

Vaistinis preparatas neberegistruotas

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivozall 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename koncentrato ml yra 1 mg klofarabino (*clofarabinum*).

Kiekviename 20 ml flakone yra 20 mg klofarabino (*clofarabinum*).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 20 ml flakone yra 70,77 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Koncentratas infuziniam tirpalui (sterilus koncentratas).

Skaidrus, beveik bespalvis tirpalas, kurio pH yra 4,5–7,5 ir osmoliariškumas yra 270–310 mOsm/l ir kuriame nesimato kietųjų dalelių.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Gydymas nuo ūminės limfoblastinės leukemijos (ŪLL) vaikų, kuriems išsivystė recidyvas arba ji yra atspari gydymui po mažiausiai dviejų gydymo ciklų ir kai nėra kito gydymo būdo, kad būtų pasiekiamas ilgalaikis atsakas. Tyrimuose su pacientais, kurie diagnozės nustatymo metu buvo ≤ 21 metų amžiaus, buvo įvertintas saugumas ir veiksmingumas (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti ir prižiūrėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius ūminėmis leukemijomis.

Dozavimas

Suaugusiųjų populiacija (įskaitant ir senyvus pacientus)

Nepakanka duomenų apie klofarabino saugumą ir veiksmingumą suaugusiems pacientams (žr. 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Vaikams ir paaugliams (≥ 1 metų)

Rekomenduojama dozė monoterapijai yra 52 mg/m² kūno paviršiaus ploto, skiriama infuzija į veną per 2 valandas kasdien 5 dienas iš eilės. Kūno paviršiaus plotas turi būti apskaičiuojamas naudojantis esamu paciento ūgiu ir svoriu prieš pradedant kiekvieną gydymo ciklą. Gydymo ciklai turi būti kartojami kas 2-6 savaites (nuo ankstesnio ciklo pradžios dienos) sekant normalios hemopoezės atsistatymą (t.y. $ANS \geq 0,75 \times 10^9/l$) ir organų funkcijos grįžimą į pradinį. Pacientams, kuriems yra ryškūs toksiškumo reiškiniai, dozė gali būti sumažinama 25 % (žr. žemiau). Nėra patyrimo gydant pacientus daugiau nei 3 gydymo ciklus (žr. 4.4 skyrių).

Dauguma pacientų, kuriems būna atsakas į gydymą klofarabinu, pasiekia gydymo atsaką po 1 arba 2 gydymo ciklų (žr. 5.1 skyrių). Dėl to pacientams, kuriems po 2 gydymo ciklų nepasireiškė hematologinis ir (arba) klinikinis pagerėjimas, gydantis gydytojas turi įvertinti tęstinio gydymo galimą naudą ir riziką (žr. 4.4 skyrių).

Vaikai, sveriantys < 20 kg

Infuzijos laikas turi būti > 2 valandos. Tai padės sumažinti nerimo ir dirglumo simptomus ir išvengti pernelyg didelės maksimalios klofarabino koncentracijos (žr. 5.2 skyrių).

Vaikai, < 1 metų amžiaus

Nėra duomenų apie klofarabino farmakokinetiką, saugumą arba veiksmingumą kūdikiams. Todėl saugios ir veiksmingos dozavimo rekomendacijos šiems pacientams (< 1 metų amžiaus) dar turi būti nustatytos.

Dozės sumažinimas pacientams, kuriems pasireiškė hematologinis toksiškumas

Jei ANS neatsistato per 6 savaites nuo gydymo ciklo pradžios, turėtų būti atliekama kaulų čiulpų aspiracija / biopsija, kad būtų nustatoma atspari gydymui ligos forma. Jei nėra akivaizdžios išliekančios leukemijos, rekomenduojama sumažinti kito ciklo dozę 25 % nuo ankstesnės dozės, kol ANS grįš iki $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Jei pacientams ANS $< 0,5 \times 10^9/l$ išlieka ilgiau nei 4 savaites nuo paskutinio ciklo pradžios, rekomenduojama kito ciklo dozę sumažinti 25 %.

Dozės sumažinimas pacientams, kuriems pasireiškė nehematologinis toksiškumas

Infekciniai reiškiniai.

Jei pacientui išsivysto kliniškai ryški infekcija, gydymas klofarabinu gali būti nutraukiamas, kol išnyks klinikiniai infekcijos požymiai. Tada gydymas gali būti atnaujinamas įprasta doze. Esant antros kliniškai ryškios infekcijos atvejui, gydymas klofarabinu turi būti sustabdomas, kol išnyks klinikiniai infekcijos požymiai, ir turi būti vėl tęsiamas dozę sumažinus 25 %.

