se současným podáváním mnoha léčivých přípravků.

Nežádoucí účinky, u nichž se předpokládá souvislost s klofarabinem, hlášené s četností ≥ 1/1 000 (tj. u > 1/115 pacientů) v klinických studiích a po uvedení přípravku na trh	
Infekce a infestace	<i>Časté:</i> septický šok*, sepse, bakteriémie, pneumonie, herpes zoster, herpes simplex, orální kandidóza <i>Četnost není známa:</i> kolitida <i>C. difficile</i>
Novotvary benigní a maligní (zahrnující cysty a polypy)	<i>Časté:</i> syndrom nádorového rozpadu*
Poruchy krve a lymfatického systému	<i>Velmi časté:</i> febrilní neutropenie <i>Časté:</i> neutropenie
Poruchy imunitního systému	<i>Časté:</i> hypersenzitivita
Poruchy metabolismu a výživy	<i>Časté:</i> anorexie, snížená chuť k jídlu, dehydratace <i>Četnost není známa:</i> hyponatremie
Psychiatrické poruchy	<i>Velmi časté:</i> pocit úzkosti <i>Časté:</i> agitovanost, neklid, změna mentálního stavu
Poruchy nervového systému	<i>Velmi časté:</i> bolest hlavy <i>Časté:</i> somnolence, periferní neuropatie, parestezie, závrať, tremor
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Časté:</i> hypakuze
Srdeční poruchy	<i>Časté:</i> perikardiální výpotek*, tachykardie*
Cévní poruchy	<i>Velmi časté:</i> zrudnutí* <i>Časté:</i> hypotenze*, syndrom kapilárního úniku, hematom
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	<i>Časté:</i> respirační tíseň, epistaxe, dyspnoe, tachypnoe, kašel

Gastrointestinální poruchy	<i>Velmi časté:</i> zvracení, nauzea, průjem <i>Časté:</i> krvácení v ústech, krvácení z dásně, hematemeze, bolest břicha, stomatitida, bolest v epigastriu, proktalgie, vřed v ústech <i>Četnost není známa:</i> zvýšené hodnoty (odpovídající hodnotám při pankreatitidě) sérové amylázy a lipázy, enterokolitida, neutropenická kolitida, zánět céka
Poruchy jater a žlučových cest	<i>Časté:</i> hyperbilirubinemie, žloutenka, venookluzivní onemocnění, zvýšená hladina alaninaminotransferázy (ALT)* a aspartátaminotransferázy (AST)*, jaterní selhání <i>Méně časté:</i> hepatitida
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	<i>Velmi časté:</i> únava, pyrexie, zánět sliznice <i>Časté:</i> multiorgánové selhání, syndrom systémové zánětlivé odpovědi*, bolest, zimnice, podrážděnost, edém, periferní edém, pocit horka, abnormální pocit
Poruchy kůže a podkožní tkáň	<i>Velmi časté:</i> syndrom palmoplantární erytrodysestezie, pruritus <i>Časté:</i> makulopapulózní vyrážka, petechie, erytém, svědicí vyrážka, kožní exfoliace, generalizovaná vyrážka, alopecie, kožní hyperpigmentace, generalizovaný erytém, erytematózní vyrážka, suchá kůže, hyperhidróza <i>Četnost není známa:</i> Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN)
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	<i>Časté:</i> bolest v končetině, myalgie, bolest kostí, bolest hrudní stěny, artralgie, bolest krku a zad
Poruchy ledvin a močových cest	<i>Časté:</i> hematurie*, selhání ledvin, akutní selhání ledvin
Vyšetření	<i>Časté:</i> úbytek tělesné hmotnosti
Poranění, otravy a procedurální komplikace	<i>Časté:</i> kontuze

* = viz níže

** V této tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky, které se vyskytly alespoň dvakrát (tj. 2 nebo více událostí (1,7 %)).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Poruchy krve a lymfatického systému

Nejčastěji pozorované hematologické abnormality nalezené při laboratorním vyšetření u pacientů léčených klofarabinem byly: anémie (83,3 %; 95/114); leukopenie (87,7 %; 100/114); lymfopenie (82,3 %; 93/113), neutropenie (63,7 %; 72/113) a trombocytopenie (80,7 %; 92/114). Většina těchto zjištěných abnormálních nálezů dosahovala stupně ≥ 3 .

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny prolongované cytopenie (trombocytopenie, anémie, neutropenie a leukopenie) a porucha kostní dřeně. Při nástupu trombocytopenie byly pozorovány krvácivé příhody. Bylo hlášeno krvácení, které může být fatální, a které zahrnovalo cerebrální, gastrointestinální a pulmonální krvácení (viz bod 4.4).

Cévní poruchy

U 64 pacientů ze 115 (55,7 %) se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek spadající do kategorie cévních poruch. U 23 pacientů ze 115, u kterých se vyskytl nežádoucí účinek spadající do kategorie cévní poruchy, byl tento účinek dáván do souvislosti s podáváním klofarabinu. Nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky bylo zrudnutí (13 nežádoucích účinků, nezávažné) a hypotenze (5 nežádoucích účinků, všechny byly považovány za závažné; viz bod 4.4). Nicméně většina těchto případů hypotenze byla hlášena u pacientů s komplikujícími závažnými infekcemi.

Srdeční poruchy

U 50 % pacientů se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek spadající do kategorie srdečních poruch. 11 případů u 115 pacientů bylo považováno za případy související s klofarabinem; žádný nebyl závažný. Nejčastější hlášenou srdeční poruchou byla tachykardie (35 %) (viz bod 4.4); 6,1 % (7/115) tachykardií u pacientů bylo považováno za související s klofarabinem. Většina srdečních nežádoucích účinků byla hlášena během prvních dvou cyklů.

Perikardiální výpotek a perikarditida byly hlášeny jako nežádoucí účinky u 9 % pacientů (10/115). Tři z těchto účinků byly následně vyhodnoceny jako související s klofarabinem: perikardiální výpotek (2 nežádoucí účinky, z nichž jeden byl závažný) a perikarditida (1 nežádoucí účinek, nebyl závažný). Při echokardiografickém vyšetření byly perikardiální výpotek a perikarditida u většiny pacientů (8/10) považovány za asymptomatické a klinicky nevýznamné či málo významné. Nicméně perikardiální výpotek byl klinicky významný u 2 pacientů, kdy byl spojen s hemodynamickou poruchou.

