

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg klofarabina.
Jedna bočica od 20 ml sadrži 20 mg klofarabina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 20 ml sadrži 180 mg natrijevog klorida što odgovara 3,6 mg (0,2 mmol) natrija po ml.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Koncentrat za otopinu za infuziju.

Bistra, gotovo bezbojna otopina pH vrijednosti od 4,5 do 7,5 i osmolarnosti od 270 do 310 mOsm/l.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Liječenje akutne limfoblastične leukemije (ALL) u pedijatrijskih bolesnika u kojih je došlo do relapsa ili je bolest refraktorna nakon najmanje dvije prethodne linije liječenja i kada ne postoji druga mogućnost liječenja koja bi dovela do trajnijeg odgovora. Sigurnost i djelotvornost su ocijenjene u ispitivanjima s bolesnicima koji su u trenutku početne dijagnoze imali ≤ 21 godine (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje mora započeti i nadzirati liječnik s iskustvom u liječenju bolesnika s akutnim leukemijama.

Doziranje

Odrasli bolesnici (uključujući starije osobe)

Trenutno nema dovoljno podataka za utvrđivanje sigurnosti i djelotvornosti klofarabina u odraslih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca i adolescenti (u dobi ≥ 1 godine)

Preporučena doza u monoterapiji je 52 mg/m² tjelesne površine primijenjena intravenskom infuzijom tijekom 2 sata na dan kroz 5 uzastopnih dana. Površina tijela izračunava se na temelju stvarne visine i težine bolesnika prije početka svakog ciklusa. Cikluse liječenja treba ponavljati svakih 2 do 6 tjedana (od

prvog dana prethodnog ciklusa) nakon ponovne uspostave normalne hematopoeze (tj. $ABN \geq 0,75 \times 10^9/l$) i početne funkcije organa. U bolesnika u kojih se jave značajni toksični učinci možda će biti potrebno smanjenje doze za 25% (vidjeti u nastavku). Trenutno je iskustvo s bolesnicima koji su primili više od 3 ciklusa liječenja ograničeno (vidjeti dio 4.4).

Većina bolesnika s pozitivnim odgovorom na klofarabin postigne taj odgovor nakon 1 ili 2 ciklusa liječenja (vidjeti dio 5.1). Stoga nadležni liječnik treba procijeniti moguće koristi i rizike povezane s nastavkom liječenja u onih bolesnika u kojih nakon 2 ciklusa liječenja ne dođe do hematološkog i/ili kliničkog poboljšanja (vidjeti dio 4.4).

Djeca tjelesne težine < 20 kg

Kako bi se ublažili simptomi anksioznosti i razdražljivosti te izbjegle neopravdano visoke maksimalne koncentracije klofarabina, treba razmotriti primjenu infuzije u trajanju duljem od 2 sata (vidjeti dio 5.2).

Djeca u dobi < 1 godine

Nema podataka o farmakokinetici, sigurnosti ni djelotvornosti klofarabina u dojenčadi. Stoga u tih bolesnika u dobi < 1 godine tek treba ustanoviti sigurnu i djelotvornu preporučenu dozu.

Smanjenje doze u bolesnika u kojih je došlo do hematološke toksičnosti

Ako se apsolutan broj neutrofila (ABN) ne oporavi u roku od 6 tjedana od početka ciklusa liječenja, treba učiniti aspiraciju/biopsiju koštane srži radi utvrđivanja moguće refraktorne bolesti. Ako nema znakova perzistentne leukemije, za sljedeći se ciklus nakon oporavka ABN na $\geq 0,75 \times 10^9/l$ preporučuje smanjiti dozu za 25% u odnosu na prethodnu. Ako u bolesnika ABN iznosi $< 0,5 \times 10^9/l$ dulje od 4 tjedna nakon početka posljednjeg ciklusa liječenja, u sljedećem se ciklusu preporučuje smanjiti dozu za 25%.

Smanjenje doze u bolesnika u kojih je došlo do nehematološke toksičnosti

Infektivni događaji

Ako se u bolesnika razvije klinički značajna infekcija, liječenje klofarabinom treba prekinuti dok infekcija ne bude pod kliničkom kontrolom. Nakon toga se liječenje može nastaviti uz primjenu pune doze. U slučaju pojave druge klinički značajne infekcije, liječenje klofarabinom treba prekinuti dok infekcija ne bude pod kliničkom kontrolom, nakon čega se može nastaviti uz smanjenje doze za 25%.

Neinfektivni događaji

Ako se u bolesnika pojavi jedna ili više teških toksičnosti (toksičnosti 3. stupnja prema Zajedničkim kriterijima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) Američkog nacionalnog instituta za rak (NCI), izuzev mučnine i povraćanja), liječenje treba odgoditi sve dok se parametri toksičnosti ne vrate na početne vrijednosti ili dok se njihova težina ne ublaži do te mjere da moguća korist nastavka liječenja klofarabinom nadilazi rizik. U tom se slučaju preporučuje smanjiti dozu za 25%.

Ako se u bolesnika ponovno pojavi ista teška toksičnost, liječenje treba odgoditi sve dok se parametri toksičnosti ne vrate na početne vrijednosti ili dok se njihova težina ne ublaži do te mjere da moguća korist nastavka liječenja klofarabinom nadilazi rizik. U tom se slučaju preporučuje smanjenje doze klofarabina za dodatnih 25%.

U svih bolesnika u kojih se teška toksičnost pojavi po treći put, u kojih se teška toksičnost ne povuče u roku od 14 dana (vidjeti gore za iznimke) ili u slučaju pojave po život opasne ili onesposobljavajuće toksičnosti (toksičnost NCI CTC stupnja 4), mora se u potpunosti obustaviti liječenje klofarabinom (vidjeti dio 4.4).

Posebne populacije

Oštećenje bubrežne funkcije

Ograničeni dostupni podaci ukazuju na mogućnost akumulacije klofarabina u bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2). Klofarabin je kontraindiciran u bolesnika s teškim zatajivanjem bubrega (vidjeti dio 4.3), a u bolesnika s blagim do umjerenim zatajivanjem bubrega mora se primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 – < 60 ml/min) potrebno je smanjiti dozu za 50% (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje jetrene funkcije

Nema iskustva u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin u serumu > 1,5 x GGN, uz AST i ALT > 5 x GGN), a jetra je potencijalni ciljni organ za toksičnost. Stoga je klofarabin kontraindiciran u bolesnika s teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dio 4.3), a u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije mora se primjenjivati uz oprez (vidjeti dio 4.4).

Način primjene

Preporučena doza primjenjuje se intravenskom infuzijom iako se u kliničkim ispitivanjima lijek primjenjivao putem centralnog venskog katetera. Evoltra se ne smije miješati niti primjenjivati istodobno s drugim lijekovima kroz istu intravensku liniju (vidjeti dio 6.2). Za upute o filtraciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene, vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili na neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena u bolesnika s teškim zatajivanjem bubrega ili teškim oštećenjem jetrene funkcije.

Dojenje (vidjeti dio 4.6).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Evoltra je snažan antineoplastik koji može izazvati značajne hematološke i nehematološke nuspojave (vidjeti dio 4.8).

U bolesnika liječenih klofarabinom treba pažljivo nadzirati sljedeće parametre:

- kompletnu krvnu sliku i broj trombocita treba kontrolirati redovito, a češće u bolesnika u kojih se pojave citopenije.
- bubrežnu i jetrenu funkciju prije, tijekom davanja lijeka i nakon liječenja. Ako dođe do značajnih povećanja vrijednosti kreatinina, jetrenih enzima i/ili bilirubina, liječenje klofarabinom mora se odmah prekinuti.
- respiratorni status, krvni tlak, ravnotežu tekućina i tjelesnu težinu tijekom i odmah nakon petodnevnog razdoblja primjene klofarabina.

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Supresija koštane srži je očekivana no uglavnom reverzibilna, a čini se da ovisi o dozi. U bolesnika liječenih klofarabinom primijećena je teška supresija koštane srži, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju. Prijavljena su krvarenja, uključujući cerebralno, gastrointestinalno i plućno krvarenje, koja mogu imati smrtni ishod. Većina slučajeva bila je povezana s trombocitopenijom (vidjeti dio 4.8). Uz to, u kliničkim je ispitivanjima većina bolesnika na početku liječenja imala hematološke poremećaje kao manifestaciju leukemije. Zbog prethodno oslabljenog imuniteta i dugotrajne neutropenije koja može biti

posljedica liječenja klofarabinom, u tih bolesnika postoji povećan rizik od teških oportunističkih infekcija, uključujući i tešku sepsu, koja može imati smrtni ishod. Bolesnike treba nadzirati kako bi se uočili znakovi i simptomi infekcije i odmah ih liječiti.

Tijekom liječenja klofarabinom prijavljeni su slučajevi enterokolitisa, uključujući neutropenijski kolitis, tiflitis i kolitis uzrokovan bakterijom *C. difficile*. To se češće javljalo unutar 30 dana liječenja i to kada se lijek primjenjivao u kombiniranoj kemoterapiji. Enterokolitis može dovesti do komplikacija s nekrozom, perforacijom ili sepsom i može biti povezan sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati za znakove i simptome enterokolitisa.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), uključujući i smrtno slučajeve (vidjeti dio 4.8). Klofarabin se mora prestati uzimati kod ekfolijativnog ili buloznog osipa ili ako se sumnja u SJS ili TEN.

Dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe) i poremećaji imunološkog sustava
Primjena klofarabina dovodi do brzog smanjenja broja leukemijskih stanica na periferiji. U bolesnika koji se liječe klofarabinom treba procjenjivati i pratiti eventualnu pojavu znakova i simptoma sindroma lize tumora i otpuštanja citokina (npr. tahipneja, tahikardija, hipotenzija, plućni edem) koji bi se mogli razviti u sindrom sistemskog upalnog odgovora (eng. *Systemic Inflammatory Response Syndrom*, SIRS), sindrom povećane propusnosti kapilara i/ili poremećaj funkcije organa (vidjeti dio 4.8).

- Treba razmotriti profilaktičku primjenu alopurinola ako se očekuje pojava hiperuricemije (lize tumora).
- Radi ublažavanja učinaka lize tumora i drugih događaja, bolesnicima je tijekom petodnevog razdoblja primjene klofarabina potrebna intravenska hidracija.
- Profilaktička primjena steroida (npr. 100 mg/m² hidrokortizona od 1. do 3. dana) može biti korisna za sprječavanje znakova ili simptoma SIRS-a ili povećane propusnosti kapilara.

Ako se u bolesnika pojave rani znakovi ili simptomi SIRS-a, sindroma povećane propusnosti kapilara ili značajnog poremećaja funkcije organa, mora se odmah prekinuti primjenu klofarabina i primijeniti odgovarajuće potporne mjere. Osim toga, liječenje klofarabinom se mora prekinuti ako se u bolesnika tijekom petodnevne primjene lijeka iz bilo kojeg razloga pojavi hipotenzija. Daljnje liječenje klofarabinom, u pravilu uz primjenu niže doze, može se razmotriti kada se stanje bolesnika stabilizira, a funkcija organa vrati na početne vrijednosti.

Većina bolesnika s pozitivnim odgovorom na klofarabin postigne taj odgovor nakon 1 ili 2 ciklusa liječenja (vidjeti dio 5.1). Stoga nadležni liječnik treba procijeniti moguće koristi i rizike povezane s nastavkom liječenja u onih bolesnika u kojih nakon 2 ciklusa liječenja ne dođe do hematološkog i/ili kliničkog poboljšanja.

Srčani poremećaji

Bolesnike sa srčanom bolešću i one koji uzimaju lijekove za koje se zna da utječu na krvni tlak ili srčanu funkciju treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja klofarabinom (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

Nema iskustva iz kliničkih ispitivanja s pedijatrijskim bolesnicima u kojih postoji zatajivanje bubrežne funkcije (u kliničkim ispitivanjima definirano vrijednošću kreatinina u serumu od $\geq 2 \times$ GGN za dob), a klofarabin se uglavnom izlučuje putem bubrega. Farmakokinetički podaci ukazuju na mogućnost akumulacije klofarabina u bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina (vidjeti dio 5.2). Stoga klofarabin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim zatajivanjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 4.2. za prilagodbu doze). Sigurnosni profil klofarabina nije utvrđen u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije niti u bolesnika koji primaju bubrežno nadomjesno liječenje (vidjeti dio 4.3). Treba izbjegavati istodobnu primjenu lijekova povezanih s nefrotoksičnošću i onih koji se izlučuju tubularnom

sekrecijom, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), amfotericin B, metotreksat, aminozidi, spojevi platine, foscarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir i valganciklovir, naročito tijekom petodnevno razdoblja primjene klorarabina; prednost treba dati onim lijekovima za koje se zna da nisu nefrotoksični (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8). Zatajenje bubrega ili akutno zatajenje bubrega opaženo je kao posljedica infekcija, sepse i sindroma lize tumora (vidjeti dio 4.8). Bolesnike je potrebno nadzirati zbog bubrežne toksičnosti i ako je potrebno, prekinuti liječenje klorarabinom.

Primjećena je povećana učestalost i težina nuspojava, posebno infekcije, mijelosupresije (neutropenija) i hepatotoksičnosti, kada se klorarabin koristi u kombinaciji. Stoga, bolesnike treba pozorno pratiti kada se klorarabin koristi u kombiniranoj terapiji.

U bolesnika koji primaju klorarabin može doći do povraćanja i proljeva; stoga ih treba savjetovati o odgovarajućim mjerama za izbjegavanje dehidracije. Bolesnicima treba reći da potraže savjet liječnika ako dožive simptome omaglice, nesvjestice ili ako smanjeno mokre. Treba razmotriti primjenu profilaktičkih antiemetika.

Poremećaji jetre i žuči

Nema iskustva u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin u serumu $> 1,5 \times \text{GGN}$, uz AST i ALT $> 5 \times \text{GGN}$), a jetra je podložna razvoju toksičnosti. Stoga klorarabin treba primjenjivati uz oprez u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3). Istodobnu primjenu lijekova povezanih s hepatotoksičnošću treba izbjegavati kad god je to moguće (vidjeti dijelove 4.5 i 4.8).

Ako se u bolesnika pojavi hematološka toksičnost u obliku neutropenije 4. stupnja ($\text{ABN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) u trajanju od ≥ 4 tjedana, u sljedećem ciklusu dozu treba smanjiti za 25%.

U svih bolesnika u kojih se teška nehematološka toksičnost pojavi po treći put (toksičnost NCI CTC stupnja 3), u kojih se teška toksičnost ne povuče u roku od 14 dana (izuzev mučnine/povraćanja) ili u kojih se pojavi po život opasna ili onesposobljavajuća neinfektivna nehematološka toksičnost (toksičnost NCI CTC stupnja 4) treba u potpunosti obustaviti liječenje klorarabinom (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika kod kojih je prethodno učinjena transplantacija krvotvornih matičnih stanica (TKMS) može postojati povećan rizik od hepatotoksičnosti, koja upućuje na venskookluzivnu bolest (VOB), nakon liječenja klorarabinom (40 mg/m^2) kada se primjenjuje u kombinaciji s etopozidom (100 mg/m^2) i ciklofosfamidom (440 mg/m^2). U razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet, poslije liječenja klorarabinom zabilježene su ozbiljne hepatotoksične nuspojave venookluzivne bolesti (VOD) u pedijatrijskih i odraslih bolesnika koje su povezane sa smrtnim ishodom. Prilikom liječenja klorarabinom prijavljeni su slučajevi hepatitisa i zatajenja jetre, uključujući smrtno ishode (vidjeti dio 4.8).

Većina bolesnika primila je pripremnu terapiju koja je uključivala busulfan, melfalan i/ili kombinaciju ciklofosfamida i zračenja cijelog tijela. Prijavljeni su teški hepatotoksični događaji u kombiniranom ispitivanju faze I/II u kojem se ispituje primjena klorarabina u pedijatrijskih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom akutne leukemije.

Trenutno postoje ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti klorarabina kada se primjenjuje u više od 3 ciklusa liječenja.

Evoltra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 72 mg natrija po bočici što odgovara 3,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO. Najveća dnevna doza ovog lijeka odgovara 23,4% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO. Evoltra se smatra lijekom s visokim sadržajem natrija. To je potrebno uzeti u obzir osobito kod onih kojima je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Međutim, nema poznatih klinički značajnih interakcija s drugim lijekovima ili laboratorijskim testovima.

Nije zabilježen primjetan metabolizam klofarabina posredstvom enzimskog sustava citokroma P450 (CYP). Stoga nije vjerojatno da će ulaziti u interakcije s djelatnim tvarima koje inhibiraju ili induciraju enzime citokroma P450. Osim toga, nije vjerojatno da bi klofarabin mogao inhibirati neki od 5 glavnih izoformi CYP u ljudi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) ni inducirati dvije od navedenih izoformi (1A2 i 3A4) pri koncentracijama u plazmi koje se postižu nakon intravenske infuzije doze od 52 mg/m² na dan. Zbog toga se ne očekuje da bi lijek mogao djelovati na metabolizam djelatnih tvari koje su poznati supstrati tih enzima.

Klofarabin se uglavnom izlučuje putem bubrega te stoga treba izbjegavati istodobnu primjenu lijekova povezanih s nefrotoksičnošću i onih koji se izlučuju tubularnom sekrecijom, kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIL), amfotericin B, metotreksat, aminoglikozidi, spojevi platine, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir i valganciklovir, naročito tijekom petodnevnog razdoblja primjene klofarabina (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

Jetra je podložna razvoju toksičnosti. Stoga istodobnu primjenu lijekova povezanih s hepatotoksičnošću treba izbjegavati kad god je to moguće (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

Bolesnike koji uzimaju lijekove za koje se zna da utječu na krvni tlak ili srčanu funkciju treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja klofarabinom (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Zbog genotoksičnog rizika klofarabina (vidjeti dio 5.3), žene reproduktivne dobi moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja klofarabinom i 6 mjeseci nakon prestanka liječenja.