Neinfekciniai reiškiniai

Jei pacientui pasireiškia vienas ar daugiau sunkių toksinių reiškinių (JAV Nacionalinio vėžio instituto (NVI) bendrų toksiškumo kriterijų (BTK) 3 laipsnio toksiškumo reiškiniai, neįskaitant pykinimo ir vėmimo), gydymas turi būti sustabdomas, kol toksinio poveikio reiškiniai išnyksta ir klinikiniai parametrai sugrįžta į pradinę būklę arba iki tol, kol simptomai nėra sunkūs ir tęsiamas gydymas klofarabinu galima naudoti yra didesnė už tęsiamą gydymo riziką. Rekomenduojama sumažinti klofarabino dozę 25 %.

Jei pacientui pasireiškė tie patys sunkaus toksiškumo simptomai antrą kartą, gydymas turi būti sustabdomas, kol simptomai išnyksta iki pradinių parametrų arba iki tol, kol jie nebėra sunkūs ir galima tęsiamas gydymas klofarabinu naudoti yra didesnė už tęsiamą gydymo riziką. Rekomenduojama sumažinti klofarabino dozę dar 25 %.

Pacientams, kuriems sunkūs toksiškumo reiškiniai pasireiškė trečią kartą, sunkūs toksiškumo reiškiniai neišnyko per 14 dienų (žr. aukščiau apie neįtrauktus simptomus) arba pasireiškė gyvybei pavojingas ar sukeliantis neįgalumą toksiškumas (JAV NVI BTK 4 laipsnio toksiškumas), gydymas klofarabinu turi būti nutrauktas (žr. 4.4 skyrių).

Ypatingos populiacijos

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Prieinamas ribotas kiekis duomenų rodo, kad klofarabinas gali kauptis pacientų, kurių kreatinino klirensas yra sumažėjęs, organizme (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių). Klofarabiną draudžiama vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų nepakankamumu (žr. 4.3 skyrių), ir jį turi atsargiai vartoti pacientai, sergantys lengvu bei vidutinio sunkumo inkstų nepakankamumu (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas nuo 30 iki < 60 ml/min.), vaisto dozė rekomenduojama sumažinti 50 % (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi

Nėra patirties gydant pacientus, kurių kepenų funkcija yra sutrikusi (bilirubino koncentracija serume > 1,5 karto didesnė negu viršutinė normos riba bei AST ir ALT aktyvumas serume > 5 kartus didesnis negu viršutinė normos riba), o kepenys yra galimas organas taikinyms toksiniam poveikiui. Dėl to klofarabiną draudžiama vartoti pacientams, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.3 skyrių), ir jis turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kuriems yra lengvas ar vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Ivozall skirtas leisti į veną. Rekomenduojama dozė turi būti skiriama infuzija į veną, nors vaistinis preparatas klinikinių tyrimų metu buvo skiriamas per centrinės venos kateterį.

Ivozall negalima maišyti arba skirti kartu per tą pačią intraveninę sistemą su kitais vaistiniais preparatais (žr. 6.2 skyrių). Vaistinio preparato filtravimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vartoti pacientams, sergantiems sunkiu inkstų funkcijos nepakankamumu arba turintiems sunkių kepenų funkcijos sutrikimų.

Žindymas (žr. 4.6 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Ivozall yra stipriai veikiantis antinavikinis vaistas, galintis sukelti reikšmingas hematologines ir nehematologines nepageidaujamas reakcijas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, gydomiems klofarabinu, reikia atidžiai stebėti šiuos parametrus:

- Bendras kraujo tyrimas ir trombocitų skaičius turi būti nustatomi reguliariais intervalais, dažniau pacientams, kuriems išsivystė citopenija.
- Inkstų ir kepenų funkciją prieš gydymą, aktyvaus gydymo metu ir po gydymo. Klofarabinas turi būti nedelsiant nutraukiamas, jei nustatomas ryškus kreatinino, kepenų fermentų ir (arba) bilirubino kiekio padidėjimas.
- Kvėpavimo sistemos būklė, kraujospūdis, skysčių balansas ir svoris gydymo metu ir iš karto po 5 dienų klofarabino vartojimo periodo.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Tikėtinas kaulų čiulpų veiklos slopinimas. Jis paprastai būna grįžtamas ir priklauso nuo dozės. Gydant klofarabinu, pacientams buvo stebėtas sunkus kaulų čiulpų veiklos slopinimas, įskaitant neutropeniją, anemiją ir trombocitopeniją. Buvo pranešta apie kraujavimą, įskaitant kraujavimą smegenyse, iš virškinamojo trakto ir plaučių, kurie gali būti mirtini. Daugelis šių atvejų buvo susiję su trombocitopenija (žr. 4.8 skyrių). Be to, gydymo pradžioje daugumai klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų leukemija pasireiškė hematologiniais sutrikimais. Dėl anksčiau buvusio šių pacientų imuniteto nusilpimo ir užsitęsusios neutropenijos, kuri gali atsirasti dėl gydymo klofarabinu, pacientams yra didesnė rizika susirgti sunkiomis oportunistinėmis infekcijomis, įskaitant sunkias sepsio formas, kurios gali baigtis mirtimi. Pacientus reikia stebėti, ar nėra infekcijos požymių ir simptomų, bei skubiai gydyti.