Infekce a infestace

Před zahájením léčby klofarabinem trpělo 48 % pacientů jednou probíhající infekcí nebo několika probíhajícími infekcemi zároveň. Celkem u 83 % pacientů se po podání klofarabinu vyskytla minimálně jedna infekce, včetně mykotické, virové a bakteriální infekce (viz bod 4.4). 21 (18,3 %) nežádoucích účinků bylo považováno za související s klofarabinem, z nich za závažné byly považovány infekce související s katetrem (1 nežádoucí účinek), sepse (2 nežádoucí účinky) a septický šok (2 nežádoucí účinky; jeden pacient zemřel – viz výše).

Po uvedení přípravku na trh byly hlášeny bakteriální, mykotické a virové infekce, které mohou být fatální. Tyto infekce mohou vést k septickému šoku, k selhání dýchacího systému, k selhání ledvin a/nebo k multiorgánovému selhání.

Poruchy ledvin a močových cest

U 41 pacientů ze 115 (35,7 %) se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek spadající do kategorie poruch ledvin a močových cest. Nejčastěji vyskytující se ledvinovou toxicitou u pediatrických pacientů byla zvýšená hladina kreatininu. Zvýšená hladina kreatininu stupně 3 a 4 se vyskytla u 8 % pacientů. K ledvinové toxicitě mohou přispět nefrotoxické léčivé přípravky, rozpad nádoru a rozpad nádoru s hyperurikemií (viz body 4.3 a 4.4). Hematurie byla pozorována u 13 % pacientů z celkového počtu. Čtyři ledvinové nežádoucí účinky u 115 pacientů byly dávány do souvislosti s podáváním klofarabinu; žádný nebyl závažný; jednalo se o hematurii (3 nežádoucí účinky) a akutní selhání ledvin (1 nežádoucí účinek) (viz body 4.3 a 4.4).

Poruchy jater a žlučových cest

Játra jsou potenciálním cílovým orgánem toxicity vyvolané klofarabinem a u 25,2 % pacientů se vyskytl alespoň jeden nežádoucí účinek spadající do kategorie poruch jater a žlučových cest (viz body 4.3 a 4.4). Šest nežádoucích účinků bylo považováno za účinky související s klofarabinem. Z nich za závažné byly považovány tyto: cholecystitida (1 nežádoucí účinek), cholelitiáza (1 nežádoucí účinek), hepatocelulární poškození (1 nežádoucí účinek, pacient zemřel – viz výše) a hyperbilirubinemie (1 nežádoucí účinek, pacient přerušil léčbu – viz výše). Dvě hlášení venookluzivní nemoci (VOD) u pediatrických pacientů (1,7 %) byla dávána do souvislosti se studovaným lékem.

Případy VOD hlášené po uvedení přípravku na trh u pediatrických a dospělých pacientů byly spojeny s fatálními následky (viz bod 4.4).

Kromě toho se u 50/113 pacientů léčených klofarabinem vyskytla alespoň velmi vysoká hladina ALT (minimálně stupeň 3 podle kritérií NCI-CTC), u 36/100 zvýšená hladina AST a u 15/114 zvýšená hladina bilirubinu. Ve většině případů došlo při podávání klofarabinu ke zvýšení hladiny ALT a AST do deseti dnů a k navrácení na stupeň 2 nebo pod něj došlo během 15 dní. Tam, kde jsou dostupné následné údaje ze sledování, se zvýšené hodnoty bilirubinu vrátily na stupeň 2 nebo pod něj během 10 dní.

Syndrom systémové zánětlivé odpovědi (SIRS) nebo syndrom kapilárního úniku

SIRS nebo syndrom kapilárního úniku (známky a příznaky uvolnění cytokinů, např. tachypnoe, tachykardie, hypotenze, plicní edém) byly hlášeny jako nežádoucí účinky u 5 % pediatrických pacientů (6/115) (5 ALL, 1 ALM) (viz bod 4.4). Bylo hlášeno 13 nežádoucích účinků syndromu rozpadu nádoru, syndromu kapilárního úniku nebo SIRS: SIRS (2, oba považovány za závažné), syndrom kapilárního úniku (4, z nichž 3 byly považovány za závažné a související) a syndrom nádorového rozpadu (7, z nichž 6 bylo považováno za související a 3 byly závažné).

Případy syndromu kapilárního úniku hlášené po uvedení přípravku na trh byly spojeny s fatálními následky (viz bod 4.4).

Gastrointestinální poruchy

Během léčby klofarabinem byl hlášen výskyt enterokolitidy, včetně neutropenické kolitidy, zánětu céka a kolitidy vyvolané *C. difficile*. Enterokolitida může vést ke komplikacím ve formě nekrózy, perforace nebo sepse a může být spojena s fatálními následky (viz bod 4.4).

Poruchy kůže a podkožní tkáň

U pacientů, kteří v minulosti užívali klofarabin nebo byli v nedávné době léčeni klofarabinem, byl hlášen Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN) včetně fatálních případů. Byly také hlášeny další exfoliativní reakce.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#)**.

4.9 Předávkování

Příznaky

Nebyl hlášen žádný případ předávkování. Nicméně se předpokládá, že možné příznaky předávkování by zahrnovaly nauzeu, zvracení, průjem a těžký útlum kostní dřeně. Doposud byla nejvyšší dávka podaná člověku 70 mg/m² podávaných po dobu 5 po sobě následujících dní (2 pediatričtí pacienti s ALL). Toxicity pozorované u těchto pacientů zahrnovaly zvracení, hyperbilirubinemii, zvýšené hladiny transamináz a makulopapulózní vyrážku.

Léčba

Specifické antidotum neexistuje. Doporučuje se okamžitě přerušit léčbu, bedlivě sledovat pacienta a zahájit příslušná podpůrná opatření.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika, antimetabolity, ATC kód: L01BB06.

Mechanismus účinku

Klofarabin je antimetabolit purinového nukleosidu. Jeho protinádorový účinek je zřejmě založen na třech mechanismech:

- Inhibice DNA polymerázy alfa, která má za následek ukončení prodlužování řetězce DNA a/nebo syntézy/opravy DNA.

- Inhibice ribonukleotidreduktázy s redukcí buněčných poolů deoxynukleotidtrifosfátu (dNTP).
- Narušení integrity membrány mitochondrií s uvolněním cytochromu C a jiných proapoptotických faktorů vedoucích k programované buněčné smrti i u nedělících se lymfocytů.