Muškarci moraju koristiti učinkovite metode kontracepcije i potrebno ih je savjetovati da ne smiju začeti dijete dok primaju klofarabin i 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni klofarabina u trudnica. Istraživanja na životinjama ukazala su na reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogenost (vidjeti dio 5.3). Ako se primjenjuje tijekom trudnoće, klofarabin može prouzročiti ozbiljne prirođene mane. Stoga se lijek Evoltra ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, naročito tijekom prvog tromjesečja, osim ako to nije neophodno (tj. ako potencijalna korist za majku nadilazi rizik za plod). Ako bolesnica zatrudni tijekom liječenja klofarabinom, treba je upozoriti na moguću opasnost za plod.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se klofarabin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi. Izlučivanje klofarabina u mlijeko nije istraženo na životinjama. Međutim, zbog mogućnosti javljanja ozbiljnih nuspojava u dojenčadi, dojenje se mora prekinuti prije, tijekom i u razdoblju od 2 tjedna nakon završetka liječenja lijekom Evoltra (vidjeti dio 4.3).

Plodnost

Toksičnosti ovisne o dozi koje utječu na muške reproduktivne organe primijećene su u miševa, štakora i pasa, a toksičnosti za ženske reproduktivne organe primijećene su u miševa (vidjeti dio 5.3). Budući da je učinak klofarabina na plodnost u ljudi nepoznat, s bolesnicima po potrebi treba razgovarati o planiranju obitelji.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja utjecaja klofarabina na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Međutim, bolesnike treba upozoriti da tijekom liječenja mogu doživjeti nuspojave poput omaglice, ošamućenosti ili nesvjestice i da u takvim okolnostima ne smiju upravljati vozilima ni rukovati strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U gotovo svih bolesnika (98%) javio se barem jedan štetni događaj kojeg je ispitivač smatrao povezanim s klofarabinom. Najčešće prijavljeni bili su mučnina (61% bolesnika), povraćanje (59%), neutropenijska vrućica (35%), glavobolja (24%), osip (21%), proljev (20%), pruritus (20%), pireksija (19%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske (15%), umor (14%), anksioznost (12%), upala sluznice (11%) i navale crvenila (11%). U 68 bolesnika (59%) javio se barem jedan ozbiljni štetni događaj povezan s klofarabinom. Jedan je bolesnik prekinuo liječenje zbog hiperbilirubinemije stupnja 4 za koju se smatralo da je povezana s primjenom klofarabina u dozi od 52 mg/m² na dan. Tri su bolesnika preminula od štetnih događaja koje je ispitivač smatrao povezanim s liječenjem klofarabinom: jedan je bolesnik preminuo od respiratornog distresa, hepatocelularnog oštećenja i sindroma povećane propusnosti kapilara; jedan bolesnik od sepse koju je prouzročio enterokok rezistentan na vankomicin (VRE) i višeorganskog zatajenja; a jedan bolesnik od septičkog šoka i višeorganskog zatajenja.

Tablični popis nuspojava

Navedene informacije temelje se na podacima iz kliničkih ispitivanja u kojima je 115 bolesnika (u dobi > 1 i ≤ 21 godine) s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) ili akutnom mijeloičnom leukemijom (AML) primilo barem jednu dozu klofarabina u preporučenoj dozi od 52 mg/m² na dan x 5.

Nuspojave su navedene prema organskim sustavima i učestalosti (vrlo često (≥ 1/10), često (≥ 1/100 i < 1/10), manje često (≥ 1/1000 i < 1/100), rijetko (≥ 1/10 000 i < 1/1000) i vrlo rijetko (< 1/10 000)) u tablici koja slijedi. U tablici su pod kategorijom učestalosti "nepoznato" (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka) navedene i nuspojave prijavljene u razdoblju nakon stavljanja lijeka u promet. Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su navedene u padajućem nizu prema ozbiljnosti.

U bolesnika s uznapredovalim stadijima akutne limfoblastične leukemije ili akutne mijeloične leukemije mogu istodobno postojati različite popratne bolesti koje otežavaju procjenu uzročno-posljedične povezanosti između lijeka i štetnog događaja, zbog raznih simptoma povezanih s podležućom bolešću, njezinom progresijom i istodobnom primjenom brojnih lijekova.

Nuspojave za koje se smatra da su povezane s klofarabinom prijavljene s učestalošću od $\geq 1/1000$ (tj. u $> 1/115$ bolesnika) u kliničkim ispitivanjima i nakon stavljanja lijeka u promet	
Infekcije i infestacije	<i>često</i> : septički šok*, sepsa, bakterijemija, upala pluća, herpes zoster, herpes simplex, oralna kandidijaza <i>učestalost nepoznata</i> : kolitis uzrokovan <i>C. difficile</i>
Dobroćudne i zloćudne novotvorine (uključujući ciste i polipe)	<i>često</i> : sindrom lize tumora*
Poremećaji krvi i limfnog sustava	<i>vrlo često</i> : neutropenijska vrućica <i>često</i> : neutropenija
Poremećaji imunološkog sustava	<i>često</i> : preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	<i>često</i> : anoreksija, smanjen tek, dehidracija <i>nepoznata učestalost</i> : hiponatrijemija
Psihijatrijski poremećaji	<i>vrlo često</i> : anksioznost <i>često</i> : agitacija, nemir, promjena mentalnog stanja
Poremećaji živčanog sustava	<i>vrlo često</i> : glavobolja <i>često</i> : somnolencija, periferna neuropatija, parestezija, omaglica, tremor
Poremećaji uha i labirinta	<i>često</i> : hipoakuzija
Srčani poremećaji	<i>često</i> : perikardni izljev*, tahikardija*
Krvožilni poremećaji	<i>vrlo često</i> : navale crvenila* <i>često</i> : hipotenzija*, sindrom povećane propusnosti kapilara, hematoma
Poremećaji dišnog sustava, prsništa i sredoprsja	<i>često</i> : respiratorni distres, epistaksa, dispneja, tahipneja, kašalj
Poremećaji probavnog sustava	<i>vrlo često</i> : povraćanje, mučnina, proljev <i>često</i> : krvarenje u ustima, krvarenje iz desni, hematemeza, bol u abdomenu, stomatitis, bol u gornjem dijelu abdomena, proktalgija, ulceracije usne šupljine <i>učestalost nepoznata</i> : pankreatitis, povišene vrijednosti amilaza i lipaza u serumu, enterokolitis, neutropenijski kolitis, tiflitis
Poremećaji jetre i žuči	<i>često</i> : hiperbilirubinemija, žutica, venskookluzivna bolest, povišene vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT)* i aspartat aminotransferaze (AST)*, zatajenje jetre <i>manje često</i> : hepatitis
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	<i>vrlo često</i> : umor, pireksija, upala sluznice <i>često</i> : višeororgansko zatajenje, sindrom sistemskog upalnog odgovora*, bol, zimica, razdražljivost, edem, periferni edem, osjećaj vrućine, neuobičajeno osjećanje
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>vrlo često</i> : sindrom palmarno-plantarne eritrodizesteze, pruritus <i>često</i> : makulopapularni osip, petehije, eritem, osip sa svrbežom, ljuštenje kože, generalizirani osip, alopecija, hiperpigmentacija kože, generalizirani eritem, osip s crvenilom, suha koža, hiperhidroza <i>učestalost nepoznata</i> : Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	<i>često</i> : bol u udovima, mialgija, bol u kostima, bol u stjenci prsnog koša, artralgijska, bol u vratu i leđima
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	<i>često</i> : hematurija* <i>često</i> : zatajenje bubrega, akutno zatajenje bubrega

Pretrage	često: smanjenje tjelesne težine
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	često: kontuzija

* = vidjeti u nastavku

** u tablici su navedene sve nuspojave koje su se pojavile barem dvaput (tj. 2 ili više nuspojava (1,7%))

Opis odabranih nuspojava

Poremećaji krvi i limfnog sustava

Najčešći hematološki poremećaji u laboratorijskim nalazima primijećeni u bolesnika liječenih klofarabinom bili su anemija (83,3%; 95/114); leukopenija (87,7%; 100/114); limfopenija (82,3%; 93/113), neutropenija (63,7%; 72/113) i trombocitopenija (80,7%; 92/114). Većina tih događaja bila je stupnja ≥ 3 .

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi dugotrajnih citopenija (trombocitopenije, anemije, neutropenije i leukopenije) i zatajenja koštane srži. Primijećeni su događaji krvarenja pri trombocitopeniji. Prijavljena su krvarenja, uključujući cerebralno, gastrointestinalno i plućno krvarenje, koja mogu biti povezana sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Krvožilni poremećaji

U 64 od 115 bolesnika (55,7%) javio se barem jedan štetni događaj u obliku krvožilnog poremećaja. U 23 od 115 bolesnika javili su se krvožilni poremećaji koji se smatraju povezanim s klofarabinom, a među njima su najčešće prijavljivani bili navale crvenila (13 događaja; nisu bili ozbiljni) i hipotenzija (5 događaja; svi su se smatrali ozbiljnima; vidjeti dio 4.4). Ipak, hipotenzija je u većini slučajeva bila prijavljena u bolesnika u kojih su postojale popratne teške infekcije.

Srčani poremećaji

U 50% bolesnika zabilježen je barem jedan štetni događaj u obliku srčanog poremećaja. Jedanaest događaja prijavljenih u 115 bolesnika smatralo se povezanim s klofarabinom; nijedan nije bio ozbiljan, a najčešće je prijavljivana tahikardija (35%) (vidjeti dio 4.4). U 6,1% (7/115) bolesnika tahikardija se smatrala povezanom s klofarabinom. Većina srčanih štetnih događaja prijavljena je tijekom prva 2 ciklusa.