Gydymo klofarabinu metu pranešta apie enterokolito atvejus, įskaitant neutropeninį kolitą, aklosios žarnos uždegimą ir *C. difficile* kolitą. Jis dažniau pasireiškėdavo per 30 gydymo dienų ir skiriant chemoterapinį gydymą keliais vaistiniais preparatais vienu metu. Enterokolitas gali sukelti nekrozę, žarnos prakiurimą arba sepsio komplikacijas ir gali būti mirtinas (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi, ar neatsiras enterokolito požymių ir simptomų.

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Pranešta apie *Stevens-Johnson* sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejus, įskaitant pasibaigusius mirtimi (žr. 4.8 skyrių). Atsiradus eksfoliaciniam arba pūsliniam bėrimui arba jei įtariamas SJS ar TEN, reikia nustoti vartoti klofarabiną.

Gerybiniai, piktybiniai ir nepatikslingi navikai (tarp jų cistos ir polipai) ir imuninės sistemos sutrikimai. Klofarabino pavartojimas greitai sumažina periferinių leukemijos ląstelių skaičių. Pacientai, gydomi klofarabinu, turi būti įvertinami ir stebimi dėl naviko lizės sindromo ir citokinų išsiskyrimo požymių ir simptomų (pvz., tachipnėja, tachikardija, hipotenzija, plaučių edema), kurie gali išsivystyti į sisteminį uždegiminio atsako sindromą (SUAS), kapiliarų pralaidumo sindromą ir (arba) organų disfunkciją (žr. 4.8 skyrių).

- Jei yra tikėtinas šlapimo rūgšties koncentracijos padidėjimas kraujyje (tumoro lizė), reikia spręsti, ar nereikia profilaktiškai vartoti alopurinolio.
- Klofarabino vartojimo metu 5 paras pacientams reikia skirti skysčių į veną, kad sumažėtų tumoro lizės ir kitų reakcijų poveikis.
- Profilaktinis steroidų vartojimas (pvz., 100 mg/m² hidrokortizono 1–3 paromis) gali padėti išvengti SUAS ar kapiliarų pralaidumo simptomų.

Jei pacientui pasireiškia ankstyvi SUAS, kapiliarų pralaidumo sindromo požymiai ar simptomai arba gyvybinių organų disfunkcija, klofarabino vartojimą reikia nedelsiant nutraukti ir imtis tinkamų palaikomųjų priemonių. Taip pat gydymą klofarabinu reikia nutraukti, jei pacientui dėl kokių nors priežasčių per 5 gydymo dienas sumažėja kraujospūdis. Kai paciento būklė tampa stabili ir organų funkcija grįžta į pradinį lygį, galima spręsti dėl tolimesnio gydymo klofarabinu, dažniausiai mažesnėmis dozėmis.

Dauguma pacientų, kuriems būna atsakas į gydymą klofarabinu, pasiekia gydymo atsaką po 1 arba 2 gydymo ciklų (žr. 5.1 skyrių). Dėl to pacientams, kuriems po 2 gydymo ciklų nepasireiškė hematologinis ir (arba) klinikinis pagerėjimas, gydantis gydytojas turi įvertinti tęstinio gydymo galimą naudą ir riziką.