Nejprve musí dojít k difuzi či transportu klofarabinu do cílových buněk, kde následně dojde k fosforylaci na mono- a bifosfáty prostřednictvím nitrobuněčných kináz, a nakonec na aktivní konjugát klofarabin 5'-trifosfát. Klofarabin vykazuje vysokou afinitu k jednomu z aktivujících fosforylujících enzymů, deoxycytidinkináze, která převyšuje afinitu přirozeného substrátu, deoxycytidinu.

Kromě toho klofarabin vykazuje vyšší resistenci vůči buněčné degradaci adenosindeaminázou a sníženou náchylnost k fosforolytickému štěpení než jiné léčivé látky v této třídě, přičemž afinita klofarabintrifosfátu k alfa polymeráze DNA a ribonukleotidreduktáze je podobná jako afinita deoxyadenosintrifosfátu, nebo vyšší.

Farmakodynamické účinky

Studie *in vitro* prokázaly, že klofarabin inhibuje buněčný růst v mnoha rychle proliferujících hematologických buněčných liniích a buněčných liniích pevných tumorů a je pro ně cytotoxický. Dále projevoval aktivitu vůči inaktivním lymfocytům a makrofágům. Klofarabin dále zpomaloval růst nádorů a v některých případech vyvolal regresí nádoru v řadě různých lidských i myších štěpů tumorů z cizí tkáně implantované myším.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost: Aby bylo možno systematicky hodnotit odpovědi pozorované u pacientů, stanovil nezaslepený nezávislý panel pro hodnocení odpovědí (Independent Response Review Panel – IRRP) následující počty léčebných odpovědí na základě definic stanovených Skupinou pro dětskou onkologii (Children's Oncology Group):

CR = Úplná remise	Pacienti, kteří splní všechna následující kritéria: • Bez průkazu blastů v oběhu nebo extramedulárního onemocnění • Kostní dřev M1 ($\leq 5\%$ blastů) • Normalizace krevního obrazu (trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Úplná remise s chybějící kompletní obnovou trombocytů	• Pacienti splňující všechna kritéria CR s výjimkou obnovy počtu trombocytů na hodnotu $> 100 \times 10^9/l$
PR = Částečná remise	Pacienti, kteří splní všechna následující kritéria: • Úplné vymizení blastů z oběhu • Kostní dřev M2 ($\geq 5\%$ a $\leq 25\%$ blastů) a přítomnost normálních progenitorových buněk • Kostní dřev M1, která nesplnila kritéria CR nebo CRp
Výskyt celkové remise (OR)	• $(\text{Počet pacientů s CR} + \text{počet pacientů s CRp}) \div \text{počet vyhovujících pacientů, jimž byl podáván klofarabin}$

Bezpečnost a účinnost klofarabinu byly hodnoceny v otevřené nesrovnávací studii fáze I s eskalací dávek u 25 pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní leukemií (17 ALL, 8 AML), u nichž byla standardní léčba neúspěšná nebo pro něž neexistovala jiná léčebná možnost. Dávkování bylo zahájeno na $11,25 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ a zvyšovalo se na 15, 30, 40, 52 a $70 \text{ mg/m}^2/\text{den}$ podávaných intravenózní infuzí po dobu 5 dní jednou za 2 až 6 týdnů v závislosti na toxicitě a odpovědi. Devět ze 17 ALL pacientů bylo léčeno klofarabinem v dávce $52 \text{ mg/m}^2/\text{den}$. Ze 17 pacientů s ALL bylo u 2 dosaženo úplné remise (12 %, CR) a u 2 částečné remise (12 %, PR), a to při různých dávkách. Toxicity vyžadující omezení dávky v této studii byly: hyperbilirubinemie, zvýšené hladiny

transamináz a makulopapulózní vyrážka projevující se při dávce 70 mg/m²/den (2 pacienti s ALL, viz bod 4.9).

Uskutečnila se multicentrická otevřená nesrovnávací studie klofarabinu fáze II s cílem stanovit celkový výskyt remise (OR) u pacientů značně zatížených předchozí léčbou (≤ 21 let při počáteční diagnóze) s relabující či refrakterní ALL definovanou podle francouzsko-americko-britské klasifikace. Maximální tolerovaná dávka zjištěná ve výše uvedené studii fáze I činila 52 mg/m²/den formou intravenózní infuze po 5 po sobě jdoucích dní jednou za 2 až 6 týdnů. Níže uvedená tabulka uvádí souhrn klíčových výsledků účinnosti v této studii.

Pacienti s ALL nesměli vyhovět kritériím léčby s vyšším léčebným potenciálem a museli být v druhém či následném relabujícím a/nebo refrakterním stadiu nemoci, tzn. pacienti, u nichž nedošlo po minimálně dvou předchozích léčebných režimech k remisi. Před zařazením do studie absolvovalo 58 ze 61 pacientů (95 %) 2 až 4 různé indukční režimy a 18/61 (30 %) těchto pacientů absolvovalo alespoň 1 předchozí transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT). Medián věku léčených pacientů (37 mužského pohlaví a 24 ženského pohlaví) byl 12 let.

Podávání klofarabinu mělo za následek výrazné a rychlé snížení leukemických buněk v periferním oběhu u 31 ze 33 pacientů (94 %), u nichž byl na vstupu měřitelný absolutní počet blastů. U 12 pacientů, kteří dosáhli celkové remise (CR + CRp), činil medián přežití 69,5 týdne od data ukončení sběru dat. Odpovědi byly pozorovány u různých imunofenotypů ALL, včetně pre-B buněk a T-buněk. Ačkoliv počet transplantací nebyl cílovým parametrem účinnosti studie, 10/61 pacientů (16 %) absolvovalo HSCT po léčbě klofarabinem (3 po dosažení CR, 2 po CRp, 3 po PR, 1 pacient, jehož léčbu vyhodnotil IRRP jako neúspěšnou, a 1 pacient, který byl ze strany IRRP považován za nevyhodnotitelného). Délka odpovědi je u pacientů, kteří absolvovali HSCT, zavádějící.

