

Ravimil on müügiluba lõppenud

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Ivozall 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

*Üks ml kontsentraati sisaldab 1 mg klofarabiini.
Üks 20 ml viaal sisaldab 20 mg klofarabiini

Teadaolevat toimet omav abiaine:

Üks 20 ml viaal sisaldab 70,77 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraat (steriilne kontsentraat)

Selge, praktiliselt värvitu lahus, mille pH on 4,5...7,5 ja osmolaarsus 270...310 mOsm/l, ilma nähtavate osakesteta.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Ägeda lümfoblastilise leukeemia (ALL) ravi lastel, kellel on haiguse retsidiiv või ebapiisav ravivastus pärast vähemalt kahte varasemat raviskeemi ja kui püsiva ravivastuse saamiseks ei ole ette näha muud ravivõimalust. Ohutust ja efektiivsust on hinnatud patsientidel, kes haiguse diagnoosimise ajal olid 21 aastat vanad või nooremad (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi peab alustama ja jälgima arst, kellel on ägeda leukeemiaga patsientide ravikogemus.

Annustamine

Täiskasvanud (sealhulgas eakad)

Klofarabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta täiskasvanud patsientide ravis ei ole praegu piisavalt andmeid (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lapsed (vanuses ≥ 1 aastat) ja noorukid

Monoteraapia soovitatav annus on 52 mg/m² kehapiina kohta, manustatuna intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul 5 järjestikusel päeval. Keha pindala arvutamiseks tuleb lähtuda patsiendi tegelikust pikkusest ja kehakaalust enne iga tsükli algust. Ravitsükleid korratakse iga 2 kuni 6 nädala järel (arvestades eelmise tsükli alguspäevast) olenevalt normaalse hematopoeesi taastumisest (s.t neutrofiilide absoluutarv $\geq 0,75 \times 10^9/l$) ja elundite funktsiooni lähteväärtuste taastumisest. Kui patsiendil kujuneb oluline toksilisus (vt allpool), võib annust 25% võrra vähendada. Rohkem kui 3 ravitsükli saanud patsientidega on praegu vähe kogemusi (vt lõik

4.4).

Enamikul klofarabiinile reageerivatest patsientidest tekib ravivastus pärast 1 või 2 ravitsükli (vt lõik 5.1). Seepärast peab raviarst hindama patsientidel, kellel pärast 2 ravitsükli hematoloogilist ja/või kliinilist paranemist ei ilmne, ravi jätkamise potentsiaalset kasulikkust ja riske (vt lõik 4.4).

Lapsed kehakaaluga < 20 kg

Infusiooni kestus peab olema > 2 tunni, et vähendada ärevuse ja ärrituvuse sümptomeid paremini ning vältida klofarabiini ülemäära kõrgeid maksimumkontsentratsioone (vt lõik 5.2).

Lapsed vanuses < 1 aastat

Klofarabiini kasutamise farmakokineetika, ohutuse või efektiivsuse kohta imikutel andmed puuduvad. Seepärast on (< 1 aasta vanused) patsientide puhul soovitatav ohutu ja efektiivne annus veel kindlaks määramata.

Annuse vähendamine hematoloogilise toksilisusega patsientidel

Kui ANC ei taastu 6 nädala möödumisel ravitsükli algusest, tuleb haiguse võimaliku ravile halvasti allumise kindlaksmääramiseks võtta luuüdi aspiraati / biopsia. Kui leukeemia püsivust ei ilmne, on soovitatav vähendada järgmises tsükli annust 25% võrra eelmisest annusest pärast neutrofiilide absoluutarvu taastumist tasemel $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Kui patsientidel püsib neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$ kauem kui 4 nädala jooksul alates viimase tsükli algusest, on soovitatav vähendada järgmise tsükli annust 25% võrra.

Annuse vähendamine mittehmatoloogilise toksilisusega patsientidel

Infektsioonid

Kui patsiendil tekib kliiniliselt oluline infektsioon, võib ravi klofarabiiniga edasi lükata, kuni infektsioon on kliiniliselt kontrolli alla saadud. Siis võib ravi alustada jälle täisannusega. Teistkordse kliiniliselt olulise infektsiooni korral tuleb ravi klofarabiiniga edasi lükata, kuni infektsioon on kontrolli alla saadud, ning ravi võib uuesti alustada 25% võrra väiksema annusega.

Mitteinfektsioossed nähud

Kui patsiendil tekib üks või mitu toksilisust (USA Rahvusliku Vähiinstituudi (*National Cancer Institute*, NCI) ühtsete toksilisusekriteeriumide (CTC) kohaselt 3. astme toksilisused, välja arvatud iiveldus ja oksendamine), tuleb ravi edasi lükata toksilisuste taandumiseni lähteväärtusteni või kuni need ei ole enam rasked ning klofarabiiniga ravi jätkamise potentsiaalne kasulikkus kaalub üles ravi jätkamise riski. Seejärel on soovitatav manustada klofarabiini 25% võrra väiksemas annuses.

Kui patsiendil tekib ka teist korda sama raske toksilisus, tuleb ravi edasi lükata, kuni toksilisus on taandunud lähteparameetriteni või pole enam raske ning klofarabiiniga ravi jätkamise potentsiaalne kasulikkus kaalub üles ravi jätkamise riski. Seejärel on soovitatav manustada klofarabiini veel 25% võrra väiksemas annuses.

Kui patsiendil tekib ka kolmandal korral raske toksilisus, mis 14 päeva jooksul ei taandu (välistamisi vt eespool), või eluohtlik või puuet esilekutsuv toksilisus (USA Rahvusliku Vähiinstituudi (NCI) ühtsete toksilisusekriteeriumide (CTC) kohaselt 4. astme toksilisus), tuleb tema ravi klofarabiiniga lõpetada (vt lõik 4.4).

Erirühmad

Neerukahjustus

Olemasolevad piiratud andmed näitavad, et klofarabiin võib kuhjuda langenud kreatiniin kliirensiga patsientidel (vt lõigud 4.4 ja 5.2). Klofarabiin on vastunäidustatud raske

neerupuudulikkusega patsientidele (vt lõik 4.3) ning selle kasutamisel kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Mõõduka neerukahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens $30... < 60$ ml/min) tuleb annust vähendada 50% (vt lõik 5.2).

Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientidega (seerumi bilirubiin $> 1,5$ x normaaltaseme ülempiir pluss ASAT ja ALAT > 5 x normaalaktiivsuse ülempiir) ei ole kogemusi ning maks on toksilisuse potentsiaalne sihtelund. Seepärast on klofarabiin raske maksakahjustusega patsientidele vastunäidustatud (vt lõik 4.3) ning selle kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientidel peab olema ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Manustamisviis

Ivozall on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Soovitav annus tuleb manustada intravenoosse infusioonina, kuigi kliinilistes uuringutes on seda manustatud ka tsentraalse veenikateetri kaudu.

Ivozalli ei tohi segada ega manustada samaaegselt teiste ravimitega sama intravenoosse süsteemi kaudu (vt lõik 6.2). Juhiseid ravimi filtreerimise ja lahjendamise kohta enne manustamist (vt lõik 6.6).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

Kasutamine raske neerupuudulikkusega või raske maksakahjustusega patsientidel.

Imetamine (vt lõik 4.6).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ivozall on tugev antineoplastiline aine potentsiaalselt oluliste hematoloogiliste ja mittehematoloogiliste kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Klofarabiiniga ravitaval patsientidel tuleb hoolikalt jälgida järgmisi parameetreid:

- tuleb teha regulaarselt täielik vereproov ja määrata trombotsüütide arv, tsütopeeniaga patsientidel sagedamini;
- neeru- ja maksafunktsioon enne aktiivset ravi, ravi ajal ja pärast ravi; kreatiniinisalduse, maksaensüümide aktiivsuse ja/või bilirubiinisalduse olulise tõusu korral tuleb ravi klofarabiiniga kohe katkestada. Kreatiniini, maksaensüümide ja/või bilirubiini olulise tõusu korral tuleb ravi klofarabiiniga kohe katkestada;
- respiratoorne seisund, vererõhk, vedelikutasakaal ja kehakaal klofarabiini manustamise 5 päeva jooksul ja kohe pärast seda.

Vere ja lümfisüsteemi häired

Luuüdi supressioon on ootuspärane. See on tavaliselt taastuv ja näib sõltuvat doosist.

Klofarabiiniga ravitaval patsientidel on täheldatud rasket luuüdi supressiooni, sealhulgas neutropeeniat, aneemiat ja trombotsütopeeniat. Teatatud on verejooksudest, k.a.aju-, seedetrakti ja kopsuverejooksud, mis võivad lõppeda surmaga. Enamik juhtudest olid seotud trombotsütopeeniaga (vt lõik 4.8).

Lisaks esinesid kliinilistes uuringutes enamikul patsientidest ravi alustamisel hematoloogilised häired leukeemia manifestatsioonina. Nende patsientide juba olemasoleva immuunpuudulikkuse ja pikaajalise neutropeenia tõttu, mis võib tuleneda ravist klofarabiiniga, on patsientidel suurem oht raskete oportunistlike infektsioonide tekkeks, k.a sepsis, mis võib lõppeda surmaga.

Patsiente tuleb jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ja kiiresti ravida.

Ravi ajal klofarabiiniga on teatatud enterokoliidi tekkest, sealhulgas neutropeenilise koliidi, tüfliidi ja *C. difficile* põhjustatud koliidi juhtudest. Need on esinenud sagedamini 30 ravipäeva jooksul ja kombineeritud keemiaravi puhul. Enterokoliit võib põhjustada nekroosi, perforatsiooni või septilisi tüsistusi ning võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida enterokoliidi haigusnähtude ja sümptomite suhtes.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Teatatud on Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumitest (vt lõik 4.8). Klofarabiini manustamine tuleb lõpetada eksfoliatiivse või villilise lööbe puhul ning Stevensi-Johnsoni sündroomi või epidermise toksilise nekrolüüsi kahtluse korral.