Širdies sutrikimai

Pacientai, sergantys širdies ligomis bei vartojantys vaistinius preparatus, kurie veikia kraujospūdį arba širdies funkciją, turi būti atidžiai stebimi gydymo klofarabinu metu (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Nėra klinikinių tyrimų patirties gydant vaikus, sergančius inkstų funkcijos nepakankamumu (klinikiniuose tyrimuose apibrėžta, kai kreatinino koncentracija serume ≥ 2 kartus didesnė negu viršutinė normos riba amžiui); klofarabinas yra daugiausia išskiriamas per inkstus. Farmakokinetiniai duomenys rodo, kad klofarabinas gali kauptis pacientų, kurių kreatinino klirensas yra sumažėjęs, organizme (žr. 5.2 skyrių). Todėl klofarabinas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, sergantiems lengvu ir vidutiniu sunkumu inkstų funkcijos nepakankamumu (kaip koreguoti dozę žr. 4.2 skyrių). Klofarabino saugumas pacientams, kuriems diagnozuotas sunkus inkstų nepakankamumas arba kuriems taikoma pakaitinė inkstų terapija, nenustatytas (žr. 4.3 skyrių). Reikia vengti kartu vartoti vaistinius preparatus, kurie gali būti toksiški inkstams, bei tuos, kurie yra pašalinami kanalėlių sekrecijos būdu, pvz., NSVNU, amfotericiną B, metotreksatą, aminozidus, organinius platinos vaistinius preparatus, foskarnetą, pentamidiną, ciklosporiną, takrolimą, aciklovirą ir valganciklovirą, ypač 5 dienų klofarabino vartojimo laikotarpiu; tinkamesni būtų tie vaistai, kurie nepasižymi žinomomis nefrotoksinėmis savybėmis (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius). Inkstų nepakankamumas arba ūminis inkstų nepakankamumas nustatyti kaip infekcijų, sepsio ir naviko lizės sindromo pasekmė (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl toksinio poveikio inkstams ir, jei reikia, klofarabino vartojimas turi būti nutrauktas.

Buvo pastebėta, kad nepageidaujamų reakcijų, ypač infekcijų, kaulų čiulpų slopinimo (neutropenijos) ir toksinio poveikio kepenims, dažnis ir sunkumas padidėja, kai kartu vartojamas klofarabinas. Atsižvelgiant į tai, pacientai turi būti atidžiai stebimi, kai vartojamas derinys su klofarabinu.

Klofarabiną vartojantiems pacientams gali pasireikšti vėmimas ir viduriavimas, todėl jiems reikia patarti, kokių tinkamų priemonių imtis, kad būtų išvengta dehidracijos. Pacientams reikia patarti kreiptis pagalbos į medikus, jei jiems pasireikštų svaigimo, alpimo priepuoliai arba sumažėtų išskiriamo šlapimo kiekis. Profilaktiškai reiktų skirti vėmimą slopinančių vaistinių preparatų.

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Nėra patirties gydant pacientus, kuriems kepenų funkcija yra pažeista (serumo bilirubinas $> 1,5$ karto didesnis negu viršutinė normos riba; AST ir ALT aktyvumas > 5 kartus didesnis negu viršutinės normos ribos) ir kepenys yra galimas organas taikinyms toksiniam poveikiui. Todėl klofarabinas turi būti atsargiai skiriamas pacientams, kurių kepenų funkcija yra pažeista lengvai arba vidutiniškai (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius). Jei įmanoma, reikia vengti kartu skirti vaistinius preparatus, kurie yra toksiški kepenims (žr. 4.5 ir 4.8 skyrius).

Jeigu pacientui atsiranda 4 laipsnio hematologinis toksiškumas, pasireiškiantis neutropenija ($ANS < 0,5 \times 10^9/l$), trunkančia ≥ 4 savaites, kito ciklo dozę reikia sumažinti 25 %.

Pacientams, kuriems sunkus nehematologinis toksiškumas (JAV NVI BTK 3 laipsnio toksiškumas) pasireiškė trečią kartą, sunkūs toksiškumo reiškiniai neišnyko per 14 dienų (išskyrus pykinimą ir vėmimą) arba pasireiškė gyvybei pavojingas ar sukeliantis neįgalumą nehematologinis toksiškumas (JAV NVI BTK 4 laipsnio toksiškumas), gydymas klofarabinu turi būti nutrauktas (žr. 4.2 skyrių).

Pacientams, kuriems anksčiau buvo atlikta hemopoetinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT), gali būti didesnė hepatotoksiškumo rizika dėl venų okliuzinės ligos (VOL), sukeltos gydymo klofarabinu (40 mg/m^2), kartu vartojant etopozidą (100 mg/m^2) ir ciklofosfamidą (440 mg/m^2). Vaistiniam preparatui patekus į rinką, po gydymo klofarabinu pasireiškę sunkios nepageidaujamos VOL hepatotoksinės reakcijos vaikams ir suaugusiesiems buvo susiję su mirtimi. Gydymo klofarabinu metu buvo pranešta apie hepatito ir kepenų nepakankamumo atvejus, įskaitant mirtimi pasibaigusius atvejus (žr. 4.8 skyrių).

Daugumai pacientų buvo skirtas paruošiamasis gydymas busulfanu, melfalanu ir (arba) ciklofosfamidu derinyje su viso kūno švitinimu. Apie sunkius hepatotoksiškumo reiškinius buvo pranešta 1/2 fazės sudėtiname klofarabino tyrime pediatriiniams pacientams, sergantiems recidyvine arba refrakterine leukemija.