Výsledky účinnosti z pivovní studie u pacientů (≤ 21 let při počáteční diagnóze) s relabující či refrakterní ALL po min. dvou předchozích léčebných režimech				
Kategorie odpovědi	Pacienti ITT* (n = 61)	Medián trvání remise (v týdnech) (95 % CI)	Medián času do progresu (v týdnech)** (95 % CI)	Medián celkového přežití (v týdnech) (95 % CI)
Celková remise (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 až 47,9)	38,2 (15,4 až 56,1)	69,5 (58,6 až -)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1 až -)	56,1 (13,7 až -)	72,4 (66,6 až -)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6 až 38,3)	37,0 (9,1 až 42)	53,7 (9,1 až -)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0 až -)	14,4 (7,0 až -)	33,0 (18,1 až -)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6 až 47,9)	28,7 (13,7 až 56,1)	66,6 (42,0 až -)
Neúspěšná léčba	33 (54 %)	Neuplatňuje se	4,0 (3,4 až 5,1)	7,6 (6,7 až 12,6)
Nelze hodnotit	10 (16 %)	Neuplatňuje se		
Všichni pacienti	61 (100 %)	Neuplatňuje se	5,4 (4,0 až 6,1)	12,9 (7,9 až 18,1)
* ITT = intention to treat (všichni zařazení pacienti) **Pacienti přežívající ve stadiu remise v době posledního následného sledování byli v tomto časovém bodě roztrženi pro účely analýzy.				

Individuální délka remise a údaje o přežití pacientů, kteří dosáhli CR nebo CRp

Nejllepší odpověď	Doba do OR (týdny)	Délka remise (týdny)	Celkové přežití (týdny)
Pacienti, kteří nepodstoupili transplantaci			
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
Pacienti, kteří podstoupili transplantaci při pokračující remisi *			
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+
Pacienti, kteří podstoupili transplantaci po alternativní léčbě nebo relapsu *			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Délka remise cenzorována v okamžiku transplantace

** Pacient podstoupil transplantaci po alternativní léčbě

*** Pacient podstoupil transplantaci po relapsu

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem ke vzácné povaze onemocnění, pro které je indikován, nebylo možné získat úplné informace o přínosech a rizicích tohoto léčivého přípravku.

Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí jakékoli nově dostupné informace a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce a distribuce

Farmakokinetika klofarabinu byla studována u 40 pacientů s relabující nebo refrakterní ALL či AML ve věku od 2 do 19 let. Pacienti byli zařazeni do jedné studie fáze I (n=12) nebo dvou studií fáze II (n=14/n=14) zkoumající bezpečnost a účinnost. Pacientům bylo podáváno několik dávek klofarabinu cestou intravenózní infuze (viz bod 5.1).

Farmakokinetika u pacientů s relabující či refrakterní ALL nebo AML ve věku od 2 do 19 let po podání několika dávek klofarabinu cestou intravenózní infuze		
Parametr	Odhady vycházející z nekompartmentové analýzy (n=14 / n=14)	Odhady vycházející z jiné analýzy
<i>Distribuce:</i>		
Distribuční objem (v rovnovážném stavu)	172 l/m ²	
Vazby na plazmatické proteiny		47,1 %
Albumin v séru		27,0 %
<i>Eliminace:</i>		
β poločas klofarabinu	5,2 hodin	
poločas klofarabin trifosfátu		> 24 hodin
Systémová clearance	28,8 l/h/m ²	
Renální clearance	10,8 l/h/m ²	
Dávka vyloučená močí	57 %	

Analýza s mnoha proměnnými prokázala, že farmakokinetika klofarabinu závisí na hmotnosti, a ačkoliv počet leukocytů byl stanoven jako faktor působící na farmakokinetiku klofarabinu, bylo patrné, že režim dávkování pro jednotlivé pacienty nelze na základě počtu leukocytů individuálně stanovit. Intravenózní infuze klofarabinu v dávce 52 mg/m² vedla ke stejné expozici napříč širokou škálou hmotností. Nicméně $C_{\max}$ je nepřímo úměrná hmotnosti pacienta, a tudíž malé děti mohou mít na konci infuze vyšší $C_{\max}$ než typické 40kg dítě, jemuž je podávána stejná dávka klofarabinu na m². Proto je třeba u dětí do 20 kg dobu podávání infuze prodloužit (viz bod 4.2).

Biotransformace a eliminace

Klofarabin je eliminován kombinací renální a nerenální exkrece. Po 24 hodinách se přibližně 60 % dávky vyloučí v nezměněné podobě močí. Rychlost clearance klofarabinu je zřejmě daleko vyšší než rychlost glomerulární filtrace, což nasvědčuje tomu, že filtrace a tubulární sekrece jsou mechanismy eliminace ledvinami. Klofarabin však není detekovatelně metabolizován enzymatickým systémem cytochromu P450 (CYP), cykly nerenální eliminace nejsou v současné době známy.

Mezi pacienty s ALL a AML či mezi ženami a muži nebyly pozorovány žádné zřejmé rozdíly ve farmakokinetice.

V této skupině pacientů nebyl stanoven žádný vztah mezi expozicí klofarabinu/klofarabin trifosfátu a jejich účinností či toxicitou.

Zvláštní skupiny pacientů

Dospělí pacienti (> 21 a < 65 let)

V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, aby bylo možno stanovit bezpečnost a účinnost klofarabinu u dospělých pacientů. Nicméně farmakokinetika klofarabinu u dospělých pacientů s relabující či refrakterní AML po podání jedné dávky 40 mg/m² klofarabinu intravenózní infuzí po dobu jedné hodiny byla srovnatelná s výše uvedenou farmakokinetikou u pacientů ve věku od 2 do 19 let s relabující nebo refrakterní ALL či AML po podání 52 mg/m² klofarabinu intravenózní infuzí po dobu 2 hodin po 5 po sobě následujících dní.

Starší osoby (≥ 65 let)

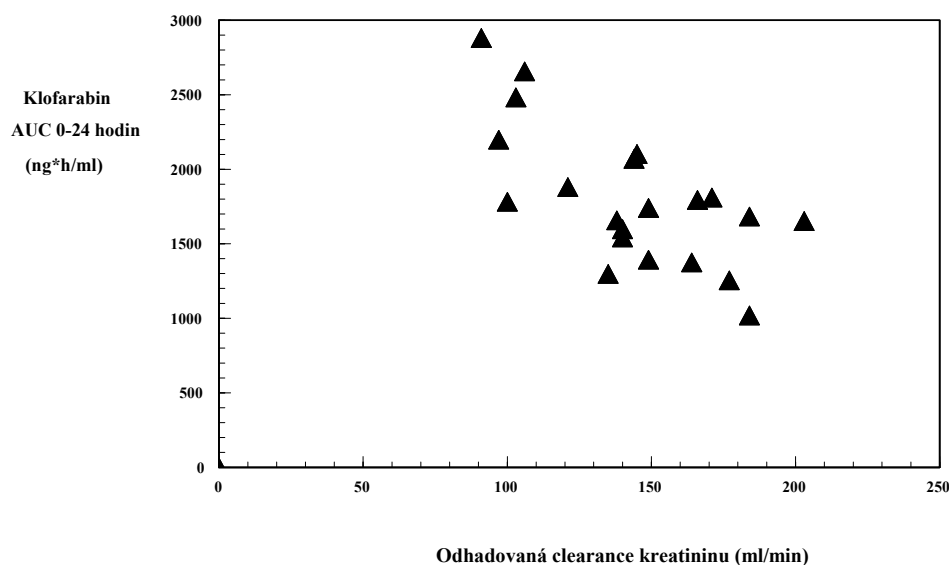
V současné době nejsou k dispozici dostatečné údaje, aby bylo možno stanovit bezpečnost a účinnost klofarabinu u pacientů ve věku 65 let nebo starších.