Perikardni izljev i perikarditis prijavljeni su kao štetni događaj u 9% (10/115) bolesnika. Tri od tih događaja naknadno su procijenjeni kao povezani s klofarabinom: perikardni izljev (2 događaja; 1 od njih bio je ozbiljan) i perikarditis (1 događaj; nije bio ozbiljan). U većine su bolesnika (8/10) perikardni izljev i perikarditis pri ehokardiografskoj procjeni ocijenjeni asimptomatskima te od zanemarljivog ili nikakvog kliničkog značaja. Međutim, perikardni izljev bio je klinički značajan u 2 bolesnika s pridruženim poremećajem hemodinamike.

Infekcije i infestacije

Prije liječenja klofarabinom u 48% bolesnika bila je prisutna jedna ili više infekcija. Ukupno se u 83% bolesnika nakon liječenja klofarabinom javila barem jedna infekcija, uključujući gljivične, virusne i bakterijske infekcije (vidjeti dio 4.4). S klofarabinom se smatrao povezanim 21 (18,3%) događaj, od kojih su se ozbiljnima smatrali infekcija povezana s kateterom (1 događaj), sepsa (2 događaja) i septički šok (2 događaja; 1 bolesnik je preminuo (vidjeti gore)).

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su slučajevi bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija i one mogu imati smrtni ishod. Te infekcije mogu dovesti do septičkog šoka, zatajenja disanja, zatajenja bubrega i/ili višestrukog zatajenja organa.

Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava

U 41 od 115 bolesnika (35,7%) javio se barem jedan štetni događaj u obliku poremećaja bubrega i mokraćnog sustava. Najčešći oblik nefrotoksičnosti u pedijatrijskih bolesnika bio je povišeni kreatinin. Povišenje kreatinina 3. ili 4. stupnja javilo se u 8% bolesnika. Nefrotoksičnosti mogu pridonijeti nefrotoksični lijekovi, liza tumora i liza tumora s hiperuricemijom (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Hematurija je primijećena u ukupno 13% bolesnika. Četiri bubrežna štetna događaja prijavljena u 115 bolesnika smatrana su povezanima s klofarabinom, ali nijedan nije bio ozbiljan: hematurija (3 događaja) i akutno zatajenje bubrega (1 događaj) (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Poremećaji jetre i žuči

Jetra je potencijalni ciljni organ toksičnog učinka klofarabina pa se u 25,2% bolesnika javio barem jedan štetni događaj u obliku poremećaja jetre i žuči (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Šest se događaja smatralo povezanima s klofarabinom, a među njima su ozbiljni bili sljedeći: akutni kolecistitis (1 događaj), kolelitijaza (1 događaj), hepatocelularno oštećenje (1 događaj; bolesnik je preminuo (vidjeti gore)) i hiperbilirubinemija (1 događaj; bolesnik je prekinuo liječenje (vidjeti gore)). Dva slučaja venskookluzivne bolesti u pedijatrijskih bolesnika (1,7%) smatrana su povezanima s ispitivanim lijekom.

Slučajevi venookluzivne bolesti (VOD), prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet u pedijatrijskih i odraslih bolesnika, povezani su sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Uz to, 50/113 bolesnika koji su primali klofarabin imali su barem jače (najmanje NCI CTC stupanj 3) povišene vrijednosti ALT-a, 36/100 povišene vrijednosti AST-a, a 15/114 povišene razine bilirubina. Do povišenja vrijednosti ALT-a i AST-a većinom je došlo unutar 10 dana od primjene klofarabina, a vratile su se na stupanj ≤ 2 u roku od 15 dana. U slučajevima gdje postoje podaci o praćenju, povišena vrijednost bilirubina većinom se vratila na stupanj ≤ 2 u roku od 10 dana.

Sindrom sistemskog upalnog odgovora (SIRS) ili sindrom povećane propusnosti kapilara

Sindrom sistemskog upalnog odgovora, sindrom povećane propusnosti kapilara (znakovi i simptomi otpuštanja citokina, npr. tahipneja, tahikardija, hipotenzija, plućni edem) prijavljeni su kao štetni događaji u 5% (6/115) pedijatrijskih bolesnika (5 ALL, 1 AML) (vidjeti dio 4.4). Prijavljeno je 13 događaja sindroma lize tumora, sindroma povećane propusnosti kapilara ili sindroma sistemskog upalnog odgovora; sindrom sistemskog upalnog odgovora (2 događaja, oba su se smatrala ozbiljnima), sindrom povećane propusnosti kapilara (4 događaja; 3 su se smatrala ozbiljnima i povezanima) i sindrom lize tumora (7 događaja; 6 ih se smatralo povezanima, od kojih 3 ozbiljnima).

Slučajevi sindroma kapilarne propusnosti prijavljeni nakon stavljanja lijeka u promet povezani su sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4)

Poremećaji probavnog sustava

Pojave enterokolitisa, uključujući neutropenijski kolitis, tiflitis i kolitis uzrokovan bakterijom *C. difficile* prijavljeni su tijekom liječenja klofarabinom. Enterokolitis može dovesti do komplikacija s nekrozom, perforacijom ili sepsom i može biti povezan sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.4).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

U bolesnika koji su primali klofarabin ili su nedavno njim bili liječeni, prijavljeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), uključujući i smrtne slučajeve. Također su prijavljena su i druga ekfolijativna stanja.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Simptomi

Nije prijavljen nijedan slučaj predoziranja. Ipak, očekuje se da bi mogući simptomi predoziranja mogli uključivati mučninu, povraćanje, proljev i tešku supresiju koštane srži. Najviša dosad primijenjena doza u ljudi je 70 mg/m² na dan tijekom 5 uzastopnih dana (2 pedijatrijska bolesnika s ALL-om). Toksični učinci primijećeni u tih bolesnika uključivali su povraćanje, hiperbilirubinemiju, povišene razine transaminaza i makulopapularni osip.

Liječenje

Ne postoji poseban protulijek. Preporučuje se odmah obustaviti liječenje, pažljivo motriti bolesnika i primijeniti odgovarajuće potporne mjere.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, antimetaboliti, ATK oznaka: L01BB06.

Mehanizam djelovanja

Klofarabin je antimetabolit purinskih nukleozida. Vjeruje se da njegovo protutumorsko djelovanje počiva na 3 mehanizma:

- inhibiciji DNK polimeraze α , kojom se zaustavlja elongacija lanca DNK i/ili sinteza/popravak DNK
- inhibiciji ribonukleotid reduktaze uz smanjenje staničnih zaliha deoksinukleotid trifosfata (dNTP)
- oštećenju mitohondrijske membrane uz otpuštanje citokroma C i drugih proapoptotičnih faktora koji dovode do programirane smrti stanice čak i kod limfocita koji se ne dijele

Klofarabin prvo mora difundirati ili biti prenesen u ciljne stanice gdje se djelovanjem unutarstaničnih kinaza sekvencijalno fosforilira u mono- i difosfat, a potom i u aktivni konjugat, klofarabin 5'-trifosfat. Klofarabin ima visok afinitet prema jednom od aktivirajućih fosforilirajućih enzima, deoksicitidin kinazi, koji nadilazi afinitet prirodnog supstrata, deoksicitidina.

Osim toga, klofarabin ima veću otpornost na staničnu razgranju djelovanjem adenozin deaminaze i manju osjetljivost na fosforilitičko cijepanje od drugih djelatnih tvari u svojoj skupini, dok je afinitet klofarabin trifosfata prema DNK polimerazi α i ribonukleotid reduktazi podjednak ili viši od afiniteta deoksiadenozin trifosfata.

Farmakodinamički učinci

Ispitivanja *in vitro* pokazala su da klofarabin inhibira rast stanica te da je citotoksičan za različite brzoproliferativne stanične linije hematoloških i solidnih tumora. Također je pokazao aktivnost i protiv neaktivnih limfocita i makrofaga. Osim toga, klofarabin je odgodio rast tumora i, u nekim slučajevima, prouzročio regresiju tumora u nizu ljudskih i mišjih tumorskih ksenotransplantata usađenih u miševa.