Hea- ja pahaloomulised neoplasmid (sealhulgas tsüstid ja polüübid) ja immuunsüsteemi häired
Klofarabiini manustamise tulemuseks on leukeemiarakkude arvu kiire vähenemine vereringes. Klofarabiiniga ravitavaid patsiente tuleb hinnata ja jälgida tuumori lüüsi sündroomi ning tsütokiini vabanemise (nt tahhüpnöe, tahhükardia, hüpotensioon, kopsuturse) nähtude ja sümptomite suhtes, mis võivad areneda süsteemse põletikulise reaktsiooni (SIRS)/kapillaaride lekke sündroomiks või elundi funktsioonihäireks (vt lõik 4.8).

- Eeldatava hüperurikeemia korral (tuumori lüüs), tuleb kaaluda allopurinooli profülaktilist manustamist.
- Patsiendid peavad klofarabiini 5-päevase manustamisperioodi vältel saama veenisest vedelikuinfusiooni, et vähendada tuumori lüüsi ja muude kõrvalnähtude mõju.
- SIRS-i või kapillaaride lekke nähtude vältimiseks võib kasulikuks osutada steroidide profülaktiline manustamine (st 100 mg/m² hüdrokortisooni 1. kuni 3. päeval).

Kui patsiendil tekib SIRS-i /kapillaaride lekke sündroomi või olulise elundi funktsioonihäire varaseid nähte või sümptomeid, tuleb klofarabiini kasutamine kohe katkestada ja alustada sobivat toetavat ravi. Lisaks tuleb ravi klofarabiiniga lõpetada, kui patsiendil areneb 5-päevase manustamisperioodi ajal mistahes põhjusel hüpotensioon. Edasist ravi klofarabiiniga, tavaliselt madalama annusega, võib kaaluda pärast patsientide stabiliseerumist ja elundite normaalse funktsiooni taastumist.

Enamikul klofarabiinile reageerivatest patsientidest tekib ravivastus pärast 1 või 2 ravitsükli (vt lõik 5.1). Seepärast peaks raviarst patsientidel, kellel hematoloogilist ja/või kliinilist paranemist pärast 2 ravitsykli ei ole ilmnenud, hindama ravi jätkamise kasulikkust ja riske.

Südame häired

Südamehaigusega patsiente ning teadaolevalt vererõhku või südame funktsiooni mõjutavaid ravimeid tarvitavaid patsiente tuleks ravi ajal klofarabiiniga hoolikalt jälgida (vt lõike 4.5 ja 4.8).

Neerude ja kuseteede häired

Neerupuudulikkusega (defineeritud kliinilistes uuringutes seerumi kreatiniinisaldusena $\geq 2 \times$ normväärtuse ülempiir vanuse kohta) laste ravi kohta ei ole kliinilise uuringu kogemusi ning klofarabiin eritub valdavalt neerude kaudu. Farmakokineetilised andmed viitavad, et aeglustunud kreatiniinikliirensiga patsientidel võib klofarabiin kuhjuda (vt lõik 5.2). Seepärast tuleb klofarabiini kasutamisel kerge kuni mõõduka neerupuudulikkusega patsientidel olla ettevaatlik (annuse kohandamist vt lõik 4.2). Neeruasendusravi saavatel raskekujulise neerupuudulikkusega patsientidel ei ole klofarabiini ohutusprofiili kindlaks tehtud (vt lõik 4.3). Neerutoksilisusega seostatud ja tubulaarselt erituvate ravimite, nt MSPVR-ide, amfoteritsiin B, metotreksaadi, aminosiidide, organoplatiinide, foskarneti, pentamidiini, tsüklosporiini, takroliimuse, atsükloviiri ja valgantsükloviiri samaaegset kasutamist peab vältima, eriti klofarabiini 5-päevase manustamisperioodi ajal, ning peab eelistama ravimeid, mis ei ole teadaolevalt nefrotoksilised (vt lõigud 4.5 ja 4.8). Sepsise, infektsiooni ja tuumorilahustussündroomi tagajärjel on täheldatud neerupuudulikkust või ägedat

neerupuudulikkust (vt lõik 4.8). Patsiente peab jälgima neerutoksilisuse suhtes ja vajadusel lõpetama ravi klofarabiiniga.

Klofarabiini kasutamisel kombinatsioonravis täheldati kõrvaltoimete esinemissageduse tõusu ja raskusastme süvenemist, eriti infektsiooni, müelosupressiooni (neutropeeniat) ja hepatotoksilisuse osas. Patsiente, kellel kasutatakse klofarabiini osana kombinatsioonravist, tuleb hoolikalt jälgida.

Klofarabiini saavatel patsientidel võib esineda oksendamist ja kõhulahtisust, seetõttu tuleb neid nõustada sobivate dehüdratsiooni vältimise meetmete osas. Patsientidele tuleb öelda, et nad pöörduksid arsti poole, kui neil esinevad sellised sümptomid nagu pearinglus, minestamine või vähenenud uriinieritus. Tuleb kaaluda profülaktiliselt antiemeetikume.

Maksa ja sapiteede häired

Maksakahjustusega patsientidega (seerumi bilirubiin $> 1,5 \times$ normaaltaseme ülempiir pluss ASAT ja ALAT $> 5 \times$ normaalaktiivsuse ülempiir) ei ole kogemusi ning maks on toksilisuse potentsiaalne sihtelund. Seepärast tuleb klofarabiini kasutamisel kerge kuni mõõduka maksakahjustusega patsientide ravis olla ettevaatlik (vt lõigud 4.2 ja 4.3). Alati tuleb võimaluse korral vältida maksa toksilisusega seostatud ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.5 ja 4.8).

Kui patsiendil esineb hematoloogiline toksilisus 4. astme neutropeeniana (neutrofiilide absoluutarv $< 0,5 \times 10^9/l$), mis kestab ≥ 4 nädalat, tuleb järgmiseks tsükliks vähendada annust 25% võrra.

Kui patsiendil tekib kolmandat korda raske mittehematoloogiline toksilisus (USA Rahvusliku Vähiinstituudi (NCI) ühtsete toksilisusekriteeriumide (CTC) kohaselt 3. astme toksilisus), mis 14 päeva jooksul ei taandu (välja arvatud iiveldus/oksendamine) või eluohtlik või puuet esilekutsuv mitteinfektsioosne mittehematoloogiline toksilisus (USA Rahvusliku Vähiinstituudi (NCI) ühtsete toksilisusekriteeriumide (CTC) kohaselt 4. astme toksilisus), tuleb ravi klofarabiiniga lõpetada (vt lõik 4.2).

Patsientidel, kellele on varem siiratud hematopoeetilisi tüvirakke (HSCT), võib esineda suurem hepatotoksilisuse risk, mis viitab veno-oklusiivsele haigusele (VOD) pärast ravi klofarabiiniga (40 mg/m^2) kombinatsioonis etoposiidiga (100 mg/m^2) ja tsüklofosfamiidiga (440 mg/m^2). Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud surmaga lõppenud veno-oklusiivse haiguse (VOD) juhtudest klofarabiiniga ravitud lastel ja täiskasvanutel. Seoses klofarabiinraviga on teatatud hepatiidi ja maksapuudulikkuse juhtudest, sh surmajuhud (vt lõik 4.8).

Enamus patsiente sai oma haigusseisundile vastavat raviskeemi, mis sisaldas busulfaani, melfalaani ja/või kombinatsiooni tsüklofosfamiidist ja kogu keha kiiritusest. Rasketest hepatotoksilisuse juhtudest on teatatud I/II faasi klofarabiini kombineeritud uuringus retsidiveerinud või refraktoorse ägeda leukeemiaga lastel.

Andmed klofarabiini ohutuse ja efektiivsuse kohta selle manustamisel rohkem kui 3 ravitsükli jooksul on praegu piiratud.

Teadaoleva toimega abiaine

Ivozall sisaldab 70,77 mg naatriumi ühes viaalis. See on ekvivalentne 3,08 mmol-ga (ehk 70,77 mg) naatriumiga, mis on võrdne 3,53%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest täiskasvanutel, s.o 2 g. Sellega tuleb arvestada madala naatriumisaldusega dieedil olevate patsientide puhul.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Samas pole ka teadaolevaid kliiniliselt olulisi koostoimeid teiste ravimitega või laboratoorsete testidega.

Klofarabiin ei metaboliseeru avastataval määral tsütokroom P450 (CYP) ensüümisüsteemi abil. Seepärast see tõenäoliselt ei oma koostoimet toimeainetega, mis tsütokroom P450 ensüüme inhibeervad või indutseerivad. Peale selle klofarabiin tõenäoliselt ei inhibeeri ühtki inimese 5 tähtsamast CYP isovormist (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A4) ega indutseeri 2 neist isovormidest (1A2 ja 3A4) plasmakontsentratsioonides, mis saavutatakse pärast intravenoosset infusiooni 52 mg/m² päevas. Seepärast ei eeldata, et see mõjutaks selliste toimeainete metabolismi, mis on teadaolevalt nende ensüümide substraadid.

Klofarabiin eritub valdavalt neerude kaudu. Seepärast tuleb vältida neerutoksilisusega seostatud ja tubulaarselt erituvate ravimite, nt MSPVR-ide, amfoteritsiin B, metotreksaadi, aminosiidide, organoplatiinide, foskarneti, pentamidiini, tsüklosporiini, takroliimuse, atsükloviiri ja valgantsükloviiri samaaegset kasutamist, eriti klofarabiini 5-päevase manustamisperioodi jooksul (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).