Porucha funkce ledvin

Stávající údaje o farmakokinetice klofarabinu u pediatrických pacientů se sníženou clearance kreatininu jsou omezené. Nicméně tyto údaje naznačují, že klofarabin se může u takovýchto pacientů kumulovat (viz obr. níže).

Populační farmakokinetická data dospělých a pediatrických pacientů naznačují, že pacienti se stabilním středně těžkým renálním poškozením (clearance kreatininu $30 - < 60$ ml/min), kterým je podávána poloviční dávka, jsou vystaveni podobnému množství klofarabinu jako pacienti s normální funkcí ledvin, kteří dostávají plnou dávku.

Hodnota AUC_{0-24 hod.} klofarabinu podle odhadů výchozí clearance kreatininu u pacientů ve věku od 2 do 19 let s relabující či refrakterní ALL nebo AML (n=11 / n=12) po podání několika dávek klofarabinu intravenózní infuzí (odhad clearance kreatininu stanoven pomocí Schwartzova vzorce)



Porucha funkce jater

S podáváním klofarabinu pacientům s poruchou funkce jater (bilirubin v séru $> 1,5$ násobek ULN plus AST a ALT > 5 násobek ULN) nejsou žádné zkušenosti, přičemž játra jsou potenciálním cílovým orgánem toxicity (viz bod 4.3 a 4.4).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie klofarabinu prováděné na myších, potkanech a psech ukázaly, že primárními cílovými orgány toxicity jsou rychle proliferující tkáně.

U potkanů byly pozorovány účinky s vlivem na srdce odpovídající kardiomyopatii a přispívaly k projevům srdečního selhání po opakovaných cyklech léčby. Incidence těchto toxicit závisela jak na podané dávce klofarabinu, tak na délce léčby. Byly hlášeny při expozicích (C_{max}) přibližně $7\times$ až $13\times$ vyšších, než je klinická expozice (po 3 či více cyklech dávkování), nebo $16\times$ až $35\times$ vyšších, než je klinická expozice (po jednom nebo více cyklech dávkování). Minimální účinky pozorované při nižších dávkách naznačují, že existuje práh pro toxicitu zasahující srdce a že nelineární farmakokinetika v plasmě potkanů může ovlivňovat pozorované účinky. Potenciální riziko pro člověka není známo.

Glomerulonefropatie byla hlášena u potkanů při expozicích $3\times$ až $5\times$ vyšších, než je klinická hodnota AUC po 6 cyklech podávání klofarabinu. Toto bylo charakterizováno nevýznamným ztenčením glomerulární bazální membrány, přičemž došlo pouze k nepatrnému tubulárnímu poškození, a tento jev nebyl provázen změnami v chemických hodnotách séra.

Účinky na játra byly pozorovány u potkanů po chronickém podávání klofarabinu. Pravděpodobně se jedná o navrstvení degenerativních a regeneračních změn v důsledku léčebných cyklů a neprovázely je změny v chemických hodnotách séra. Histologický průkaz působení na játra byl pozorován u psů po akutním podání vysokých dávek, ale ani ten nebyl provázen změnami v chemických hodnotách séra.

Toxicita v závislosti na dávce zasahující samčí reprodukční orgány byla pozorována u myší, potkanů a psů. Tyto účinky zahrnovaly oboustrannou degeneraci semenného epitelu se zachovanými spermatidami a atrofii intersticiálních buněk u potkanů při nadměrných expozicích (150 mg/m²/den) a buněčnou degeneraci nadvarlat a degeneraci semenného epitelu u psů při klinicky relevantních expozicích klofarabinu ($\geq 7,5$ mg/m²/den).

Zpomalená atrofie či degenerace ovarií a apoptóza děložní sliznice byly pozorovány u samic potkanů při jedině použité dávce klofarabinu 225 mg/m²/den.

Klofarabin byl u potkanů a králíků teratogenní. Zvýšené postimplantační ztráty, snížená tělesná hmotnost plodu a snížená velikost vrhů společně se zvýšeným počtem malformací (patrné na zevních a měkkých tkáních) a kostní změny (včetně retardované osifikace) byly hlášeny u potkanů, jimž byly podávány dávky, které by vedly k expozicím rovnajícím se přibližně dvojnásobku až trojnásobku klinické expozice (54 mg/m²/den), a u králíků, jimž byl podáván klofarabin v dávce 12 mg/m²/den. (Údaje o expozici u králíků nejsou k dispozici.) Za prahovou hodnotu pro vývojovou toxicitu bylo považováno 6 mg/m²/den u potkanů a 1,2 mg/m²/den u králíků. Hladina nepozorovatelného účinku na toxicitu pro matky byla 18 mg/m²/den u potkanů a více než 12 mg/m²/den u králíků. Nebyly provedeny žádné studie fertility.

Studie genotoxicity prokázaly, že klofarabin není mutagenní při testech reverzní mutace u bakterií, ale indukuje klastogenní účinky při stanovení neaktivované chromozomální aberace v buňkách ovarií čínského křečírka (CHO) a při stanovení mikrojader u potkanů *in vivo*.

Nebyly provedeny žádné studie kancerogenity.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Voda pro injekci

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

Naředěný koncentrát je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 3 dnů, pokud je uchováván při teplotě od 2 °C do 8 °C a při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Skleněná injekční lahvička (třídy I) se zátkou z brombutylové pryže, polypropylenovým odtrhovacím víčkem a hliníkovým uzávěrem. Injekční lahvičky obsahují 20 ml koncentráту pro infuzní roztok a jsou zabaleny v krabičce.