Klinička djelotvornost i sigurnost:

Klinička djelotvornost: Kako bi se omogućila sustavna procjena odgovora primijećenih u bolesnika, nezavisno povjerenstvo za procjenu odgovora (eng. *Independent Response Review Panel*, IRRP) kojemu je otkriveno koju je terapiju primao pojedini bolesnik, odredilo je sljedeće stope odgovora na temelju definicija koje je sastavila Skupina za dječju onkologiju (eng. *Children's Oncology Group*):

KR = kompletna remisija	Bolesnici koji zadovoljavaju sve sljedeće kriterije: • nema znakova blasta u krvotoku niti znakova ekstramedularne bolesti • koštana srž M1 ($\leq 5\%$ blasta) • oporavak broja perifernih stanica (trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$ i ABN $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
KRt = kompletna remisija bez potpunog oporavka trombocita	• bolesnici koji zadovoljavaju sve kriterije za KR, osim oporavka broja trombocita do $> 100 \times 10^9/l$
PR = parcijalna remisija	Bolesnici koji zadovoljavaju sve sljedeće kriterije: • potpuni nestanak blasta iz krvotoka • koštana srž M2 ($\geq 5\%$ i $\leq 25\%$ blasta) i pojava normalnih progenitornih stanica • koštana srž M1 koji ne zadovoljava kriterije za KR ili KRt
Stopa ukupne remisije (UR)	• $(\text{broj bolesnika s KR-om} + \text{broj bolesnika s KRt-om}) \div \text{broj bolesnika dostupnih za ocjenu koji su primili klofarabin}$

Sigurnost i djelotvornost klofarabina procijenjene su u otvorenom, nekomparativnom ispitivanju faze I s povećavanjem doze u kojemu je sudjelovalo 25 pedijatrijskih bolesnika s relapsnom ili refraktornom leukemijom (17 ALL; 8 AML) u kojih standardno liječenje nije bilo učinkovito ili za koje nije postojalo drugo liječenje. Liječenje je počelo dozom od $11,25 \text{ mg/m}^2$ na dan, nakon čega je doza povećavana na 15, 30, 40, 52 i 70 mg/m^2 na dan, a primjenjivala se intravenskom infuzijom tijekom 5 dana svakih 2 do 6 tjedana, ovisno o toksičnosti i odgovoru. Devet od 17 bolesnika s ALL-om liječeno je klofarabinom u dozi od 52 mg/m^2 na dan. Od 17 bolesnika s ALL-om, 2 su postigla kompletnu remisiju (12%; KR), a 2 parcijalnu remisiju (12%; PR) pri različitim dozama. Toksičnosti koje su ograničavale dozu u ovom su ispitivanju bile hiperbilirubinemija, povišene vrijednosti transaminaza i makulopapularni osip, a pojavile su se kod doze od 70 mg/m^2 na dan (2 bolesnika s ALL-om; vidjeti dio 4.9).

Radi utvrđivanja stope ukupne remisije (UR) u prethodno intenzivno liječenih bolesnika (u dobi od ≤ 21 godine kod početne dijagnoze) s relapsnom ili refraktornom ALL definiranim prema francusko-američko-britanskoj klasifikaciji provedeno je multicentrično, otvoreno, nekomparativno ispitivanje klofarabina faze II. Najviša podnošljiva doza klofarabina utvrđena u gore opisanom ispitivanju faze I iznosila je 52 mg/m^2 na dan, a primjenjivana je intravenskom infuzijom tijekom 5 uzastopnih dana svakih 2 do 6 tjedana. Tablica u nastavku sažeto navodi ključne rezultate djelotvornosti iz ovog ispitivanja.

Bolesnici s ALL-om nisu smjeli biti podobni za liječenje većeg kurativnog potencijala i morali su biti u drugom ili narednom relapsu i/ili refraktorni, tj. nisu postigli remisiju nakon barem dvaju prethodnih linija liječenja. Prije uključivanja u ispitivanje 58 od 61 bolesnika (95%) primalo je 2 do 4 različita uvodna režima liječenja, a 18/61 (30%) od tih bolesnika bilo je prethodno podvrgnuto barem jednoj transplantaciji krvotvornih matičnih stanica (TKMS). Medijan dobi liječenih bolesnika (37 dječaka, 24 djevojčice) bio je 12 godina.

Primjena klofarabina dovela je do dramatičnog i brzog smanjenja broja perifernih leukemijskih stanica u 31 od 33 bolesnika (94%) koji su na početku liječenja imali mjerljiv ukupan broj blasta. U 12 bolesnika u kojih je postignuta kompletna remisija (KR + KRt) medijan vremena preživljenja bio je 69,5 tjedana od zadnjeg dana za prikupljanje podataka. Odgovori su primijećeni u različitim imunofenotipovima ALL-a,

uključujući pre-B i T-staničnu ALL. Iako stopa transplantacije nije bila mjera ishoda ispitivanja, u 10/61 bolesnika (16%) provedena je TKMS nakon liječenja klofarabinom (3 bolesnika koja su postigla KR, 2 bolesnika koja su postigla KRt, 3 bolesnika koja su postigla PR, 1 bolesnik u kojega je IRRP utvrdio neuspješno liječenje i 1 bolesnik u kojega prema mišljenju IRRP-a nije bilo moguće procijeniti uspješnost liječenja). Trajanje odgovora u bolesnika kod kojih je učinjena TKMS nije bilo moguće utvrditi zbog ometajućih faktora.

Rezultati djelotvornosti pivotalnog ispitivanja u bolesnika (u dobi od ≤ 21 godine kod početne dijagnoze) s relapsnom ili refraktornom ALL nakon barem dvaju prethodnih linija liječenja				
Kategorija odgovora	ITT* bolesnici (n = 61)	Medijan trajanja remisije (tjedni) (95% CI)	Medijan vremena do progresije (tjedni)** (95% CI)	Medijan ukupnog preživljenja (tjedni) (95% CI)
Ukupna remisija (KR + KRt)	12 (20%)	32,0 (9,7 do 47,9)	38,2 (15,4 do 56,1)	69,5 (58,6 do -)
KR	7 (12%)	47,9 (6,1 do -)	56,1 (13,7 do -)	72,4 (66,6 do -)
KRt	5 (8%)	28,6 (4,6 do 38,3)	37,0 (9,1 do 42)	53,7 (9,1 do -)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0 do -)	14,4 (7,0 do -)	33,0 (18,1 do -)
KR + KRt + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 do 47,9)	28,7 (13,7 do 56,1)	66,6 (42,0 do -)
Neuspješno liječenje	33 (54%)	nije primjenjivo	4,0 (3,4 do 5,1)	7,6 (6,7 do 12,6)
Ne može se procijeniti	10 (16%)	nije primjenjivo		
Svi bolesnici	61 (100%)	nije primjenjivo	5,4 (4,0 do 6,1)	12,9 (7,9 do 18,1)
*ITT = svi uključeni bolesnici (engl. <i>intent to treat</i>)				
** podaci o bolesnicima koji su u vrijeme posljednje procjene bili živi i u remisiji u analizi su cenzurirani				

Pojedinačno trajanje remisije i podaci o preživljenju za bolesnike koji su postigli KR ili KRt

Najbolji odgovor	Vrijeme do UR-a (tjedni)	Trajanje remisije (tjedni)	Ukupno preživljenje (tjedni)
Bolesnici koji nisu transplantirani			
KR	5,7	4,3	66,6
KR	14,3	6,1	58,6
KR	8,3	47,9	66,6
KRt	4,6	4,6	9,1
KR	3,3	58,6	72,4
KRt	3,7	11,7	53,7
Bolesnici koji su transplantirani dok su bili u kontinuiranoj remisiji*			
KRt	8,4	11,6+	145,1+
KR	4,1	9,0+	111,9+
KRt	3,7	5,6+	42,0
KR	7,6	3,7+	96,3+
Bolesnici koji su transplantirani nakon zamjenskog liječenja ili relapsa bolesti*			
KRt	4,0	35,4	113,3+**
KR	4,0	9,7	89,4***

* Trajanje remisije cenzurirano u trenutku transplantacije

** Bolesnik je transplantiran nakon zamjenskog liječenja

*** Bolesnik je transplantiran nakon relapsa

Ovaj lijek je odobren pod 'iznimnim okolnostima'. To znači da s obzirom na malu učestalost bolesti nije bilo moguće doći do potpunih informacija o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati nove informacije o lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i distribucija

Farmakokinetika klofarabina ispitana je u 40 bolesnika u dobi između 2 i 19 godina s relapsnom ili refraktornom ALL ili AML. Bolesnici su bili uključeni u jedno ispitivanje sigurnosti i djelotvornosti faze I (n = 12) ili dva ispitivanja sigurnosti i djelotvornosti faze II (n = 14 / n = 14) u kojima su intravenskom infuzijom primali višestruke doze klofarabina (vidjeti dio 5.1).

Farmakokinetika u bolesnika u dobi između 2 i 19 godina s relapsnom ili refraktornom ALL ili AML nakon primjene višestrukih doza klofarabina intravenskom infuzijom		
Parametar	Procjene temeljene na nekompartmentalnoj analizi (n = 14 / n = 14)	Procjene temeljene na drugoj analizi
<i>Distribucija:</i>		
Volumen distribucije (stanje dinamičke ravnoteže)	172 l/m ²	
Vežanje za proteine u plazmi		47,1%
Albumin u serumu		27,0%
<i>Eliminacija:</i>		
β poluvijek klofarabina	5,2 sati	
Poluvijek klofarabin trifosfata		> 24 sata
Sustavni klirens	28,8 l/h/m ²	
Bubrežni klirens	10,8 l/h/m ²	
Doza izlučena mokraćom	57%	

Multivarijatna analiza pokazala je da farmakokinetika klofarabina ovisi o tjelesnoj težini. Iako je utvrđeno da broj bijelih krvnih stanica ima utjecaj na farmakokinetiku klofarabina, taj se utjecaj nije činio dostatnim za individualizirani režim doziranja u bolesnika na temelju broja bijelih krvnih stanica. Intravenska infuzija doze klofarabina od 52 mg/m² rezultirala je jednakom izloženosti kod različitih tjelesnih težina. Međutim, C_{max} je obrnuto proporcionalan težini bolesnika i stoga mala djeca mogu imati viši C_{max} na završetku infuzije od tipičnog djeteta od 40 kg koje je primilo istu dozu klofarabina po m². U skladu s time treba razmotriti uvođenje duljeg trajanja infuzije u djece težine < 20 kg (vidjeti dio 4.2).