Šiuo metu nepakanka duomenų apie klofarabino saugumą ir veiksmingumą, kai jis skiriamas daugiau nei 3 gydymo ciklus.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename Ivozall flakone yra 70,77 mg natrio. Tai atitinka 3,08 mmol (arba 70,77 mg) natrio, o tai atitinka 3,53 % PSO suaugusiesiems rekomenduojamos didžiausios 2 g natrio paros dozės; į tai turi būti atsižvelgiama, jei pacientui yra kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimų neatlikta. Dėl to nėra jokių žinomų kliniškai reikšmingų sąveikų su kitais vaistiniais preparatais arba laboratoriniais tyrimais.

Matavimai nerodo, kad klofarabinas būtų metabolizuojamas citochromo P450 (CYP) fermentų sistemos. Dėl to mažai tikėtina, kad jis sąveikaus su veikliosiomis medžiagomis, kurios slopina arba indukuoja citochromo P450 fermentus. Be to, mažai tikėtina, kad klofarabinas slopins bet kurį iš 5 didžiųjų CYP izoformų (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A4) arba indukuos 2 iš šių izoformų (1A2 ir

3A4), esant plazmos koncentracijoms po infuzijos į veną 52 mg/m²/parą doze. Dėl to mažai tikėtina, kad tai paveiks veikliųjų medžiagų, kurios yra žinomi šių fermentų substratai, metabolizmą.

Klofarabinas yra daugiausia išskiriamas per inkstus. Todėl reikia vengti kartu vartoti vaistinius preparatus, kurie gali būti toksiški inkstams, bei tuos, kurie yra pašalinami kanalėlių sekrecijos būdu, pvz., tokius kaip NSVNU, amfotericiną B, metotreksatą, aminosidus, organinius platinos vaistinius preparatus, foskarnetą, pentamidiną, ciklosporiną, takrolimą, aciklovirą ir valganciklovirą, ypač 5 dienų klofarabino vartojimo laikotarpiu (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

Kepenys yra galimas toksinio pakenkimo organas. Todėl, jei įmanoma, reikia vengti kartu vartoti vaistinius preparatus, kurie yra toksiški kepenims (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

Pacientai, vartojantys vaistinius preparatus, kurie veikia kraujospūdį arba širdies funkciją, gydymo klofarabinu metu turi būti atidžiai stebimi (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų bei moterų kontracepcija

Dėl genotoksinio klofarabino poveikio rizikos (žr. 5.3 skyrių) vaingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo klofarabinu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos.

Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir jiems reikia rekomenduoti neapvaisinti partnerės gydymo klofarabinu metu ir 3 mėnesius po gydymo pabaigos.

Nėštumas

Duomenų apie klofarabino vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai, įskaitant teratogeniškumą (žr. 5.3 skyrių). Klofarabinas, jį vartojant nėštumo metu, gali sukelti ryškius apsigimimus. Dėl to Ivozall nėštumo metu vartoti negalima, ypač pirmo trimestro metu, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus (t.y. tik tuomet, jei galima naudoti motinai yra didesnė už riziką vaisiui). Jei pacientė pastoja gydymo klofarabinu metu, ji turi būti informuota apie galimą pavojų vaisiui.

Žindymas

Nežinoma, ar klofarabinas arba jo metabolitai išsiskiria į moters pieną. Klofarabino išskyrimas į pieną nebuvo tirtas gyvūnams. Tačiau dėl galimų sunkių nepageidaujamų reakcijų žindomam kūdikiui žindymą prieš gydymą, gydymo metu ir po gydymo Ivozall reikia nutraukti (žr. 4.3 skyrių).