Krabička obsahuje 1, 3, 4, 10 nebo 20 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Zvláštní opatření pro podávání

Přípravek Evoltra 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok se musí před podáním naředit. Koncentrát se přefiltruje přes sterilní stříkačkový filtr o velikosti pórů 0,2 mikrometru a poté se naředí roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) na intravenózní infuzi, čímž se získá celkový objem podle příkladů uvedených v tabulce níže. Nicméně konečný objem roztoku se může lišit podle klinického stavu pacienta a podle uvážení lékaře. (Pokud nelze použít stříkačkový filtr 0,2 mikrometru, koncentrát se přefiltruje pomocí filtru o velikosti pórů 5 mikrometrů, naředí se a poté se podává přes in-line filtr o velikosti pórů 0,22 mikrometru.)

Rozpis navrhovaného ředění na základě doporučené dávky klofarabinu 52 mg/m²/den		
Plocha tělesného povrchu (m²)	Koncentrát (ml)*	Celkový naředěný objem
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 až 2,40	75,4 až 124,8	150 ml
2,41 až 2,50	125,3 až 130,0	200 ml
*Jeden ml koncentráту obsahuje 1 mg klofarabinu. Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 20 mg klofarabinu. U pacientů, jejichž plocha tělesného povrchu je ≤ 0,38 m ² , bude k vytvoření doporučené denní dávky klofarabinu zapotřebí pouze část obsahu jedné injekční lahvičky. Ovšem u pacientů, jejichž plocha tělesného povrchu je > 0,38 m ² , bude k vytvoření doporučené denní dávky klofarabinu zapotřebí obsahu 1 až 7 injekčních lahviček.		

Naředěný koncentrát má být čirý, bezbarvý roztok. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje žádné částice a zda nedošlo k nežádoucímu zabarvení.

Pokyny pro zacházení

Dodržujte postupy pro správné zacházení s cytostatiky. S cytotoxickými léčivými přípravky zacházejte opatrně.

Při manipulaci s přípravkem Evoltra se doporučuje používat jednorázové rukavice a ochranný oděv. Pokud přípravek přijde do styku s očima, kůží či sliznicí, ihned jej vypláchněte velkým množstvím vody.

S přípravkem Evoltra nesmí manipulovat těhotné ženy.

Likvidace

Přípravek Evoltra je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/06/334/001 3 injekční lahvičky
EU/1/06/334/002 4 injekční lahvičky
EU/1/06/334/003 10 injekčních lahviček
EU/1/06/334/004 20 injekčních lahviček
EU/1/06/334/005 1 injekční lahvička

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. května 2006
Datum posledního prodloužení: 14. ledna 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ
POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ
OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA
VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz Příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO REGISTRACI PŘÍPRAVKU ZA VÝJIMEČNÝCH OKOLNOSTÍ

Tato registrace byla schválena za „výjimečných okolností“, a proto podle článku 14(8) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Držitel rozhodnutí o registraci každoročně aktualizuje veškeré nové informace týkající se účinnosti a bezpečnosti přípravku u pediatrických pacientů s akutní lymfoblastickou leukémií, u nichž došlo k relapsu, nebo jsou refrakterní po podání nejméně dvou	Ročně, současně s předložením periodicky aktualizovaných zpráv o bezpečnosti.

předcházejících léčebných režimů, a kde se nepředpokládá přetrvávající odpověď na žádnou jinou léčbu.	
---	--

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Evoltra 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
klofarabin

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 20 mg klofarabinu.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: chlorid sodný a voda pro injekci. Vysoký obsah sodíku.
Další informace naleznete v příbalové informaci.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Koncentrát pro infuzní roztok
20 mg/20 ml

1 injekční lahvička
3 injekční lahvičky
4 injekční lahvičky
10 injekčních lahviček
20 injekčních lahviček

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání.

Před použitím přefiltrujte a nařed'te.
Pouze k jednorázovému použití.

Před použitím si přečtete příbalovou informaci.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxické

8. POUŽITELNOST

EXP:

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Chraňte před mrazem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/06/334/001 3 injekční lahvičky
EU/1/06/334/002 4 injekční lahvičky
EU/1/06/334/003 10 injekčních lahviček
EU/1/06/334/004 20 injekčních lahviček
EU/1/06/334/005 1 injekční lahvička

13. ČÍSLO ŠARŽE

Č. šarže:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD
--

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM
--

PC

SN

NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**INJEKČNÍ LAHVIČKA****1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Evoltra 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok
klofarabin
Intravenózní podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

3. POUŽITELNOST

EXP:

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

20 mg/20 ml

6. JINÉ

Sanofi B.V.

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Evoltra 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok klofarabin

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Evoltra a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Evoltra používat
3. Jak se přípravek Evoltra používá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Evoltra uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek Evoltra a k čemu se používá

Přípravek Evoltra obsahuje léčivou látku klofarabin. Klofarabin patří do skupiny léčiv, která se nazývají protinádorové léky. Působí tak, že brání růstu těchto abnormálních bílých krvinek, a nakonec je zahubí. Nejlépe účinkuje proti buňkám, které se rychle množí – jako jsou nádorové buňky.

Přípravek Evoltra se používá u dětí (≥ 1 roku), dospívajících a mladých dospělých do 21 let s akutní lymfoblastickou leukémií (ALL), pokud předchozí léčba neúčinkovala nebo přestala účinkovat. Akutní lymfoblastická leukémie je způsobena abnormálním růstem některých typů bílých krvinek.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Evoltra používat

Nepoužívejte přípravek Evoltra

- **jestliže jste alergický(á)** na klofarabin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6);
- **jestliže kojíte** (pročtěte si prosím níže uvedený bod „Těhotenství a kojení“);
- **jestliže máte závažné problémy s ledvinami nebo játry.**

Pokud se na Vás některý z výše uvedených stavů vztahuje, upozorněte svého lékaře. Pokud jste rodič dítěte, které je léčeno přípravkem Evoltra, upozorněte lékaře, **pokud se některý z těchto stavů týká Vašeho dítěte.**

Upozornění a opatření

Pokud se na Vás některý z uvedených stavů vztahuje, upozorněte svého lékaře. Přípravek Evoltra pro Vás nemusí být vhodný:

- **jestliže se u Vás dříve po použití tohoto přípravku vyskytla závažná reakce;**
- **jestliže máte onemocnění ledvin** nebo jste je měl(a) v minulosti;
- **jestliže máte onemocnění jater** nebo jste ho měl(a) v minulosti;
- **jestliže máte onemocnění srdce** nebo jste ho měl(a) v minulosti.