Biotransformacija i eliminacija

Klofarabin se eliminira kombinacijom bubrežnog i nebubrežnog izlučivanja. Nakon 24 sata otprilike 60% doze izluči se mokraćom u nepromijenjenom obliku. Brzina klirensa klofarabina doima se znatno višom od brzine glomerularne filtracije, što znači da su filtracija i tubularno izlučivanje mehanizmi eliminacije putem bubrega. Međutim, budući da nije primijećen metabolizam klofarabina u kojem bi posredovao enzimski sustav citokroma P450 (CYP), putevi nebubrežne eliminacije ostaju nepoznati.

Nije primijećena vidljiva razlika u farmakokinetici između bolesnika s ALL-om ili AML-om, kao ni između bolesnika muškog i ženskog spola.

U navedenoj populaciji nije utvrđena povezanost između izloženosti klofarabinu odnosno klofarabin trifosfatu i djelotvornosti ili toksičnosti.

Posebne populacije bolesnika:

Odrasli (u dobi > 21 i < 65 godina)

Trenutno nema dovoljno podataka za utvrđivanje sigurnosti i djelotvornosti klofarabina u odraslih bolesnika. Međutim, farmakokinetika klofarabina u odraslih s relapsnom ili refraktornom AML nakon primjene jednokratne doze klofarabina od 40 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 1 sata bila je usporediva s prethodno opisanom farmakokinetikom u bolesnika u dobi od 2 do 19 godina s relapsnom ili refraktornom ALL ili AML nakon primjene doze klofarabina od 52 mg/m² intravenskom infuzijom tijekom 2 sata kroz 5 uzastopnih dana.

Starije osobe (u dobi od ≥ 65 godina)

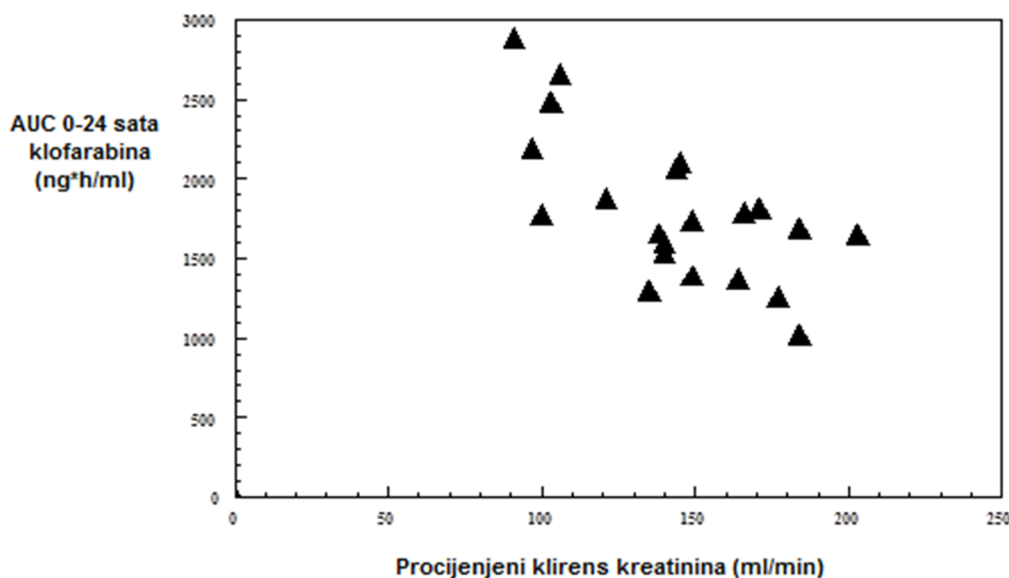
Trenutno nema dovoljno podataka za utvrđivanje sigurnosti i djelotvornosti klofarabina u bolesnika u dobi od 65 godina ili starijih.

Oštećenje funkcije bubrega

Trenutno postoje ograničeni podaci o farmakokinetici klofarabina u pedijatrijskih bolesnika sa smanjenim klirensom kreatinina. Međutim, ti podaci ukazuju na mogućnost akumulacije klofarabina u takvih bolesnika (vidjeti sliku u nastavku).

Populacijski farmakokinetički podaci prikupljeni u odraslih i pedijatrijskih bolesnika ukazuju na to da se primjenom 50% niže doze u bolesnika sa stabilnim umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - < 60 ml/min) postiže izloženost klofarabinu slična onoj u bolesnika s normalnom bubrežnom funkcijom kod primjene standardne doze.

Klofarabin AUC_{0-24 sata} prema početnoj vrijednosti klirensa kreatinina u bolesnika u dobi između 2 i 19 godina s relapsnom ili refraktorom ALL ili AML (n = 11 / n = 12) nakon primjene višekratnih doza klofarabina intravenskom infuzijom (klirens kreatinina procijenjen primjenom Schwartzove formule)



Oštećenje jetrene funkcije

Nema iskustva u bolesnika s oštećenjem jetrene funkcije (bilirubin u serumu > 1,5 x GGN, uz AST i ALT > 5 x GGN), a jetra je podložna razvoju toksičnosti (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka istraživanja na miševima, štakorima i psima pokazala su da su primarni ciljni organi za toksični učinak klofarabina tkiva koja brzo proliferiraju.

U štakora su primijećeni učinci na srce koji su odgovarali kardiomiopatiji, a pridonijeli su znakovima zatajenja srca nakon višekratnih ciklusa liječenja. Incidencija navedenih toksičnosti ovisila je i o primijenjenoj dozi klofarabina i o trajanju liječenja. Toksičnosti su prijavljene kod razina izloženosti (C_{max}) približno 7 do 13 puta većih (nakon 3 ili više ciklusa doziranja) odnosno 16 do 35 puta većih (nakon jednog ili više ciklusa doziranja) od kliničke izloženosti. Minimalni učinci primijećeni kod nižih

doza ukazuju na to da postoji prag toksičnosti za srce te da nelinearna farmakokinetika u plazmi u štakora može igrati ulogu u tim učincima. Mogući rizik za ljude nije poznat.

U štakora je prijavljena glomerulonefropatija kod razina izloženosti 3 do 5 puta većih od kliničkog AUC-a nakon 6 ciklusa klofarabina. Karakteriziraju je manja zadebljanja glomerularne bazalne membrane i sasvim mala tubularna oštećenja, ali nije povezana s promjenama biokemijskih parametara seruma.

Nakon dugotrajne primjene klofarabina u štakora su primijećeni učinci na jetru. Ti su učinci vjerojatno posljedica degenerativnih i regenerativnih promjena koje nastaju kao rezultat liječenja, ali nisu povezani s promjenama biokemijskih parametara seruma. Histološki dokazi učinaka na jetru primijećeni su u pasa nakon akutne primjene visokih doza, no ni oni nisu praćeni promjenama biokemijskih parametara seruma.

Toksični učinci na muške reproduktivne organe povezani s dozom primijećeni su u miševa, štakora i pasa. Među njih se ubrajaju bilateralna degeneracija epitela sjemenovoda ($150 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$) i atrofija intersticijskih stanica u štakora kod izloženosti prekomjernim dozama (150 mg/m^2 na dan) te stanična degeneracija epididimisa i degeneracija epitela sjemenovoda u pasa pri klinički značajnim razinama izloženosti (doza klofarabina od $\geq 7,5 \text{ mg/m}^2$ na dan).

U ženki miševa primijećena je odgođena atrofija ili degeneracija jajnika i apoptoza sluznice maternice kod primjene jedine ispitivane doze klofarabina od 225 mg/m^2 na dan.

Klofarabin je bio teratogen u štakora i kunića. U štakora koji su primali doze koje su dovele do izloženosti približno 2 do 3 puta veće od one kliničke (54 mg/m^2 na dan) te u kunića koji su primali dozu klofarabina od 12 mg/m^2 na dan prijavljena je povećana učestalost gubitka ploda nakon implantacije, smanjena tjelesna težina ploda i smanjena veličina legla, uz povećanje broja malformacija (velike vanjske, mekoto tkivo) i koštanih promjena (uključujući zastoj u osifikaciji). (Nema podataka o izloženosti u kunića.) Smatra se da je prag za razvojnu toksičnost bio 6 mg/m^2 na dan u štakora i $1,2 \text{ mg/m}^2$ na dan u kunića. Razina izloženosti pri kojoj nisu uočeni štetni učinci za majku bila je 18 mg/m^2 na dan u štakora te više od 12 mg/m^2 na dan u kunića. Nisu provedena ispitivanja plodnosti.

Ispitivanja genotoksičnosti pokazala su da klofarabin nije bio mutagen u testu reverzne mutacije bakterija, ali je izazvao klastogene učinke u testu neaktivirane kromosomske aberacije na stanicama jajnika kineskog hrčka te u mikronukleusnom testu u štakora *in vivo*.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

Razrijeđeni koncentrat je kemijski i fizikalno stabilan tijekom 3 dana na temperaturi od 2°C do 8°C te na sobnoj temperaturi (do 25°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika. Lijek pripremljen za primjenu ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ne zamrzavati.