Maks on toksilisuse potentsiaalne sihtelund. Seega tuleb võimaluse korral vältida maksa toksilisusega seostatud ravimite samaaegset kasutamist (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

Teadaolevalt vererõhku või südame funktsiooni mõjutavaid ravimeid tarvitavaid patsiente tuleks ravi ajal klofarabiiniga hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 4.8).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Kontratseptsioon meestel ja naistel

Klofarabiini genotoksilise riski tõttu (vt lõik 5.3) peavad fertiilses eas naised klofarabiiniga ravi ajal ja 6 kuud pärast ravi lõppu kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja neile tuleb soovitada mitte eostada last klofarabiini kasutamise ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Rasedus

Klofarabiini kasutamise kohta rasedatel ei ole andmeid. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele, sealhulgas teratogeensust (vt lõik 5.3). Raseduse ajal kasutatuna võib klofarabiin põhjustada tõsiseid väärarenguid. Seepärast ei tohi Ivozalli kasutada raseduse ajal, eriti selle esimeses kolmandikus, kui see ei ole hädavajalik (s.t ainult sel juhul, kui selle potentsiaalne kasulikkus emale kaalub üles lootele avalduva riski). Kui patsient ravi ajal klofarabiiniga rasedub, tuleb teda teavitada võimalikust ohust lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas klofarabiin või selle metaboliidid erituvad inimese rinnapiima. Loomadel ei ole klofarabiini eritumist piima uuritud. Kuid võimalike tõsiste kõrvaltoimete tekkimise tõttu imetatavatel väikelastel tuleks imetamine enne ravi Ivozalliga, selle ajal ja järel katkestada (vt lõik 4.3).

Fertiilsus

Annusega seotud toksilisust isasloomade reproduktiivorganitele on täheldatud hiirtel, rottidel ja koertel, ning toksilist mõju emasloomade reproduktiivorganitele on täheldatud hiirtel (vt lõik 5.3). Kuna klofarabiiniga ravimise mõju inimese viljakusele ei ole teada, tuleb vajaduse korral arutada patsientidega reproduktiivset planeerimist.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Ühtegi uuringut klofarabiini mõjude kohta masinate juhtimis- ja kasutamisevõimekusele pole tehtud. Siiski tuleb patsiente teavitada, et neil võib tekkida ravi ajal selliseid kõrvaltoimeid nagu pearinglus, peapööritus või minestamine, ning et nad ei tohi sellisel juhul autot juhtida ega masinaid käsitseda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Peaaegu kõigil patsientidel (98%) tekkis vähemalt üks kõrvaltoime, mida uuringuarst pidas klofarabiiniga seotud kõrvaltoimeks. Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimed olid iiveldus (61% patsientidest), oksendamine (59%), febrilne neutroopenia (35%), peavalu (24%), lööve (21%), kõhulahtisus (20%), sügelus (20%), pürekia (19%), palmaar-plantaarne erütematoosne sündroom (15%), kurnatus (14%), ärevus (12%), limaskestade põletik (11%) ja punetus (11%). Kuuekümne kaheksal patsiendil (59%) tekkis vähemalt üks tõsine klofarabiiniga seotud kõrvaltoime. Üks patsient katkestas ravi 4. astme hüperbilirubineemia tõttu, mida peeti seotuks klofarabiiniga pärast manustamist annuses 52 mg/m²/ööpäev. Kolm patsienti surid kõrvaltoimete tõttu, mida uuringuarst pidas seotuks klofarabiiniraviga: üks respiratoorse distressi, hepatotsellulaarse kahjustuse ja vaskulaarse lekke sündroomi tagajärjel; üks patsient vankomütsiinile resistentsete enterokokkide (VRE) põhjustatud sepsise ja hulgiorganpuudulikkuse tagajärjel ja üks patsient septilise šoki ja hulgiorganpuudulikkuse tagajärjel.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Esitatud teave põhineb andmetel, mis on saadud kliinilistest uuringutest, milles kas ägeda lümfoidse leukeemiaga (ALL) või ägeda müeloidse leukeemiaga (AML) 115 patsiendile (vanuses > 1 ja ≤ 21 aastat) manustati klofarabiini vähemalt üks kord soovitatavas annuses 52 mg/m² ööpäevas x 5.

Kõrvaltoimed on alljärgnevas tabelis üles loetletud organsüsteemi klassi ja sageduse (väga sage (≥1/10); sage (≥1/100 kuni <1/10); aeg-ajalt (≥1/1000 kuni <1/100); harv (≥1/10 000 kuni <1/1000) ja väga harv (< 1/10 000)) põhjal. Kõrvaltoimed, millest on teatatud turustamisjärgsel perioodil, on samuti lisatud tabelisse sageduskategooriaga „teadmata“ (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Kaugelearenenud ALL-iga või AML-iga patsientidel võib olla kaasuv meditsiiniline seisund, mis raskendab kõrvaltoimete põhjuslikkuse hindamist, sest põhihaigusega, selle progresseerumisega ning arvukate ravimite samaaegse manustamisega seonduv mitmesuguseid sümptomeid.

Klofarabiiniga seotuks peetud kõrvaltoimed, mida esines kliinilistes uuringutes sagedusega ≥ 1/1000 (st > 1/115 patsiendist) ja turuletulekujärgselt	
Infektsioonid ja infestatsioonid	<i>Sage:</i> septiline šokk*, sepsis, baktereemia, pneumoonia, herpes zoster, herpes simplex, suu kandidiaas <i>Sagedus teadmata:</i> C. difficile põhjustatud koliit
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)	<i>Sage:</i> tuumori lüüsi sündroom*
Vere ja lümfisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> febrilne neutroopenia <i>Sage:</i> neutroopenia
Immuunsüsteemi häired	<i>Sage:</i> ülitundlikkus
Ainevahetus- ja toitumishäired	<i>Sage:</i> anoreksia, isu vähenemine, dehüdreerumine <i>Sagedus teadmata:</i> hüponatreemia

Psühhiaatrilised häired	<i>Väga sage:</i> ärevus <i>Sage:</i> erutus, rahutus, vaimse seisundi muutus
Närvisüsteemi häired	<i>Väga sage:</i> peavalu <i>Sage:</i> unisus, perifeerne neuropaatia, paresteesia, pearinglus, treemor
Kõrva ja labürindi kahjustused	<i>Sage:</i> hüpakuusia
Südame häired	<i>Sage:</i> perikardiaalne efusioon*, tahhükardia*
Vaskulaarsed häired	<i>Väga sage:</i> õhetus* <i>Sage:</i> hüpotensioon*, kapillaaride lekke sündroom, hematoom
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	<i>Sage:</i> respiratoorne distress, epistaksis, düspnoe, tahhüpnöe, köha
Seedetrakti häired	<i>Väga sage:</i> oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus <i>Sage:</i> verejooks suust, igemete veritsemine, veriokse, kõhuvalu, stomatiit, valu ülakõhus, proktalgia, haavandid suus <i>Sagedus teadmata:</i> seerumi amülaasi- ja lipaasisisalduse tõus pankreatiidist, enterokoliit, neutropeeniline koliit, tüfliit
Maksa ja sapiteede häired	<i>Sage:</i> hüperbilirubineemia, kollatõbi, veno-oklusiivne haigus, alanin- (ALAT)* ja aspartaaminotransferaasi (ASAT)* aktiivsuse suurenemine, maksapuudulikkus <i>Aeg-ajalt:</i> hepatiit
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	<i>Väga sage:</i> väsimus, püreeksia, limaskesta põletik <i>Sage:</i> hulgiorganpuudulikkus, süsteemne põletikulise vastuse sündroom*, valu, külmavärinad, ärrituvus, turse, perifeersed tursed, kuumatunne, halb enesetunne
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	<i>Väga sage:</i> palmar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom, sügelus <i>Sage:</i> makulopapulaarne lööve, petehhiad, erüteem, sügelev lööve, naha eksfoliatsioon, generaliseerunud lööve, alopeetsia, naha hüperpigmentatsioon, generaliseerunud erüteem, erütematoosne lööve, kuiv nahk, higieritumise suurenemine <i>Sagedus teadmata:</i> Stevensi-Johnsoni sündroom (SJS), epidermise toksiline nekrolüüs (TEN)
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused	<i>Sage:</i> jäsemevalu, müalgia, luuvalu, rindkerevalu, artralgia, kaela- ja seljavalu
Neerude ja kuseteede häired	<i>Sage:</i> hematuuria*, neerupuudulikkus, äge neerupuudulikkus
Uuringud	<i>Sage:</i> kehakaalu langus
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	<i>Sage:</i> põrutus

* = vt allpool

** Selles tabelis sisalduvad kõik kõrvaltoimed, mis tekkisid vähemalt kaks korda (st 2 või enam reaktsiooni (1,7%))

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Vere ja lümfisüsteemi häired

Kõige sagedasemad hematoloogilised laboratoorsed kõrvalekalded klofarabiiniga ravitud patsientidel olid aneemia (83,3%; 95/114), leukopeenia (87,7%; 100/114), lümfopeenia (82,3%;

93/113), neutropeenias (63,7%; 72/113) ja trombotsütopeenias (80,7%; 92/114). Enamiku nende juhtude raskusaste oli ≥ 3 .

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud pikaajalisest tsütopeeniast (trombotsütopeenia, aneemia, neutropeenia ja leukopeenia) ning luuüdi puudulikkusest. Trombotsütopeenia korral on täheldatud veritsusjuhte. Teatatud on verejooksudest, k.a aju-, seedetrakti ja kopsuverejooksud, mis võivad lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Vaskulaarsed häired

64 patsiendil 115-st (55,7%) tekkis vähemalt üks vaskulaarsete häiretena väljendunud kõrvaltoime. 23 patsiendil 115-st esines vaskulaarne häire, mida peeti seotuks klofarabiiniga, kõige sagedasemad olid õhetus (13 juhtu, ei olnud tõsine) ja hüpotensioon (5 juhtu, mida kõiki loeti tõsisteks, vt lõik 4.4). Enamik neist hüpotensioonijuhtudest esines siiski patsientidel, kellel olid rasked segadust tekitavad infektsioonid.