Vaisingumas

Pelėms, žiurkėms ir šunims buvo stebėtas nuo dozės priklausomas toksinis poveikis vyriškiems lytiniams organams bei toksinis poveikis moteriškiems lytiniams organams buvo stebėtas pelėms (žr. 5.3 skyrių). Kadangi gydymo klofarabinu poveikis žmogaus vaisingumui nėra žinomas, reikia tinkamai aptarti reprodukcijos planavimą su pacientais.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Klofarabino poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad jiems gali pasireikšti nepageidaujamas poveikis, toks kaip galvos svaigimas, apsvaigimas arba alpimo priepuoliai gydymo metu, bei įspėti nevairuoti bei nevaldyti mechanizmų tokiais aplinkybėmis.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Beveik visiems pacientams (98 %) pasireiškė bent vienas nepageidaujamas poveikis, kuris, tyrėjo manymu, buvo susijęs su klofarabinu. Dažniausiai minimas poveikis buvo pykinimas (61 % pacientų), vėmimas (59 %), febrili neutropenija (35 %), galvos skausmas (24 %), bėrimas (21 %), viduriavimas (20 %), niežulys (20 %), karščiavimas (19 %), delnų ir pėdų eritrodizesteizijos sindromas (15 %), nuovargis (14 %), nerimas (12 %), gleivinių uždegimas (11 %) ir paraudimas (11 %). Šešiasdešimt aštuoniems pacientams (59 %) pasireiškė mažiausiai vienas sunkus su klofarabinu susijęs nepageidaujamas poveikis. Vienas pacientas, vartojęs 52 mg/m² per parą klofarabino dozę, nutraukė gydymą, pasireiškus 4 laipsnio hiperbilirubinemijai, kaip manoma, susijusiai su klofarabinu. Trys pacientai mirė nuo nepageidaujamo poveikio, tyrėjo manymu, susijusio su gydymu klofarabinu: vienas pacientas mirė nuo ūminio kvėpavimo distreso sindromo, hepatoceliulinio pažeidimo ir kapiliarų pralaidumo sindromo; vienas pacientas – nuo (VAE) sepsio ir dauginio organų nepakankamumo; ir vienas pacientas – nuo sepsinio šoko ir dauginio organų nepakankamumo.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Pateikta informacija yra paremta klinikinių tyrimų duomenimis, kuriuose dalyvavo 115 pacientų (> 1 ir ≤21 metų amžiaus), sergančių ŪLL arba ūmine mieloleukemija (UML), gavę mažiausiai vieną rekomenduojamą 52 mg/m² per parą 5 kartus klofarabino dozę.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas pateikiamas tolesnėje lentelėje pagal organų sistemų klases ir pasireiškimo dažnį (labai dažni (≥ 1/10), dažni (nuo ≥ 1/100 iki < 1/10), nedažni (nuo ≥ 1/1 000 iki < 1/100), reti (nuo ≥ 1/10 000 iki < 1/1 000) ir labai reti (< 1/10 000)). Toliau esančioje lentelėje „dažnis nežinomas“ (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis) dažnio kategorijoje taip pat įrašytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos po vaisto patekimo į rinką. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

Pacientams, sergantiems pažengusiomis ŪLL arba UML stadijomis, dėl sudėtingos klinikinės būklės nepageidaujamo poveikio priežastingumą yra sunku įvertinti dėl esamos ligos simptomų įvairovės, jos progresavimo ir kartu vartojamų įvairių vaistinių preparatų.

Su klofarabinu susijusios nepageidaujamos reakcijos, kurių dažnis ≥ 1/1 000 (t. y. > 1/115 pacientų) nustatytas klinikinių tyrimų metu ir po vaisto patekimo rinkai	
Infekcijos ir infestacijos	<i>Dažni:</i> sepsinis šokas*, sepsis, bakteriemija, pneumonija, <i>herpes zoster</i> , <i>herpes simplex</i> , burnos kandidozė <i>Dažnis nežinomas:</i> <i>C. difficile</i> kolitas
Gerybiniai ir piktybiniai navikai (tarp jų cistos ir polipai)	<i>Dažni:</i> naviko lizės sindromas*
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> febrili neutropenija <i>Dažni:</i> neutropenija
Imuninės sistemos sutrikimai	<i>Dažni:</i> padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	<i>Dažni:</i> anoreksija, sumažėjęs apetitas, dehidracija <i>Dažnis nežinomas:</i> hiponatremija
Psichikos sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> nerimas <i>Dažni:</i> didelis sujaudinimas, neramumas, psichinės būsenos pakitimas
Nervų sistemos sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> galvos skausmas <i>Dažni:</i> mieguistumas, periferinė neuropatija, parestezija, svaigimas, tremoras
Ausų ir labirintų sutrikimai	<i>Dažni:</i> susilpnėjusi klausa
Širdies sutrikimai	<i>Dažni:</i> perikardo efuzija*, tachikardija*