Uvjete čuvanja nakon razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I s brombutilnim gumenim čepom, polipropilenskom "flip-off" kapicom i aluminijskim prstenom. Bočice sadrže 20 ml koncentrata za otopinu za infuziju, a zapakirane su u kutiju. Jedna kutija sadrži 1, 3, 4, 10 ili 20 bočica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Posebne mjere opreza za primjenu lijeka

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti prije primjene. Potrebno je filtrirati ga kroz štrcaljku sa sterilnim 0,2-mikrometarskim filtrom i potom razrijediti s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za intravensku infuziju kako bi se dobio ukupan volumen koji odgovara primjerima navedenima u tablici u nastavku. Međutim, konačni volumen razrijeđenog lijeka može se razlikovati ovisno o bolesnikovu kliničkom statusu i odluci liječnika. (Ako primjena štrcaljke s filtrom od 0,2 mikrometra nije moguća, koncentrat je potrebno prethodno filtrirati kroz filter od 5 mikrometara, razrijediti i potom primijeniti kroz linijski filter od 0,22 mikrometra.)

Predložena shema razrjeđivanja utemeljena na preporučenoj dozi klofarabina od 52 mg/m²/dan		
Površina tijela (m²)	Koncentrat (ml)*	Ukupan volumen razrijeđenog lijeka
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 do 2,40	75,4 do 124,8	150 ml
2,41 do 2,50	125,3 do 130,0	200 ml
*Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg klofarabina. Jedna bočica od 20 ml sadrži 20 mg klofarabina. Stoga će u bolesnika s površinom tijela ≤ 0,38 m ² za postizanje preporučene dnevne doze klofarabina biti dovoljan dio sadržaja jedne bočice. Međutim, u bolesnika s površinom tijela > 0,38 m ² za postizanje preporučene dnevne doze klofarabina bit će potreban sadržaj od 1 do 7 bočica.		

Razrijeđen koncentrat mora biti bistra i bezbojna otopina. Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti sadrži li otopina čestice i je li promijenila boju.

Upute za rukovanje lijekom

Potrebno je slijediti postupke za pravilno rukovanje antineoplasticima. Citotoksičnim lijekovima je potrebno rukovati uz oprez.

Pri rukovanju lijekom Evoltra preporučuje se primjena jednokratnih rukavica i zaštitne odjeće. Ako lijek dođe u dodir s očima, kožom ili sluznicom, zahvaćeno područje treba odmah temeljito isprati vodom.

Trudnice ne smiju rukovati lijekom Evoltra.

Zbrinjavanje

Evoltra je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi BV
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/334/001 3 bočice
EU/1/06/334/002 4 bočice
EU/1/06/334/003 10 bočica
EU/1/06/334/004 20 bočica
EU/1/06/334/005 1 bočica

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29. svibnja 2006.
Datum posljednje obnove odobrenja: 14. siječnja 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2)

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET U IZNIMNIM OKOLNOSTIMA

Budući je ovo odobrenje za stavljanje lijeka u promet u iznimnim okolnostima, sukladno članku 14. stavku 8. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
------	-----------

Nositelj odobrenja će podnositi godišnja ažuriranja o svim novim informacijama o djelotvornosti i sigurnosti lijeka u pedijatrijskih bolesnika s akutnom limfoblastičnom leukemijom u kojih je došlo do relapsa ili je bolest refraktorna nakon najmanje dvije prethodne linije liječenja i kada ne postoji druga mogućnost liječenja koja bi dovela do trajnijeg odgovora.	Godišnje, istodobno s podnošenjem periodičkih izvješća o neškodljivosti
---	---

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
klofarabin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica od 20 ml sadrži 20 mg klofarabina.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: natrijev klorid i voda za injekcije. Visoki sadržaj natrija.
Za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Koncentrat za otopinu za infuziju
20 mg/20 ml

1 bočica
3 bočice
4 bočice
10 bočica
20 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu.

Filtrirati i razrijediti prije primjene.
Samo za jednokratnu primjenu.

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Citotoksično.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Ne zamrzavati.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Sanofi BV
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/06/334/001 3 bočice
EU/1/06/334/002 4 bočice
EU/1/06/334/003 10 bočica
EU/1/06/334/004 20 bočica
EU/1/06/334/005 1 bočica

13. BROJ SERIJE

Broj serije:

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju
klofarabin
Za intravensku primjenu

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti:

4. BROJ SERIJE

Broj serije:

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

20 mg/20 ml

6. DRUGO

Sanofi B.V.

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju klofarabin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Evoltra i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Evoltra
3. Kako primjenjivati lijek Evoltra
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Evoltra
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Evoltra i za što se koristi

Evoltra sadrži djelatnu tvar klofarabin. Klofarabin pripada skupini lijekova pod nazivom lijekovi protiv raka. Djeluje tako da onemogućuje rast poremećenih bijelih krvnih stanica i naposljetku ih ubija. Najbolje djeluje protiv stanica koje se brzo dijele - poput stanica raka.

Evoltra se koristi za liječenje djece (u dobi ≥ 1 godine), tinejdžera i mladih odraslih ljudi u dobi do 21 godine s akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) kada prethodna liječenja nisu djelovala ili su prestala djelovati. Akutnu limfoblastičnu leukemiju uzrokuje poremećen rast određenih vrsta bijelih krvnih stanica.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati lijek Evoltra

Nemojte primjenjivati lijek Evoltra:

- ako ste **alergični** na klofarabin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.);
- ako **dojite** (molimo pročitajte dio "Trudnoća i dojenje" u nastavku);
- ako imate **teške tegobe s bubrezima ili jetrom**.

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika. Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Evoltra, obavijestite liječnika ako se bilo što od navedenog odnosi na Vaše dijete.

Upozorenja i mjere opreza

Ako se bilo što od navedenog odnosi na Vas, obavijestite svog liječnika. Evoltra možda neće biti prikladna za Vas:

- ako ste **doživjeli tešku reakciju** nakon prethodnog uzimanja ovog lijeka;
- ako **imate** ili ste imali **bolest bubrega**;
- ako **imate** ili ste imali **bolest jetre**;
- ako **imate** ili ste imali **bolest srca**.

Odmah obavijestite svog liječnika ili skrbnika ako primijetite bilo što od sljedećeg jer ćete možda morati prekinuti liječenje:

- ako dobijete vrućicu ili povišenu temperaturu – budući da klofarabin smanjuje broj krvnih stanica koje se stvaraju u koštanoj srži, postoji veća vjerojatnost da dobijete infekciju;
- ako imate otežano disanje, ubrzano disanje ili nedostatak zraka;
- ako osjetite promjenu u brzini otkucaja srca;
- ako patite od omaglice (ošamućenost) ili nesvjestice – to može biti simptom niskog krvnog tlaka;
- ako imate mučninu ili proljev;
- ako imate tamniju mokraću nego inače – važno je piti puno vode kako bi se izbjegla dehidracija,
- ako dobijete osip s mjehurićima ili ranice u ustima.
- ako izgubite apetit, imate mučninu, povraćanje, proljev, tamno obojenu mokraću i svijetlo obojenu stolicu, bol u trbuhu, žuticu (žuto obojenje kože i očiju) ili ako se općenito loše osjećate, to mogu biti simptomi upale jetre (hepatitisa) ili oštećenja jetre (zatajenje jetre);
- ako mokrite malo ili nimalo mokraće, ili osjetite omamljenost, mučninu, povraćanje, nedostatak zraka, gubitak apetita i/ili slabost (ovo mogu biti znakovi akutnog zatajenja bubrega/zatajenja bubrega).

Ako ste roditelj djeteta koje se liječi lijekom Evoltra, obavijestite liječnika ako se bilo što od gore navedenog odnosi na Vaše dijete.

Tijekom liječenja lijekom Evoltra liječnik će redovito provoditi krvne i druge pretrage radi praćenja Vašeg zdravstvenog stanja. Zbog svog načina djelovanja ovaj lijek utječe na krv i druge organe.

Razgovarajte s liječnikom o kontracepciji. Mladi muškarci i žene moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i po njegovu završetku. Pogledajte dio "Trudnoća i dojenje" u nastavku teksta. Evoltra može naškoditi i muškim i ženskim reproduktivnim organima. Pitajte liječnika kako se možete zaštititi i što možete učiniti kako biste zasnovali obitelj.

Drugi lijekovi i Evoltra

Obavijestite svog liječnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli bilo koje druge lijekove:

- lijekove za liječenje bolesti srca;
- bilo koji lijek koji utječe na krvni tlak;
- lijekove koji utječu na jetru ili bubrege;
- bilo koje druge lijekove, uključujući one koje ste nabavili bez recepta.

Trudnoća i dojenje

Klofarabin se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim ako je to neophodno.

Žene koje mogu zatrudnjeti: morate primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja klofarabinom i tijekom 6 mjeseci nakon prestanka liječenja. Kad se primjenjuje u trudnoći, klofarabin može naškoditi nerođenu djetetu. Ako ste trudni ili zatrudnite tijekom liječenja klofarabinom, **odmah potražite savjet liječnika.**

Muškarci također moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju i treba ih savjetovati da ne smiju začeti dijete tijekom liječenja klofarabinom i tijekom 3 mjeseca nakon prestanka liječenja.