Südame häired

50% patsientidest tekkis vähemalt üks südamehäirena väljendunud kõrvaltoime. 11 juhtu 115 patsiendil seostati klofarabiiniga, ükski neist ei olnud tõsine ja kõige sagedamini esinenud südamehäire oli tahhükardia (35%; vt lõik 4.4); 6,1% (7/115) patsientide tahhükardiat peeti seotuks klofarabiiniga. Enamikust südame kõrvaltoimetest teatati esimese 2 tsükli jooksul.

Perikardiaalset efusiooni ja perikardiiti esines kõrvaltoimena 9% (10/115) patsientidest. Kolm neist juhtudest olid hilisemate hinnangute kohaselt seotud klofarabiiniga: perikardiaalne efusioon (2 juhtu, neist 1 oli tõsine) ja perikardiit (1 juht, ei olnud tõsine). Enamikul patsientidest (8/10) loeti perikardiaalset efusiooni ja perikardiiti asümptomaatiliseks ja ehhokardiograafilisel hindamisel kliiniliselt ebaoluliseks või väheoluliseks. Kahel kaasuva vähese hemodünaamika häirega patsiendil oli perikardiaalne efusioon siiski kliiniliselt oluline.

Infektsioonid ja infestatsioonid

48% patsientidest oli olnud enne klofarabiiniga ravi alustamist üks või mitu samaaegset infektsiooni. Kokku 83% patsientidest tekkis vähemalt 1 infektsioon pärast ravi klofarabiiniga, sealhulgas seen-, viirus- ja bakteriaalsed infektsioonid (vt lõik 4.4). 21 (18,3%) kõrvaltoimet loeti olevat seotud klofarabiiniga, neist kateetriga seotud infektsioon (1 juht), sepsis (2 juhtu) ja septiline šokk (2 juhtu; 1 patsient suri (vt eespool)) loeti tõsisteks.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud bakteriaalsetest, seen- ja viirusinfektsioonidest, mis võivad lõppeda surmaga. Need infektsioonid võivad põhjustada septilist šokki, hingamispuudulikkust, neerupuudulikkust ja/või hulgiorganpuudulikkust.

Neerude ja kuseteede häired

41 patsiendil 115-st (35,7%) tekkis vähemalt üks neerude ja kuseteede häiretena väljendunud kõrvaltoime. Kõige sagedamini esinenud renaalne toksilisus lastel oli kreatiniinitaseme tõus. 3. või 4. astme kreatiniinitõus esines 8% patsientidest. Nefrotoksilised ravimpreparaadid, tuumori lüüs ja tuumori lüüs koos hüperurikeemiaga võivad soodustada renaalset toksilisust (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Hematuuria esines kokku 13% patsientidest. Neli renaalset kõrvaltoimet 115 patsiendil loeti olevat seotud klofarabiiniga, millest ükski ei olnud tõsine; hematuuria (3 juhtu) ja äge neerupuudulikkus (1 juht) (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

Maksa ja sapiteede häired

Maks on klofarabiini toksilisuse potentsiaalne sihtelund ja 25,2% patsientidest oli vähemalt üks maksa ja sapiteede häiretena väljendunud kõrvaltoime (vt lõigud 4.3 ja 4.4). Klofarabiiniga leiti olevat seotud kuus juhtu, millest ägedat koletsüstiiti (1 juht), kolelitiiasi (1 juht), hepatotsellulaarset kahjustust (1 juht, patsient suri (vt eespool)) ja hüperbilirubineemiat (1 juht, patsient katkestas ravi (vt eespool)) loeti tõsisteks. Kaht teadet laste (1,7%) veno-oklusiivsete haiguste (VOD) kohta peeti uuringuravimiga seotuks.

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud veno-oklusiivse haiguse juhtudest lastel ja täiskasvanutel, mis on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Peale selle oli 50/113 klofarabiiniga ravitud patsiendil vähemalt tugev (USA Rahvusliku Vähiinstituudi (NCI) ühtsete toksilisusekriteeriumite (CTC) kohaselt vähemalt 3. aste) ALAT aktiivsuse suurenemine, 36/100 patsiendil ASAT aktiivsuse suurenemine ja 15/114 patsiendil bilirubiinitaseme tõus. Enamik ALAT ja ASAT aktiivsuse suurenemisi tekkis 10 päeva jooksul alates klofarabiini manustamisest ja pöördus tagasi ≤ 2 . astmele 15 päeva jooksul. Saadaolevate jälgimisandmete alusel pöördus enamus bilirubiini tõuse 10 päeva jooksul tagasi ≤ 2 . astmele.

Süsteemse põletikulise reaktsiooni sündroom (systemic inflammatory response syndrome, SIRS) või kapillaaride lekke sündroom

SIRS-i, kapillaaride lekke sündroomi (tsütokiinide vabanemise nähud ja sümptomid, st tahhüpnöe, tahhükardia, hüpotensioon, kopsuturse) esines kõrvaltoimena 5% (6/115) lapspatsientidest (5 ALL, 1 AML; vt lõik 4.4). On teatatud kolmeteistkümnest tuumori lüüsi sündroomi, kapillaaride lekke sündroomi või SIRS-i juhust; SIRS (2 juhtu; mõlemat loeti tõsiseks), kapillaaride lekke sündroom (4 juhtu; neist 3 peeti tõsiseks ja ravimiga seotuks) ja tuumori lüüsi sündroom (7 juhtu; 6 neist peeti ravimiga seotuks ja 3 neist olid tõsised).

Turuletulekujärgsel perioodil on teatatud kapillaaride lekke sündroomi juhtudest, mis on lõppenud surmaga (vt lõik 4.4).

Seedetrakti häired

Ravi ajal klofarabiiniga on teatatud enterokoliidi tekkest, sealhulgas neutropeenilise koliidi, tüfliidi ja *C. difficile* põhjustatud koliidi juhtudest. Enterokoliit võib põhjustada nekroosi, perforatsiooni või septilisi tüsistusi ning võib lõppeda surmaga (vt lõik 4.4).

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Klofarabiiniga ravitavatel või hiljuti ravitud patsientidel on teatatud Stevensi-Johnsoni sündroomist ja epidermise toksilisest nekrolüüsist, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumitest. Teatatud on ka muudest eksfoliatiiivsetest haigusseisunditest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud V lisas, kaudu.

4.9 Üleannustamine

Sümptomid

Üleannustamisest ei ole teatatud. Kuid üleannustamise võimalike sümptomite hulka kuuluvad iiveldus, oksendamine, diarröa ja raske lüüsi supressioon. Seni suurim inimesele päevas manustatud annus on olnud 70 mg/m² 2 järjestikusel päeval (2 ALL-iga last). Neil patsientidel tekkinud toksilisus hõlmas oksendamist, hüperbilirubineemiat, transaminaaside aktiivsuse suurenemist ja makulopapulaarset löövet.

Ravi

Spetsiifiline antidootravi puudub. Soovitatakse ravi kohe katkestada, jälgida patsienti hoolikalt ja alustada sobivat toetavat ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline grupp: kasvjavastased ained, antimetaboliidid, puriini analoogid, ATC-kood: L01BB06.

Toimemehhanism

Klofarabiin on puriinnukleosiidi antimetaboliit. Selle kasvjavastane toime arvatakse tulenevat 3 mehhanismist:

- DNA polümeraas alfa inhibeerimine, mis lõpetab DNA ahela pikenemise ja/või DNA sünteesi/ parandamise;
- ribonukleotiid-reduktaasi inhibeerimine koos rakkude desoksünukleotiidtrifosfaatide (dNTP) varude vähendamisega;
- mitokondrite membraani purustamine koos tsütokroom C ja teiste proapoptoetiliste tegurite vabastamisega, mis viib programmeeritud rakusurma isegi mittejagunevate lümfotsüütide korral.

Klofarabiin peab esmalt difundeeruma või see tuleb transportida sihtrakkudesse, kus see järjestikku fosforüleerub rakkudevaheliste kinaaside toimele mono- ja bifosfaadiks ning lõpuks aktiivseks konjugaadiks klofarabiin 5'-trifosfaadiks. Klofarabiinil on kõrge afiinsus ühe fosforüleerimist aktiveeriva ensüümi desoksütsütidüinkinaasi suhtes, mis ületab loodusliku substraadi desoksütsütidüini oma.

Lisaks on klofarabiin vastupidavam lagundamisele rakkudes adenosiindeaminaasi toimele ja oma klassi kuuluvate teiste toimeainetega võrreldes vähem vastuvõtlik fosforolüütilisele lõhustamisele, kuid klofarabiintrifosfaadi afiinsus DNA polümeraas α ja ribonukleotiidreduktaasi suhtes on samasugune või suurem kui desoksüadenosiintrifosfaadil.