Neprodleně upozorněte svého lékaře nebo pečovatele, pokud se u Vás vyskytne některý z následujících stavů, neboť může být nutné přerušit léčbu:

- jestliže dostanete horečku nebo vysokou teplotu – protože klofarabin snižuje počet krvinek produkovaných kostní dření, můžete být náchylnější k infekcím;
- jestliže se u Vás vyskytnou dýchací obtíže, zrychlený dech nebo dušnost;
- pokud pociťujete změny pulsu;
- pokud trpíte závratěmi (točením hlavy) nebo mdlobami – ty mohou být příznakem nízkého krevního tlaku;
- pokud je Vám nevolno nebo máte průjem;
- pokud máte tmavší moč než obvykle – je důležité, abyste pil(a) dostatečné množství vody, a tak se vyhnul(a) dehydrataci;
- pokud se u Vás vyskytne vyrážka s puchýři nebo vředy v ústech;
- pokud ztratíte chuť k jídlu, máte pocit na zvracení (nevolnost), zvrácíte, máte průjem, tmavě zbarvenou moč a světlou stolici, bolí Vás břicho, máte žloutenku (zežloutnutí kůže a očí), nebo pokud se celkově necítíte dobře, mohly by to být příznaky zánětu jater (hepatitidy) nebo poškození jater (jaterního selhání);
- pokud močíte málo nebo přestanete močit úplně nebo se u Vás vyskytne ospalost, pocit na zvracení, zvracení, dušnost, ztráta chuti k jídlu a/nebo slabost (mohou to být příznaky akutního ledvinového selhání/selhání ledvin).

Pokud jste rodič dítěte, které je léčeno přípravkem Evoltra, **upozorněte lékaře, pokud se některý z výše uvedených stavů týká Vašeho dítěte.**

V průběhu léčby přípravkem Evoltra bude Váš lékař pravidelně provádět krevní a jiné testy, jejichž pomocí se sleduje Váš zdravotní stav. Vzhledem ke svému způsobu působení má tento lék vliv na krev a jiné orgány.

Proberte se svým lékařem otázky antikoncepce. Mladí muži a mladé ženy musejí v průběhu léčby a po jejím ukončení používat účinnou antikoncepci. Podívejte se na níže uvedený bod „Těhotenství a kojení“. Přípravek Evoltra může poškozovat mužské i ženské reprodukční orgány. Požádejte svého lékaře, aby Vám vysvětlil, jak se můžete ochránit před početím, či naopak mít rodinu.

Další léčivé přípravky a přípravek Evoltra

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, nebo které jste v nedávné době užíval(a):

- léky na nemoci srdce,
- jakékoliv léky, které mění krevní tlak,
- léky, které mají vliv na játra nebo ledviny,
- jakékoliv další léky včetně těch, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství a kojení

Klofarabin se nemá podávat v těhotenství, pokud to není nevyhnutelné.

Ženy, které mohou otěhotnět: v průběhu léčby klofarabinem a 6 měsíců po jejím ukončení musíte používat účinnou antikoncepci. Pokud klofarabin užívají těhotné ženy, může poškodit nenarozené dítě. Pokud jste těhotná nebo otěhotníte během léčby klofarabinem, **neprodleně se poraďte s lékařem.**

Také muži musí používat účinnou antikoncepci a musí být upozorněni, aby během léčby klofarabinem a 3 měsíce po jejím ukončení nepočali dítě.

Pokud kojíte, musíte před zahájením léčby kojení přerušit a v průběhu Vaší léčby a 2 týdny po jejím ukončení nesmíte kojit.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Neříd'te nebo neobsluhujte žádné přístroje nebo stroje, pokud máte závratě, točí se Vám hlava nebo je Vám na omdlení.

Přípravek Evoltra obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 72 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 3,6 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého. Poradte se se svým lékárníkem nebo lékařem, pokud Vám má být během Vašeho léčebného cyklu podáno 5 nebo více injekčních lahviček denně po delší dobu, zejména pokud jste byl(a) upozorněn(a), abyste dodržoval(a) dietu s nízkým obsahem soli (sodíku).

3. Jak se přípravek Evoltra používá

Léčbu přípravkem Evoltra Vám předepsal kvalifikovaný lékař se zkušenostmi s léčbou leukemie.

Lékař Vám vypočte správnou dávku na základě Vaší výšky, tělesné hmotnosti a zdravotního stavu. Než Vám bude přípravek Evoltra podán, bude nařazen v roztoku chloridu sodného (roztok soli a vody). Upozorněte svého lékaře, pokud dodržujete dietu s nízkým obsahem sodíku, neboť toto může ovlivnit způsob, jak Vám bude lék podáván.

Lékař Vám bude podávat přípravek Evoltra jednou denně po dobu 5 dní. Přípravek budete dostávat ve formě infuze podávané dlouhou tenkou hadičkou zavedenou do žíly („kapačkou“) nebo pomocí malého lékařského zařízení, které se zavádí pod kůži (systém port-a-cath), pokud jej Vy nebo Vaše dítě máte zavedený. Infuze se podává dvě hodiny. Pokud vážíte (pokud Vaše dítě váží) méně než 20 kg, může infuze trvat déle.

Lékař bude sledovat Váš zdravotní stav a může měnit Vaši dávku podle toho, jak budete na léčbu reagovat. Je důležité, abyste pil(a) dostatečné množství vody, a tak předešel(předešla) dehydrataci.

Jestliže jste použil(a) více přípravku Evoltra, než jste měl(a)

Pokud se domníváte, že Vám bylo podáno nadměrné množství léku, ihned na to upozorněte svého lékaře.

Jestliže jste zapomněl(a) použít přípravek Evoltra

Lékař Vám řekne, kdy máte dostat tento lék. Pokud se domníváte, že jste vynechal(a) dávku, ihned na to svého lékaře upozorněte.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Velmi časté (mohou se objevit u více než 1 z 10 osob):

- úzkost, bolest hlavy, horečka, únava,
- nevolnost a zvracení, průjem,
- zrudnutí, svědivá a zanícená pokožka, záněty (vlhké) sliznice, jako např. sliznice dutiny ústní a jiných částí,
- můžete ve zvýšené míře trpět infekcemi, protože přípravek Evoltra může snižovat počty určitých typů krvinek ve Vašem těle,
- kožní vyrážky, které mohou být svědivé, zarudlé, bolestivé, může se při nich slupovat kůže, včetně kůže dlaní a chodidel, nebo drobné načervenalé či nachové skvrny pod kůží.