Ako dojite, morate prestati dojiti prije početka liječenja, a ne smijete dojiti tijekom liječenja i u razdoblju od 2 tjedna nakon završetka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nemojte upravljati vozilima ni rukovati alatima i strojevima ako osjećate omaglicu, ošamućenost ili nesvjesticu.

Evoltra sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 72 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) po bočici. To odgovara 3,6% maksimalnog dnevnog unosa od 2g natrija za odraslu osobu. Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako Vam je u ciklusu liječenja potrebno 5 ili više bočica dnevno kroz duže vrijeme, a osobito ako vam je preporučena prehrana s niskim udjelom soli (natrija).

3. Kako primjenjivati lijek Evoltra

Liječenje lijekom Evoltra propisuje kvalificirani liječnik s iskustvom u liječenju leukemije.

Liječnik će odrediti dozu prikladnu za Vas na temelju Vaše visine, težine i zdravstvenog stanja. Evoltra će se prije primjene razrijediti u otopini natrijevog klorida (sol i voda). Recite liječniku ako ste na režimu prehrane s ograničenim unosom soli jer to može utjecati na način na koji će lijek biti primijenjen.

Liječnik će Vam lijek Evoltra davati jednom na dan tijekom 5 dana. Lijek će se primijeniti u obliku infuzije kroz dugačku tanku cjevčicu koja ulazi u venu (drip) ili u mali medicinski uređaj koji se umeće ispod kože (kateter "port-a-cath") ako Vi (ili Vaše dijete) imate takav uređaj. Infuzija će trajati 2 sata. Ako Vi (ili Vaše dijete) težite manje od 20 kg, vrijeme infuzije može biti i dulje.

Liječnik će nadzirati Vaše zdravstveno stanje, a možda i mijenjati dozu u skladu s odgovorom na liječenje. Važno je piti puno vode kako bi se spriječila dehidracija.

Ako primijenite više lijeka Evoltra nego što ste trebali

Ako mislite da ste primili previše lijeka, odmah se obratite svome liječniku.

Ako ste zaboravili primijeniti lijek Evoltra

Liječnik će Vam reći kada morate primiti lijek. Ako mislite da ste propustili dozu, odmah se obratite svom liječniku.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi drugi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba):

- tjeskoba, glavobolja, vrućica, umor;
- mučnina i povraćanje, proljev;
- navale crvenila, svrbež i upaljena koža, upala sluznice poput usta i drugih područja;
- možete imati više infekcija nego obično jer Evoltra može sniziti broj nekih vrsta krvnih stanica u tijelu;
- kožni osip koji može svrbjeti, biti crven ili bolan, ljuštenje kože, uključujući dlanove i tabane, male crvenkaste ili ljubičaste mrlje ispod kože.

Često (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba):

- infekcije krvi, upala pluća, herpes zoster, infekcije implantata, infekcije u ustima kao što su gljivična infekcija kandidom i herpes;
- promjene u kemijskom sastavu krvi, promjene u bijelim krvnim stanicama;
- alergijske reakcije;
- osjećaj žeđi, tamnija mokraća ili izlučivanje manje količine mokraće nego inače, smanjen tek ili gubitak teka, gubitak tjelesne težine;
- uznemirenost, razdražljivost ili nemir
- utrnulost ili slabost u rukama i nogama, utrnulost kože, pospanost, omaglica, nevoljno drhtanje;
- tegobe sa sluhom;
- nakupljanje vode oko srca, ubrzani srčani otkucaji;
- nizak krvni tlak, nastanak otekline zbog jakih podljeva krvi;
- krvarenje iz malih krvnih žila, ubrzano disanje, krvarenje iz nosa, otežano disanje, nedostatak zraka, kašalj;
- povraćanje krvi, bol u trbuhu, bol u stražnjici;
- krvarenje u glavi, želucu, crijevima ili plućima, u ustima ili iz desni, ranice u ustima, upaljena sluznica usta;
- žutilo kože i očiju (poznato i kao žutica) ili drugi poremećaji jetre;
- nastanak modrica, gubitak kose, promjene boje kože, pojačano znojenje, suha koža ili druge tegobe s kožom;
- bol u stjenci prsnog koša ili kostima, bol u vratu ili leđima, bol u udovima, mišićima ili zglobovima;
- krv u mokraći;
- zatajenje organa, bol, pojačana napetost u mišićima, zadržavanje vode i oticanje određenih dijelova tijela, uključujući ruke i noge, promjene duševnog stanja, osjećaj vrućine, hladnoće ili neuobičajeno osjećanje;
- klofarabin može utjecati na razine određenih tvari u krvi. Liječnik će redovito provoditi krvne pretrage kako bi provjerio stanje Vašeg organizma.
- oštećenje jetre (zatajenje jetre).
- mokrenje malo ili nimalo mokraće, omamljenost, mučnina, povraćanje, nedostatak zraka, gubitak apetita i/ili slabost (mogući znakovi akutnog zatajenja bubrega ili zatajenja bubrega).

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba):

- upala jetre (hepatitis).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Evoltra

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i na kutiji iza oznake „Rok valjanosti“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Ne zamrzavati.

Nakon pripreme za primjenu i razrjeđivanja lijek Evoltra treba primijeniti odmah ili unutar 24 sata ako se čuva u hladnjaku (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Evoltra sadrži

Djelatna tvar je klofarabin. Jedan ml sadrži 1 mg klofarabina. Jedna bočica od 20 ml sadrži 20 mg klofarabina.

Pomoćne tvari su natrijev klorid i voda za injekcije.

Kako Evoltra izgleda i sadržaj pakiranja

Evoltra je koncentrat za otopinu za infuziju. Lijek je bistra i gotovo bezbojna otopina koja se prije uporabe mora pripremiti za primjenu i razrijediti. Dolazi u staklenim bočicama od 20 ml. Bočice sadrže 20 mg klofarabina, a zapakirane su u kutiju. Jedna kutija sadrži 1, 3, 4, 10 ili 20 bočica, ali na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Proizvođač

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 A/S

Nederland
Sanofi B.V.

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel. +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

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

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

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) 800 035 2525

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ovaj lijek je odobren u „iznimnim okolnostima“. To znači da zbog male učestalosti ove bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom lijeku. Europska agencija za lijekove će svake godine procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu/> i na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode: <http://halmed.hr/>. Tamo se također nalaze poveznice na druge internetske stranice o rijetkim bolestima i njihovom liječenju.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Posebne mjere opreza za primjenu lijeka

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za otopinu za infuziju mora se razrijediti prije primjene. Potrebno je filtrirati ga kroz štrcaljku sa sterilnim 0,2 mikrometarskim filtrom i potom razrijediti s 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za intravensku infuziju kako bi se dobio ukupan volumen koji odgovara primjerima navedenima u tablici u nastavku. Međutim, konačni volumen razrijeđenog lijeka može se razlikovati ovisno o bolesnikovu kliničkom statusu i odluci liječnika. (Ako primjena štrcaljke s filtrom od 0,2 mikrometra nije moguća, koncentrat je potrebno prethodno filtrirati kroz filter od 5 mikrometara, razrijediti i potom primijeniti kroz linijski filter od 0,22 mikrometra).

Predložena shema razrjeđivanja utemeljena na preporučenoj dozi klofarabina od 52 mg/m²/dan		
Površina tijela (m²)	Koncentrat (ml)*	Ukupan volumen razrijeđenog lijeka
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 do 2,40	75,4 do 124,8	150 ml
2,41 do 2,50	125,3 do 130,0	200 ml
*Jedan ml koncentrata sadrži 1 mg klofarabina. Jedna bočica od 20 ml sadrži 20 mg klofarabina. Stoga će u bolesnika s površinom tijela ≤ 0,38 m ² za postizanje preporučene dnevne doze klofarabina biti dovoljan dio sadržaja jedne bočice. Međutim, u bolesnika s površinom tijela > 0,38 m ² za postizanje preporučene dnevne doze klofarabina bit će potreban sadržaj od 1 do 7 bočica.		

Razrijeđen koncentrat mora biti bistra i bezbojna otopina. Prije primjene potrebno je vizualno provjeriti sadrži li otopina čestice i je li promijenila boju.

Razrijeđeni koncentrat je kemijski i fizikalno stabilan tijekom 3 dana na temperaturi od 2°C do 8°C te na sobnoj temperaturi (do 25°C). S mikrobiološkog stajališta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka prije primjene odgovornost su korisnika. Lijek pripremljen za primjenu ne bi se smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, osim ako razrjeđivanje nije provedeno u kontroliranim i validiranim aseptičkim uvjetima. Ne zamrzavati.

Upute za rukovanje lijekom

Potrebno je slijediti postupke za pravilno rukovanje antineoplasticima. Citotoksičnim lijekovima je potrebno rukovati uz oprez.

Pri rukovanju lijekom Evoltra preporučuje se primjena jednokratnih rukavica i zaštitne odjeće. Ako lijek dođe u dodir s očima, kožom ili sluznicom, zahvaćeno područje treba odmah temeljito isprati vodom. Trudnice ne smiju rukovati lijekom Evoltra.

Zbrinjavanje

Evoltra je namijenjena samo za jednokratnu primjenu. Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.