Farmakodünaamilised toimed

In vitro uuringutes on klofarabiin inhibeerinud rakkude kasvu mitmesugustes kiiresti paljunevates hematoloogilistes ja soliidsetes tuumorirakkude liinides ja on nende suhtes tsütotoksiline. See oli aktiivne ka liikumatute lümfotsüütide ja makrofaagide suhtes. Peale selle lükkas klofarabiin edasi tuumori kasvu ja mõnedel juhtudel kutsus mitmesugustes hiirtele siirdatud inimese ja hiire tuumori ksenograftides esile tuumori regressiooni.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Kliiniline efektiivsus: Patsientidel tekkinud ravivastuste süstemaatiliseks hindamiseks määras avatud sõltumatu ravivastuste läbivaatamise komisjon (IRRP) kindlaks järgmised ravivastuste määrad, lähtudes laste onkoloogia rühma poolt koostatud määratlustest:

CR (<i>complete remission</i>) = täielik ravivastus	Patsiendid vastavad kõikidele järgmistele kriteeriumidele: • puuduvad tõendid ringlevate blastide või ekstramedullaarse haiguse kohta • M1 luuüdi ($\leq 5\%$ blastidest) • perifeersete arvude taastumine (trombotsüüdid $\geq 100 \times 10^9/l$ ja neutrofiilide absoluutarv $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp (<i>complete remission in the absence of platelet recovery</i>) = täielik ravivastus	• Patsiendid vastavad kõikidele CR kriteeriumidele, v.a trombotsüütide arvu taastumine tasemel $> 100 \times 10^9/l$

ilma trombotsüütide täieliku taastumiseta	
PR (<i>partial remission</i>) = osaline ravivastus	Patsiendid vastavad kõikidele järgmistele kriteeriumidele: • ringlevate blastide täielik kadumine • M2 luuüdi ($\geq 5\%$ ja $\leq 25\%$ blastidest) ja normaalsete eelkäijarakkude tekkimine • M1 üdi ei vastanud CR või CRp tingimustele
Üldise ravivastuse (OR, <i>overall response</i>) määr	• $(\text{CR-iga patsientide arv} + \text{CRp-ga patsientide arv}) \div \text{Klofarabiiniga ravi tingimustele vastanud ravitud patsientide arv}$

Klofarabiini ohutust ja efektiivsust hinnati I faasi avatud, kontrollrühmata, eskaleeritavate annustega uuringus 25 pediaatrilise patsiendiga, kellel oli taastunud või ravile halvasti alluv leukeemia (17 ALL; 8 AML), kelle puhul standardne ravi oli ebaõnnestunud või kellel ei saanud muud ravi kasutada. Annustamist alustati intravenoosse infusiooni teel 11,25 mg/m²/päev juures, tõstes annust 15, 30, 40, 52 ja 70 mg/m²/päev 5 päeva jooksul iga 2 kuni 6 nädala tagant sõltuvalt toksilisusest ja reaktsioonist. Üheksat 17-st ALL-iga patsiendist raviti klofarabiiniga annuses 52 mg/m² klofarabiini ööpäevas. 17 ALL patsiendist 2 puhul saavutati täielik remissioon (12%; CR) ja 2 puhul osaline remissioon (12%; PR), kasutades erinevaid annuseid. Annuseid piiravaks toksilisuseks oli selles uuringus hüperbilirubineemia, transaminaaside aktiivsuse suurenemine ja makulopapulaarne lööve annuse puhul 70 mg/m² ööpäevas (2 ALL patsienti; vt lõik 4.9).

Klofarabiiniga viidi läbi mitmekeskuseline II faasi avatud mittevõrdlev uuring, et määrata kindlaks üldise remissiooni määr varem tugevat ravi saanud patsientidel (algse diagnoosi ajal vanus ≤ 21 aastat), kellel on prantsuse-ameerika-briti liigituse põhjal määratletud retsidiveeruv või ravile halvasti alluv ALL. Eelkirjeldatud I faasi uuringuga kindlaksmääratud maksimaalset talutavat klofarabiini annust 52 mg/m² ööpäevas manustati intravenoosse infusioonina 5 päeva järjest iga 2 kuni 6 nädala järel. Selle uuringu põhilised efektiivsusega seotud tulemused on esitatud kokkuvõtlikult allpool tabelis.

ALL-iga patsiendid ei tohtinud olla varem vastanud suurema tervendamispotentsiaaliga ravi saamise tingimustele ja neil pidi olema haigus vähemalt teistkordselt või rohkem kordi retsidiveerunud ja/või ravile halvasti alluv, s.t neil ei olnud saavutatud remissiooni pärast vähemalt kaht eelmist raviskeemi. Enne uuringusse kaasamist olid 61 patsiendist 58 (95%) saanud 2 kuni 4 erinevat sissejuhatavat raviskeemi ja 18/61 (30%) neist patsientidest oli teinud läbi vähemalt ühe hematoloogiliste tüvirakkude siirdamise (HSCT). Ravitud patsientide (37 mees-, 24 naissoost) mediaanvanus oli 12 aastat.

Klofarabiini manustamise tulemusena vähenes perifeersete leukeemiarakkude arv järsult ja kiiresti 31 patsiendil 33-st (94%), kellel oli olnud lähteväärtuseks mõõdetav absoluutne blastide arv. Üldise remissiooni saavutanud 12 patsiendil (CR + CRp) oli andmete kogumise lõpetamise kuupäevaks keskmine elulemus 66,6 nädalat. Ravivastuseid saavutati ALL erinevate immunofenotüüpidega, sealhulgas eel-B-rakud ja T-rakud. Kuigi siirdamise määr ei olnud uuringu lõpp-punkt, said 10/61 patsienti (16%) pärast klofarabiiniga ravimist HSCT (3 pärast CR, 2 pärast CRp, 3 pärast CR saavutamist, 1 patsient, kelle ravi IRRP luges ebaõnnestunuks, ja üks, keda IRRP ei saanud hinnata). HSCT saanud patsientidel on ravivastuse kestused segadust tekitavad.

Retsidiveeruva või ravile halvasti alluva ALL-iga patsientide (vanus algse diagnoosi ajal ≤ 21 aastat) ravi efektiivsus keskses uuringus pärast vähemalt kaht varasemat raviskeemi				
Ravivastuse kategooria	ITT* patsientide arv (n = 61)	Remissiooni keskmine kestus (nädalates) (95% CI)	Mediaanaeg progresseerumiseni (nädalates)** (95% CI)	Mediaanne üldine elulemus (nädalates) (95% CI)
Üldine remissioon (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7...47,9)	38,2 (15,4...56,1)	69,5 (58,6...-)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1...-)	56,1 (13,7...-)	72,4 (66,6...-)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6...38,3)	37,0 (9,1...42)	53,7 (9,1...-)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0...-)	14,4 (7,0...-)	33,0 (18,1...-)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6...47,9)	28,7 (13,7...56,1)	66,6 (42,0...-)
Ravi ebaõnnestunud	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4...5,1)	7,6 (6,7...12,6)
Ei ole hinnatav	10 (16%)	N/A		
Kõik patsiendid	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0...6,1)	12,9 (7,9...18,1)
*ITT (intent to treat) = ravikavatsus.				
**Analüüsi sel hetkel tsenseeriti viimasel järelvisiidil elus ja remissiooniga olnud patsiente.				

Individuaalse kestusega remissiooni ja elulemuse andmed patsientide kohta, kes saavutasid CR-i või CRP

Parim vastus	Aeg OR-ni (nädalates)	Remissiooni kestus (nädalates)	Üldine elulemus (nädalates)
Patsiendid, kellele ei tehtud siirdamist			
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
Patsiendid, kellele tehti siirdamine jätkuva remissiooni ajal*			
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+
Patsiendid, kellele tehti siirdamine pärast alternatiivset ravi või retsidiivi*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***

* Remissiooni kestus tsenseeritud siirdamise ajal

** Patsiendile tehti siirdamine pärast alternatiivset ravi

*** Patsiendile tehti siirdamine pärast retsidiivi

Võrdlusravim, mis sisaldab klofarabiini, on saanud müügiloa erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada võrdlusravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud kogu uue teabe ning vajadusel ajakohastatakse ravimi omaduste kokkuvõtet vastavalt võrdlusravimi ravimi omaduste kokkuvõttele.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine ja jaotumine

Klofarabiini farmakokineetikat uuriti 40 patsiendil vanuses 2...19 aastat, kellel oli retsidiiveeruv või ravile raskesti alluv ALL või AML. Patsiendid kaasati ühte I faasi (n = 12) või kahte II faasi (n = 14 / n = 14) ohutuse- ja efektiivsuseuuringusse ning nad said intravenoosse infusiooni teel mitu klofarabiini annust (vt lõik 5.1).

Farmakokineetika 2...19 aasta vanustel retsidiiveeruva või ravile raskesti alluva ALL-iga või AML-iga patsientidel pärast klofarabiini mitme annuse manustamist intravenoosse infusioonina		
Parameeter	Lahterdamata (non-compartmental) analüüsil põhinevad hinnangud (n = 14 / n = 14)	Muul analüüsil põhinevad hinnangud
Jaotumine:		
Jaotusmaht (platootasemel)	172 l/m ²	
Plasma proteiinide sidumine		47,1%
Seerumi albumiinitase		27,0%
Eliminatsioon:		
Klofarabiini beeta poolväärtusaeg	> 5,2 tundi	
Klofarabiintrifosfaadi poolväärtusaeg		> 24 tundi
Süsteemne kliirens	28,8 l/h/m ²	
Renaalne kliirens	10,8 l/h/m ²	
Uriiniga erituv annus	57%	

Mitme muutujaga analüüs näitas, et klofarabiini farmakokineetika sõltub kehakaalust, ning kuigi leiti, et valgete vererakkude (WBC) arv mõjutas klofarabiini farmakokineetikat, ei näinud see olevat piisav patsiendi annustamisskeemi individualiseerimiseks tema valgete vererakkude arvu põhjal. Intravenoosne infusioon 52 mg/m² klofarabiini andis väga erinevate kehakaaludega ekvivalentse kokkupuute ravimiga. Kuid C_{max} on patsiendi kehakaaluga pöördvõrdeline ja seepärast võib väikestel lastel olla sama klofarabiini annusega m² kohta infusiooni lõpus C_{max} kõrgem kui tüüpilisel 40 kg kaaluval lapsel. Seepärast tuleb lastel kehakaaluga 20 kg kasutada pikemaid infusiooniaegu (vt lõik 4.2).