Časté (mohou se objevit až u 1 z 10 osob):

- infekce krve, zápal plic, pásový opar, infekce v implantátu, infekce v ústech, jako je kandidóza a opar,
- změny v chemických hodnotách krve, změny počtu bílých krvinek,
- alergické reakce,

- pocit žízně a tvorba tmavší moči nebo menšího množství moči, než je obvyklé, snížená chuť k jídlu či nechutenství, úbytek tělesné hmotnosti,
- rozrušení, podrážděnost či neklid,
- pocit necitlivosti nebo slabosti v končetinách, pocit necitlivosti kůže, ospalost, závrať, třes,
- sluchové problémy,
- hromadění vody v krajině srdeční, rychlý puls,
- nízký krevní tlak, boule v důsledku špatné tvorby modřin,
- prosakování z drobných cévek, zrychlený dech, krvácení z nosu, dechové potíže, dušnost, kašel,
- zvracení krve, bolest břicha, bolest hýždí,
- krvácení do hlavy, žaludku, střev či plic, z úst či z dásní, vředy v ústech, zánět sliznice dutiny ústní,
- zežloutnutí kůže a očí (zvané též žloutenka) nebo jiné poruchy jater,
- modřiny, vypadávání vlasů, změna zabarvení kůže, zvýšené pocení, suchá kůže nebo jiné kožní problémy,
- bolest hrudní stěny nebo kostí, šije či zad, bolest končetin, svalů nebo kloubů,
- krev v moči,
- orgánové selhání, bolest, zvýšené svalové napětí, zadržování vody a otoky v některých místech těla, včetně rukou a nohou, změny duševního stavu, pocit horka, chladu nebo abnormální pocity,
- klofarabin může ovlivňovat hladiny některých látek v krvi. Lékař Vám bude pravidelně provádět krevní testy, aby zjistil, zda Váš organismus pracuje správně,
- poškození jater (jaterní selhání),
- malé množství moči či nemočení, ospalost, pocit na zvracení, zvracení, dušnost, ztráta chuti k jídlu a/nebo slabost (možné známky akutního ledvinného selhání nebo selhání ledvin).

Méně časté (mohou se objevit až u 1 ze 100 osob):

- zánět jater (hepatitida).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V**. Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek Evoltra uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a na krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Chraňte před mrazem.

Jakmile je přípravek Evoltra připraven a naředěn, má být použit ihned nebo do 24 hodin, pokud bude uchováván v chladničce (2 °C – 8 °C).

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek Evoltra obsahuje

Léčivou látkou je klofarabin. Jeden mililitr obsahuje 1 mg klofarabinu. Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 20 mg klofarabinu.

Pomocnými látkami jsou chlorid sodný a voda pro injekci.

Jak přípravek Evoltra vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek Evoltra je koncentrát pro infuzní roztok. Je to čirý, téměř bezbarvý roztok, který se před použitím připravuje a ředí. Dodává se ve 20ml skleněných injekčních lahvičkách. Injekční lahvičky obsahují 20 mg klofarabinu a jsou zabaleny v krabici. Jedna krabice obsahuje 1, 3, 4, 10 nebo 20 injekčních lahviček, ale na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemsko

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci.

België/Belgique/Belgien/

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika

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

Malta

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

Danmark

sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tento léčivý přípravek byl registrován za „výjimečných okolností“. Znamená to, že vzhledem k vzácnosti tohoto onemocnění nebylo možné získat úplné informace o tomto přípravku. Evropská agentura pro léčivé přípravky každoročně vyhodnotí všechny nové informace týkající se tohoto přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/> a na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv: <http://www.sukl.cz>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky, týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Zvláštní opatření pro podávání

Přípravek Evoltra 1 mg/ml koncentrát pro infuzní roztok se musí před podáním naředit. Koncentrát se přefiltruje přes sterilní stříkačkový filtr o velikosti pórů 0,2 mikrometru a poté se naředí roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9 %) na intravenózní infuzi, čímž se získá celkový objem podle příkladů uvedených v tabulce níže. Nicméně konečný objem roztoku se může lišit podle klinického stavu pacienta a podle uvážení lékaře. (Pokud nelze použít stříkačkový filtr 0,2 mikrometru, koncentrát se přefiltruje pomocí filtru o velikosti pórů 5 mikrometrů, naředí se a poté se podává přes in-line filtr o velikosti pórů 0,22 mikrometru.)

Rozpis navrhovaného ředění na základě doporučené dávky klofarabinu 52 mg/m²/den		
Plocha tělesného povrchu (m²)	Koncentrát (ml)*	Celkový naředěný objem
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 až 2,40	75,4 až 124,8	150 ml
2,41 až 2,50	125,3 až 130,0	200 ml
*Jeden ml koncentrátu obsahuje 1 mg klofarabinu. Jedna 20ml injekční lahvička obsahuje 20 mg klofarabinu. U pacientů, jejichž plocha tělesného povrchu je ≤ 0,38 m ² , bude k vytvoření doporučené denní dávky klofarabinu zapotřebí pouze část obsahu jedné injekční lahvičky. Ovšem u pacientů, jejichž plocha tělesného povrchu je > 0,38 m ² , bude k vytvoření doporučené denní dávky klofarabinu zapotřebí obsahu 1 až 7 injekčních lahviček.		

Naředěný koncentrát má být čirý, bezbarvý roztok. Před podáním vizuálně zkontrolujte, zda roztok neobsahuje žádné částice a zda nedošlo k nežádoucímu zbarvení.

Naředěný koncentrát je chemicky a fyzikálně stabilní po dobu 3 dnů, pokud je uchováván při teplotě od 2 °C do 8 °C a při pokojové teplotě (do 25 °C). Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Není-li použit okamžitě, jsou doba a podmínky uchovávání před použitím v odpovědnosti uživatele a obvykle nemají být delší než 24 hodin při teplotě od 2 °C do 8 °C, pokud ředění neproběhlo za kontrolovaných a validovaných aseptických podmínek. Chraňte před mrazem.

Pokyny pro zacházení

Dodržujte postupy pro správné zacházení s cytostatiky. S cytotoxickými léčivými přípravky zacházejte opatrně.

Při manipulaci s přípravkem Evoltra se doporučuje používat jednorázové rukavice a ochranný oděv. Pokud přípravek přijde do styku s očima, kůží či sliznicí, ihned jej vypláchněte velkým množstvím vody.

S přípravkem Evoltra nesmí manipulovat těhotné ženy.

Likvidace

Přípravek Evoltra je určen pouze k jednorázovému použití. Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.