Kraujagyslių sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> paraudimas* <i>Dažni:</i> hipotenzija*, kapiliarų pralaidumo sindromas, hematoma
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	<i>Dažni:</i> ūmaus kvėpavimo nepakankamumo sindromas, kraujavimas iš nosies, dispnėja, tachipnėja, kosulys
Virškinimo trakto sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> vėmimas, pykinimas, viduriavimas <i>Dažni:</i> kraujavimas iš burnos, dantenų kraujavimas, vėmimas krauju, pilvo skausmas, stomatitas, viršutinės pilvo dalies skausmas, proktalgija, burnos opos <i>Dažnis nežinomas:</i> amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimas serume dėl pankreatito, enterokolitas, neutropeninis kolitas, aklosios žarnos uždegimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	<i>Dažni:</i> hiperbilirubinemija, gelta, venų okliuzinė liga, alanininės (ALT)* ir asparagininės (AST)* aminotransferazių aktyvumo padidėjimas, kepenų nepakankamumas <i>Nedažni:</i> hepatitas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	<i>Labai dažni:</i> nuovargis, karščiavimas, gleivinių uždegimas <i>Dažni:</i> dauginis organų nepakankamumas, sisteminio uždegiminio atsako sindromas*, skausmas, šaltkrėtis, dirglumas, edema, periferinė edema, karščio jautimas, bloga savijauta
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	<i>Labai dažni:</i> delnų ir pėdų eritrodizestezijos sindromas, niežulys <i>Dažni:</i> makulopapulinis bėrimas, petechijos, eritema, niežintis bėrimas, odos eksfoliacija, išplitęs bėrimas, alopecija, odos hiperpigmentacija, išplitusi eritema, eritematozinis bėrimas, odos sausumas, padidėjęs prakaitavimas <i>Dažnis nežinomas:</i> Stevens-Johnson sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN)
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	<i>Dažni:</i> galūnių skausmas, mialgija, kaulų skausmas, krūtinės ląstos skausmas, artralgija, kaklo ir nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	<i>Dažni:</i> hematurija* inkstų nepakankamumas, ūminis inkstų nepakankamumas
Tyrimai	<i>Dažni:</i> sumažėjęs svoris
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	<i>Dažni:</i> kontūzija

* = žr. toliau

**Šioje lentelėje pateiktos visos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios bent du kartus (t. y. 2 ar daugiau reakcijos [1,7 %])

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Dažniausiai stebimi klofarabinu gydomų pacientų hematologinių laboratorinių rodiklių pakitimai buvo anemija (83,3 %; 95/114), leukopenija (87,7 %; 100/114), limfopenija (82,3 %; 93/113), neutropenija (63,7 %; 72/113) ir trombocitopenija (80,7 %; 92/114). Dauguma šių atvejų buvo ≥ 3 laipsnio.

Laikotarpiu po vaisto patekimo į rinką gauta pranešimų apie ilgalaikę citopeniją (trombocitopeniją, anemiją, neutropeniją ir leukopeniją) ir kaulų čiulpų nepakankamumą. Trombocitopenijos fone stebėta kraujavimo atvejų. Buvo pranešta apie kraujavimą, įskaitant kraujavimą smegenyse, iš virškinamojo trakto ir plaučių, kurie gali būti mirtini (žr. 4.4 skyrių).

Kraujagyslių sutrikimai

Šešiasdešimt keturiems pacientams iš 115 (55,7 %) pasireiškė mažiausiai viena kraujagyslių sutrikimus sukelianti nepageidaujama reakcija. Dvidešimt trims pacientams iš 115 pasireiškė kraujagyslių sutrikimas, kuris, manoma, buvo susijęs su klofarabinu, dažniausiai pasireiškė veido ir kaklo paraudimas (13 atvejų; nesunkūs) ir hipotenzija (5 atvejai; visi iš jų buvo sunkūs; žr. 4.4 skyrių). Tačiau dauguma iš šių hipotenzijos atvejų buvo nustatyti pacientams, sergantiems sunkiomis infekcijomis.

Širdies sutrikimai

Penkiasdešimčiai procentų pacientų pasireiškė mažiausiai viena širdies sutrikimus sukelianti nepageidaujama reakcija. Vienuolika atvejų iš 115 pacientų, manoma, buvo susiję su klofarabinu, nė vienas iš jų nebuvo sunkus ir dažniausiai pasireiškęs širdies sutrikimas buvo tachikardija (35 %) (žr. 4.4 skyrių); 6,1 % (7/115) pacientų tachikardijos atvejų buvo siejami su klofarabinu. Dauguma nepageidaujamo poveikio atvejų buvo nustatyti pirmųjų 2 ciklų metu.

Perikardo efuzija ir perikarditas buvo paminėti kaip 9 % (10/115) pacientų pasireiškusi nepageidaujama reakcija. Trys iš šių poveikių, manoma, buvo susiję su klofarabinu: perikardo efuzija (2 atvejai; 1 iš jų sunkus) ir perikarditas (1 atvejis; nesunkus). Daugumai pacientų (8/10) perikardo efuzija ir perikarditas buvo asimptominiai bei neturėjo arba turėjo labai mažą klinikinę reikšmę echokardiografinio įvertinimo metu. Tačiau perikardo efuzija buvo kliniškai reikšminga 2 pacientams su hemodinamikos sutrikimu.

Infekcijos ir infestacijos

48 % pacientų turėjo vieną ar daugiau jau esančių infekcijų prieš gydymą klofarabinu. Iš viso 83 % pacientų pasireiškė mažiausiai 1 infekcija pavartojus klofarabiną, įskaitant grybelines, virusines ir bakterines infekcijas (žr. 4.4 skyrių). Dvidešimt vienas (18,3 %) atvejis, buvo manoma, jog susijęs su klofarabinu, dėl kateterio atsiradusios infekcijos (1 atvejis), sepsio (2 atvejai) ir sepsinio šoko (2 atvejai; 1 pacientas mirė (žr. aukščiau)) buvo laikomi sunkiais.