Biotransformatsioon ja eritumine

Klofarabiin elimineerub neerude kaudu eritumise ja neeruvälise eritumise kombinatsioonina. 24 tunni pärast on ligikaudu 60% annusest eritunud muutunud kujul uriiniga. Klofarabiini kliirensi määrad näivad olevat glomeerulite filtratsioonikiirustest palju kõrgemad, mis näitab, et neerude kaudu elimineerumise mehhanismid on filtratsioon ja tubulaarne eritumine. Kuna aga klofarabiin ei metaboliseeru avastataval määral tsütokroom P450 (CYP) ensüümisüsteemi kaudu, ei ole neeruvälise elimineerumise teed praegu teada.

ALL-iga või AML-iga patsientidel ega mees- või naissoost patsientidel farmakokineetikas olulisi erinevusi ei ilmnenu.

Klofarabiini või klofarabiintrifosfaadi ekspositsiooni seost efektiivsuse või toksilisusega ei ole selles populatsioonis kindlaks määratud.

Eirirühmad

Täiskasvanud (vanus > 21 ja < 65 aastat)

Klofarabiini kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kindlaksmääramiseks täiskasvanud patsientidel ei ole praegu piisavalt andmeid. Kuid klofarabiini farmakokineetika taastunud või ravile halvasti alluva AML-iga täiskasvanutel pärast ühekordse annuse 40 mg/m² klofarabiini manustamist intravenoosse infusioonina 1 tunni jooksul oli võrreldav farmakokineetikaga, mida on eespool kirjeldatud taastunud või ravile halvasti alluva ALL-iga või AML-iga patsientide kohta vanuses 2...19 aastat pärast 52 mg/m² klofarabiini manustamist intravenoosse infusioonina 2 tunni jooksul 5 järjestikusel päeval.

Eakad (vanus ≥ 65 aastat)

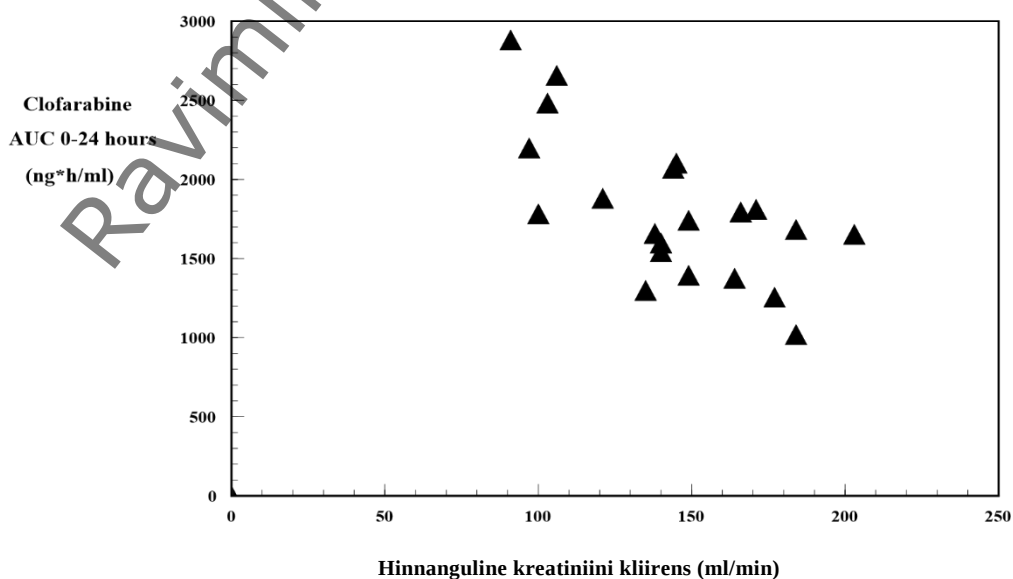
Klofarabiini kasutamise ohutuse ja efektiivsuse kohta 65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole praegu piisavalt andmeid.

Neerukahjustus

Klofarabiini farmakokineetika kohta langenud kreatiniinikliirensiga lastel ei ole praegu piisavalt andmeid. Kuid need vähesed andmed näitavad, et klofarabiin võib neil patsientidel akumulereeruda (vt järgmist joonist).

Populatsiooni farmakokineetilised andmed täiskasvanute ja laste kohta viitavad, et stabiilse mõõduka neerukahjustusega (kreatiniini kliirens 30...<60 ml/min) patsientidel, kellele manustatakse 50% väiksem annus, saavutatakse sarnane klofarabiini süsteemne saadavus kui normaalse neerutalitusega patsientidel, kellele manustatakse standardne annus.

Klofarabiini AUC_{0-24 tundi} hinnangulise algse kreatiniini kliirensi põhjal retsidiiveeruva või ravile halvasti alluva ALL või AML-iga (n = 11 / n = 12) 2...19-aastastel patsientidel pärast klofarabiini mitme annuse manustamist intravenoosse infusioonina (kreatiniini kliirens hinnatud Schwarzi valemi abil)



Maksakahjustus

Maksakahjustusega patsientide kohta (seerumi bilirubiinitase $> 1,5 \times$ normaaltaseme ülempiir pluss ASAT ja ALAT $> 5 \times$ normaalaktiivsuse ülempiir) kogemused puuduvad ja maks on toksilisuse potentsiaalne sihtelund (vt lõigud 4.3 ja 4.4).

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Hiirte, rottide ja koertega läbiviidud klofarabiini toksilisuse uuringud on näidanud, et toksilisuse esmased sihtelundid olid kiiresti kasvavad koed.

Rottidel täheldati toimeid südamele, mis vastasid kardiomiopaatiale ja tekitasid pärast korduva ravitsükli südamepuudulikkuse nähte. Nende toksilisuste sagedus sõltus nii manustatud klofarabiiniannusest kui ka ravi kestusest. Neid registreeriti kliiniliselt inimesel saavutatavast ravimi ekspositsioonist (C_{max}) ligikaudu 7...13 korda (pärast 3 või enam ravitsükli) või 16...35 korda (pärast üht või mitut ravitsükli) kõrgemate ravimiekspositsioonide korral katseloomal. Väiksemate annustega täheldatud minimaalsem toime viitab antitoksilise läve olemasolule südames ning mittelineaarne plasma farmakokineetika võib mängida teatud osa täheldatud toime avaldumises rottidel. Potentsiaalne risk inimesele ei ole teada.

Rottidel täheldati glomerulonefroopaatia kliinilisest AUC-st 3...5 korda kõrgema süsteemse saadavuse korral pärast klofarabiini 6 annustamisüklit. Sellele oli iseloomulik glomeerulite alusmembraani vähenenud paksenemine ja vaid kerge tubulaarne kahjustus ning seda ei seostatud muutustega seerumi keemilistes kontsentratsioonides.

Pärast klofarabiini kroonilist manustamist täheldati rottidel maksale avalduvaid mõjusid. Need esindavad tõenäoliselt degeneratiivseid ja regeneratiivseid muutusi ravitsükli tagajärjel ega tulenenud seerumi keemilistest kontsentratsioonidest. Histoloogilisi tõendeid maksale avalduvast mõjust leiti koertel pärast suurte annuste manustamist, kuid ka sellega ei kaasnenud muutusi seerumi keemilistes kontsentratsioonides.

Annusega seotud toksilisuse väljendumist isasloomade reproduktiivorganitele leiti hiirtel, rottidel ja koertel. Nende mõjude hulka kuulusid iduepiteeli kahepoolne degeneratsioon koos spermatiidide peetusega ning interstitsiaalsete rakkude atroofia rottidel liigkõrge süsteemse saadavuse korral (kasutatud annus 150 mg/m^2 ööpäevas), samuti munandimanuse rakkude ja iduepiteeli degeneratsioon koertel kliinilist tähendust omava süsteemse saadavuse tasemetel ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas).

Emashiirtel täheldati hilisemat munasarjade atrofia või degeneratsiooni ja emaka limaskestast apoptoosi klofarabiini anna kasutatud annusega 225 mg/m^2 ööpäevas.

Klofarabiin oli rottidele ja küülikutele teratogeenne.

Kui küülikutele manustati klofarabiini 12 mg/m^2 päevas ja rottidele manustati annuseid, millega saavutati ligikaudu 2...3 korda kliinilisest kõrgem süsteemne saadavus (54 mg/m^2 ööpäevas), sagesid katseloomadel siirdamisjärgsed tiinuse katkemised, vähenes loote sünnikaal ja pesakonna suurus ning kasvas väärarengute (suured välised, pehmete kudede) ja skeletimuutuste arv (sealhulgas hilisem luustumine). (Küülikute kohta süsteemse saadavuse andmed puuduvad.) Arengule avalduva toksilisuse läviväärtuseks loeti rottidel 6 mg/m^2 ööpäevas ja küülikutel $1,2 \text{ mg/m}^2$ ööpäevas. Emasloomale avalduva toksilisuse mittetäheldatava mõju tase oli rottidel 18 mg/m^2 ööpäevas ja küülikutel rohkem kui 12 mg/m^2 ööpäevas. Viljakuseuuringuid läbi viidud ei ole.

Genotoksilisuse uuringud näitasid, et klofarabiin ei olnud mutageenne bakteriaalse pöördmutatsiooni testis, kuid tekitas klastogeenseid mõjusid mitteaktiveeritud kromosoomide aberratsiooni testis hiina hamstri munarakkudes ja *in vivo* rottide mikronukleuste testis.

Kartsinogeensuse uuringuid ei ole tehtud.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Naatriumkloriid
Süstevesi

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal
3 aastat

Pärast lahjendamist

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud seitsme päeva vältel toatemperatuuril ja külmkapis (2 °C...8 °C) kontsentratsioonivahemikus 0,15...0,83 mg/ml pärast lahjendamist 9 mg/ml naatriumkloriidiga (0,9%).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

6.4 Säilitamise eritingimused

Mitte lasta külmuda.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Halli klorobutüüli-fluoropolümeerkihiga kummikorgi, äratõmmatava polüpropüleenkaane ja alumiiniumtihendiga I tüüpi klaasist viaal.

Viaalid sisaldavad 20 ml infusioonilahuse kontsentrati ning on pakitud karpi.
Iga karp sisaldab 1 viaali.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Erihoiatused manustamiseks

Ivozalli 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentrati tuleb enne manustamist lahjendada. See tuleb filtreerida läbi steriilse 0,2 mikromeetrise süstlafiltri (soovitatakse kasutada hüdrofiilset PVDF süstlafiltrit) ja lahjendada siis 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega läbipaistvas PVC-st või polüolefiinist (polüpropüleen) infusioonikottides, et saada kokku kogus vastavalt näidetele järgnevas tabelis. Lõplik lahendusmaht võib siiski sõltuda patsiendi kliinilisest seisundist ja arsti otsusest.

Soovituslik lahjendamine, lähtudes soovitatud annusest 52 mg/m ² klofarabiini päevas		
Kehapindala (m ²)	Kontsentrati (ml)*	Lahjendatud kogus kokku
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45...2,40	75,4...124,8	150 ml

2,41...2,50	125,3...130,0	200 ml
*Üks ml kontsentrati sisaldab 1 mg klofarabiini. Üks 20 ml viaal sisaldab 20 mg klofarabiini. Seepärast on patsientidel, kelle kehapindala on $\leq 0,38 \text{ m}^2$, vaja klofarabiini ööpäevase annuse valmistamiseks osa ühe viaali sisust. Kuid patsientide puhul, kelle kehapindala on $> 0,38 \text{ m}^2$, on klofarabiini ööpäevase annuse valmistamiseks vaja 1 kuni 7 viaali sisu.		

Lahjendatud kontsentrati peab olema selge värvitu lahus. Enne manustamist peab visuaalselt kontrollima, et selles ei ole tahkeid osakesi ega värvimuutusi.

Hoiustamisega madalal temperatuuril, nt alla 15°C , võib kaasneda osakeste teke, mis lahustuvad uuesti, kui lasta viaalil soojeneda toatemperatuurini ja seda ettevaatlikult keerutada, kuni kõik nähtavad osad on lahustunud.

Käsitlemisjuhised

Tuleb järgida antineoplastiliste ainete käsitsemise korda. Tsütotoksiliste ravimite käsitsemisel tuleb olla ettevaatlik.

Ivozalli käsitsemisel on soovitatav kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid ja kaitserõivastust. Preparaadi sattumisel silma, nahale või limaskestadele loputada kohe rohke veega. Rasedatel ei ole lubatud Ivozalli käsitseda.

Hävitamine

Ivozall on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Prantsusmaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/19/1396/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 14. november 2019

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel
<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Saksamaa

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
Prantsusmaa

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusuaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusuaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimil on müügiluba lõppenud

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

Ravimil on müügiluba lõppenud

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Ivozall 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon
klofarabiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks 20 ml viaal sisaldab 20 mg klofarabiini

3. ABIAINED

Abiained: naatriumkloriid ja süstevesi. Lisateavet vt infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentratsioon
20 mg/20 ml

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Intravenoosne pärast lahjendamist.

Enne kasutamist filtreerida ja lahjendada.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Mitte lasta külmuda.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Kasutamata ravimpreparaat hävitada nõuetekohaselt.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Prantsusmaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/19/1396/001
1 viaal

13. PARTII NUMBER

Partii

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL SISEPAKENDIL
VIAALI ETIKETT**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Ivozall 1 mg/ml steriilne kontsentraat
klofarabiin
Intravenoosne pärast lahjendamist.

2. MANUSTAMISVIIS

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP:

4. PARTII NUMBER

Partii

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

20 mg/20 ml

6. MUU

ORPHELIA Pharma

Ravimil on müügiluba lõppenud

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Ivozall 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentraat klofarabiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles. Teil võib olla vaja seda uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Ivozall ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Ivozalli kasutamist
3. Kuidas Ivozalli kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Ivozalli säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Ivozall ja milleks seda kasutatakse

Ivozall sisaldab toimeainena klofarabiini. Klofarabiin kuulub ravimite rühma, mida nimetatakse kasvajakasvatusteks aineteks. Ravimi toime avaldub ebanormaalsete valgete vererakkude kasvu pidurdamises ja lõpuks nende hävitamises. See toimib kõige paremini kiiresti paljunevate rakkude – näiteks vähirakkude vastu.

Ivozalli kasutatakse ägeda lümfoblastilise leukeemiaga (ALL) laste (≥ 1 aasta), noorukite ja kuni 21-aastaste noorte täiskasvanute ravimiseks, kellele varasemad ravid ei ole mõjunud või on oma mõju kaotanud. Ägedat lümfoblastilist leukeemiat põhjustab teatavat liiki valgete vererakkude ebanormaalne kasv.

2. Mida on vaja teada enne Ivozalli kasutamist

Ärge kasutage Ivozalli:

- kui olete klofarabiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui imetate last (palun lugege allpool lõiku “Rasedus ja imetamine”);
- kui teil on rasked neeru- või maksaprobleemid.

Kui mõni neist tingimustest puudutab teid, rääkige sellest arstile. Kui Ivozalliga ravitakse teie last, rääkige arstile, kui mõni neist puudutab teie last.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Kui mõni neist puudutab teid, rääkige sellest arstile. Ivozall ei tarvitse teile sobida:

- kui teil on varem tekkinud selle ravimi kasutamisel **raske reaktsioon**;
- kui teil on või on olnud **neeruhaigus**;
- kui teil on või on olnud **maksahaigus**;
- kui teil on või on olnud **südamehaigus**.

Järgmiste nähtude tekkimisel **rääkige sellest kohe oma arstile või hooldajale**, sest sel juhul võib

osutada vajalikuks ravi katkestada:

- kui teil tekib palavik või kõrge temperatuur – sest klofarabiin vähendab luuüdis moodustuvate vererakkude arvu; te võite olla infektsioonidele vastuvõtlikum;
- kui teil tekivad hingamisraskused, hingamise kiirenemine või hingeldus;
- kui tunnete, et südame löögisagedus muutub;
- kui teil on pearinglus või minestate – see võib olla vererõhu languse sümptom;
- kui teil on iiveldus või kõhulahtisus;
- kui teie uriin on tavalisest tumedam – vedelikuvaeguse vältimiseks on tähtis juua palju vedelikku;
- kui teil tekib villiline lööve või suuhaavand;
- kui teil tekib söögiisu langus, iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, tumedat värvi uriin ja heledat värvi väljaheide, kõhuvalu, ikterus (naha ja silmavalgete muutumine kollaseks) või üldine halb enesetunne, need võivad olla maksapõletiku (hepatiit) või maksakahjustuse (maksapuudulikkus) sümptomid;
- kui teie uriinieritus on väga vähene või puudub, teil on unisus, iiveldus, oksendamine, hingeldus, kaob söögiisu ja (või) tunnete nõrkust (need võivad olla ägeda neerupuudulikkuse või neerupuudulikkuse nähud).

Kui Ivozalliga ravitakse **teie last, rääkige arstile, kui mõni eeltoodud tingimustest puudutab teie last.**

Ravi ajal Ivozalliga teeb arst teie tervise jälgimiseks teile regulaarselt vereanalüüse. See ravim mõjutab teie verd ja muid elundeid.

Rääkige oma arstile rasestumisvastastest vahenditest. Noored mehed ja naised peavad kasutama ravi ajal ja pärast seda efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Vt allpool lõik "Rasedus ja imetamine". Ivozall võib kahjustada nii meeste kui ka naiste suguelundeid. Paluge arstil endale selgitada, mida on võimalik teha teie kaitsmiseks või teil pere loomise võimaldamiseks.

Muud ravimid ja Ivozall

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud:

- südamehaiguste ravimeid (nt amiodaroon, valsartaan);
- vererõhku mõjutavaid ravimeid (nt kaptopriil, propranoolol);
- maksa (nt paratsetamool, diklofenak) või neerusid (nt ibuprofeen, amfoteritsiin B) mõjutavaid ravimeid;
- muid ravimeid, kaasa arvatud retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus ja imetamine

Klofarabiini ei tohiks kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui see on tingimata vajalik.

Rasestumisvõimelised naised: peate kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal klofarabiiniga ja 6 kuud pärast ravi lõppu. Klofarabiini kasutamine rasedal võib kahjustada sündimata last. Kui olete rase või rasestute ravi ajal klofarabiiniga, **pidage kohe nõu arstiga.**

Mehed peavad samuti kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid ja neil on soovitatav mitte eostama last klofarabiiniga ravi ajal ja 3 kuud pärast ravi lõppu.

Kui imetate last, peate enne ravi alustamist imetamise katkestama ega tohi imetada ravi ajal ja 3 kuu jooksul pärast ravi lõppu.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ärge juhtige autot ega kasutage masinaid või mehhanisme, kui teil on pearinglus või peapööritus või minestate.

Ivozall sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 70,77 mg naatriumi (söögisoola peamine komponent) ühes viaalis. See on võrdne 3,53%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel. Peate seda arvesse võtma, kui teil on piiratud naatriumisisaldusega dieet.

3. Kuidas Ivozalli kasutada

Ravi Ivozalliga on teile määranud kvalifitseeritud arst, kellel on leukeemia ravi kogemus.

Teie arst määrab teile sobiva annuse olenevalt teie pikkusest, kehakaalust ja tervislikust seisundist. Enne Ivozalli manustamist teile lahjendatakse seda naatriumkloriidi (soolvee) lahuses. Rääkige arstile, kui olete piiratud naatriumisisaldusega dieedil, sest see võib mõjutada ravimi andmist teile.

Arst manustab teile Ivozalli üks kord ööpäevas 5 päeva jooksul. Seda manustatakse teile infusioonina pika peene vooliku kaudu veeni (tilgutiga) või naha alla sisestatud väikesesse meditsiiniseadmesse (*Port-a-Cath* süsteemi), kui see on teile (või teie lapsele) paigaldatud. Infusiooni kestus on 2 tundi. Kui teie (või teie lapse) kehakaal on vähem kui 20 kg, võib infusiooniaeg olla pikem.

Arst jälgib teie tervist ja võib teie annust muuta olenevalt sellest, kuidas te ravile reageerite. Tähtis on juua rohkesti vett, et vältida vedelikuvaeguse teket.

Kui te kasutate Ivozalli rohkem, kui ette nähtud

Kui arvate, et teile võidi anda ravimit liiga palju, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui te unustate Ivozalli kasutada

Arst ütleb teile, kui teile on vaja seda ravimit anda. Kui arvate, et teil on mõni annus vahele jäänud, rääkige sellest kohe oma arstile.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Väga sage (võivad esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- ärevus, peavalu, palavik, väsimus;
- iiveldus ja oksendamine, kõhulahtisus;
- õhetus, kihelus ja nahapõletik, limaskestade põletik, näiteks suus või mujal;
- infektsioone võib esineda tavalisest rohkem, sest Ivozall võib vähendada teatavat liiki vererakkude arvu teie kehas;
- nahalööbed, mis võivad olla sügelevad, punased, valulikud või ketendavad, sealhulgas peopesadel ja taldadel, või väikesed punakad või lillad täpid naha all.

Sage (võivad esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- vereinfektsioonid, pneumoonia, võõtohatid, implantaadi infektsioonid, suuinfektsioonid, näiteks soor või külmavillid;
- muutused vere keemilistes kontsentratsioonides, valgetes vererakkudes;
- allergilised reaktsioonid;
- janu, uriin tavalisest tumedam või tavalisest vähem uriini, isu vähenemine või kadumine, kaalulangus;
- erutus, ärrituvus või rahutus;
- käte või jalgade tuimus või nõrkus, naha tuimus, unisus, pearinglus, treemor;
- kuulmisprobleemid;
- vee kogunemine südame ümber, südamegevuse kiirenemine;
- vererõhu langus, muhud suurte verevalumite tõttu;
- vere immitsemine väikestest veresoontest, hingamise kiirenemine, ninaverejooks, hingamisraskused, hingeldus, köha;
- veriokse, kõhuvalu, päraakuvalu;
- koljusisene, mao, soolte, kopsude, suu või igemete veritsemine, suuhaavandid, suu limaskesta

- põletik;
- naha ja silmade kollasus (ehk kollatõbi) või muud maksahäired;
- verevalumid, juuste väljalangemine, nahavärvuse muutumine, suurenenud higieritus, nahakuivus või muud nahaprobleemid;
- valu rindkeres või luudes, kaela- või seljavalu, jäseme-, lihase- või liigesevalu;
- veri uriinis;
- elundipuudulikkus, valu, suurenenud lihaspinge, veepeetus ja kehaosade tursed, sealhulgas kätes ja jalgades, meeleseisundi muutused, kuuma-, külmatunne või ebamugavustunne;
- klofarabiin võib mõjutada teatavate ainete taset veres. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, et kontrollida keha õiget funktsioneerimist;
- maksakahjustus (maksapuudulikkus);
- uriinieritus on väga vähene või puudub, unisus, iiveldus, oksendamine, hingeldus, söögiisu kadumine ja (või) nõrkus (need võivad olla ägeda neerupuudulikkuse või neerupuudulikkuse nähud).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- maksapõletik (hepatiit).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi kaudu, mis on loetletud V lisas. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Ivozalli säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Mitte lasta külmuda.

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud seitsme päeva vältel toatemperatuuril ja külmkapis (2 °C...8 °C) kontsentratsioonivahemikus 0,15...0,83 mg/ml pärast lahjendamist 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidiga.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Ivozall sisaldab

Toimeaine on klofarabiin. Üks milliliiter sisaldab 1 mg klofarabiini. Üks 20 ml viaal sisaldab 20 mg klofarabiini.

Abiained on naatriumkloriid ja süstevesi. Vt lõik 2 „Ivozall sisaldab naatriumi“.

Kuidas Ivozall välja näeb ja pakendi sisu

Ivozall on infusioonilahuse kontsentraat. See on selge, värvitu lahus, mis valmistatakse ja lahjendatakse

enne kasutamist. See varustatakse 20 ml klaasviaalides. Viaalid sisaldavad 20 mg klofarabiini ning on pakitud karpi. Iga karp sisaldab 1 viaali.

Müügiloa hoidja

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Prantsusmaa

Tootja

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Saksamaa

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
Prantsusmaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

ORPHELIA Pharma
Tél/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Lietuva

ENTAFARMA
Klonėnų vs. 1,
LT-19156 Širvintai dist. munic.
Tel. +370 382 33001
e-mail: info@entafarma.lt

България

ORPHELIA Pharma
Тел.: + 33 1 42 77 08 18

Luxembourg/Luxemburg

ORPHELIA Pharma
Tél/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Česká republika

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Magyarország

ORPHELIA Pharma
Tel.: + 33 1 42 77 08 18

Danmark

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Malta

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Deutschland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Nederland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Eesti

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Norge

ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Ελλάδα

ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Österreich

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

España

BCNFarma distribución y almacenaje de medicamentos, S.L.
C/Eduard Maristany, 430-432
08918 Badalona
Barcelona - España
Tel: + 34 932 684 208

Polska

ORPHELIA Pharma
Tel.: + 33 1 42 77 08 18

France

ORPHELIA Pharma
Tél: + 33 1 42 77 08 18

Portugal

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Hrvatska

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

România

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ireland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenija

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ísland

ORPHELIA Pharma
Sími: + 33 1 42 77 08 18

Slovenska republika

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Italia

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Suomi/Finland

ORPHELIA Pharma
Puh/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Κύπρος

ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Sverige

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Latvija

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

United Kingdom (Northern Ireland)

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Infoleht on viimati uuendatud

Ivozall sisaldab sama toimeainet ja toimib samuti nagu võrdlusravim, millel on müügiluba Euroopa Liidus. Ivozalli võrdlusravim on saanud müügiluba erandlikel asjaoludel. See tähendab, et harvaesineva haiguse tõttu ei ole olnud võimalik saada võrdlusravimi kohta täielikku teavet. Euroopa Ravimiamet vaatab igal aasta läbi võrdlusravimi kohta saadud kogu uue teabe ja võrdlusravimi iga uuendus lisatakse ka Ivozalli teabesse, nt infolehte.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>. Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Erihoiatused manustamiseks

Ivozalli 1 mg/ml infusioonilahuse kontsentratsioon tuleb enne manustamist lahjendada. See tuleb filtreerida läbi steriilse 0,2 mikromeetrise süstlafiltrit (soovitatakse kasutada hüdrofiilset PVDF süstlafiltrit) ja lahjendada siis 9 mg/ml (0,9%) naatriumkloriidi intravenoosse infusioonilahusega, et saada kokku kogus, vastavalt näidetele järgnevas tabelis. Lõplik lahendusmaht võib siiski sõltuda patsiendi kliinilisest seisundist ja arsti otsusest. (Kui 0,2 mikromeetrise süstlafiltrit ei ole võimalik kasutada, tuleb kontsentratsioon eelfiltreerida 5 mikromeetrise filtriga, lahjendada ja manustada seejärel 0,22 mikromeetrise süsteemifiltri kaudu.)

Soovituslik lahjendamine, lähtudes soovitatud annusest 52 mg/m² klofarabiini päevas		
Kehapindala (m²)	Kontsentratsioon (ml)*	Lahjendatud kogus kokku
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45...2,40	75,4...124,8	150 ml
2,41...2,50	125,3...130,0	200 ml

*Üks ml kontsentrati sisaldab 1 mg klofarabiini. Üks 20 ml viaal sisaldab 20 mg klofarabiini. Seepärast on patsientide puhul, kelle kehapindala on ≤ 0,38 m², vaja klofarabiini ööpäevase annuse valmistamiseks kasutada osa ühe viaali sisust. Kuid patsientide puhul, kelle kehapindala on > 0,38 m², on klofarabiini ööpäevase annuse valmistamiseks vaja 1 kuni 7 viaali sisu.

Lahjendatud kontsentratsioon peab olema selge värvitu lahus. Enne manustamist peab visuaalselt kontrollima, et selles ei ole tahkeid osakesi ega värvimuutusi.

Lahjendatud kontsentratsioon on keemilis-füüsikaliselt stabiilne seitsme päeva vältel toatemperatuuril ja külmkapis (2 °C...8 °C) kontsentratsioonivahemikus 0,15...0,83 mg/ml pärast lahjendamist 9 mg/ml naatriumkloriidiga (0,9%).

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb see kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja ning need ei tohi üldjuhul ületada 24 tundi temperatuuril 2°C...8°C, välja arvatud juhul, kui lahjendamine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Mitte lasta külmuda.

Hoiustamisega madalal temperatuuril, nt alla 15 °C, võib kaasneva osakeste teke, mis lahustuvad uuesti, kui lasta viaalil soojeneda toatemperatuurile ja seda ettevaatlikult keerutada, kuni kõik nähtavad osad on lahustunud.

Käsitsemisjuhised

Tuleb järgida antineoplastiliste ainete käsitsemise korda. Tsütotoksiliste ravimite käsitsemisel peab olema ettevaatlik.

Klofarabiini käsitsemisel on soovitatav kasutada ühekordselt kasutatavaid kindaid ja kaitserõivastust. Preparaadi sattumisel silma, nahale või limaskestadele loputada kohe rohke veega. Rasedatel ei ole lubatud Ivozalli käsitseda.

Hävitamine

Ivozall on ainult ühekordseks kasutamiseks. Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.