Laikotarpiu po vaisto patekimo į rinką gauta pranešimų apie bakterines, grybelines ir virusines infekcijas, kurios gali būti mirtinos. Šios infekcijos gali sukelti sepsinį šoką, kvėpavimo, inkstų ir (arba) kelių organų nepakankamumą.

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai

Keturiasdešimt vienas pacientas iš 115 (37,5 %) pasireiškė mažiausiai viena inkstų ir šlapimo takų sutrikimus sukelianti nepageidaujama reakcija. Vaikams vyraujantis inkstų toksiškumo kriterijus buvo padidėjęs kreatinino kiekis. 3 arba 4 laipsnio kreatinino kiekio padidėjimas nustatytas 8 % pacientų. Nefrotoksiniai medicininiai preparatai, naviko lizė ir naviko lizė su hiperurikemija gali sukelti toksiinį poveikį inkstams (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Hematurija stebėta iš viso 13 % pacientų. Keturios 115 pacientų pasireiškusių nepageidaujamų inkstų reakcijų, manoma, buvo susijusios su klofarabinu, nė viena iš jų nebuvo sunki; hematurija (3 atvejai) ir ūminis inkstų nepakankamumas (1 atvejis) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai

Kepenys yra klofarabino toksinio poveikio galimas organas taikinyje ir 25,2 % pacientų patyrė mažiausiai vieną kepenų ir tulžies sistemos sutrikimus sukeliančią nepageidaujamą reakciją (žr. 4.3 ir 4.4 skyrių). Šeši atvejai buvo susiję su klofarabinu, iš jų ūminis cholecistitas (1 atvejis), cholelitiazė (1 atvejis), hepatoceliulinis pažeidimas (1 atvejis; pacientas mirė (žr. aukščiau)) ir hiperbilirubinemija (1 atvejis; pacientui nutrauktas gydymas (žr. aukščiau)) buvo sunkūs. Du pranešimai apie vaikus (1,7 %) apie venų okliuzinės ligos (VOL) pasireiškimą, manoma, buvo susiję su tiriamuoju preparatu.

Laikotarpiu po vaisto patekimo į rinką buvo pranešta apie mirtimi pasibaigusius vaikų ir suaugusių pacientų VOL atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Be to, 50/113 pacientų, vartojančių klofarabiną turėjo reikšmingą (JAV NVI BTK mažiausiai 3 laipsnio) ALT aktyvumo padidėjimą, 36/100 padidėjusį AST aktyvumą ir 15/114 padidėjusį

bilirubino kiekį. Dauguma ALT ir AST padidėjimo atvejų atsirado per 10 klofarabino vartojimo dienų ir vėl tapo ≤ 2 laipsnio per 15 dienų. Turimi stebėjimo duomenys rodo, kad dauguma bilirubino kiekio padidėjimo atvejų tapo ≤ 2 laipsnio per 10 dienų.

Sisteminio uždegiminio atsako sindromas (SUAS) arba kapiliarų pralaidumo sindromas

SUAS, kapiliarų pralaidumo sindromas (citokinų atpalaidavimo požymiai ir simptomai, pvz., tachipnėja, tachikardija, hipotenzija, plaučių edema) buvo nurodyti kaip 5 % (6/115) pediatriinių pacientų (5 ŪLL, 1 ŪML) pasireiškusi nepageidaujama reakcija (žr. 4.4 skyrių). Pranešta apie trylika naviko lizės sindromo, kapiliarų pralaidumo sindromo arba SUAS atvejų; SUAS (2 atvejai; abu buvo sunkūs), kapiliarų pralaidumo sindromas (4 atvejai; 3 iš jų buvo sunkūs ir susiję) ir naviko lizės sindromas (7 atvejai; 6 iš jų buvo susiję ir 3 iš jų buvo sunkūs).

Laikotarpiu po vaisto patekimo į rinką buvo pranešta apie mirtimi pasibaigusius kapiliarų pralaidumo sindromo atvejus (žr. 4.4 skyrių).

Virškinimo trakto sutrikimai

Gydymo klofarabinu metu pranešta apie enterokolito atvejus, įskaitant neutropeninį kolitą, aklosios žarnos uždegimą ir *C. difficile* kolitą. Enterokolitas gali sukelti nekrozę, žarnos prakiurimą arba sepsio komplikacijas ir gali būti mirtinas (žr. 4.4 skyrių).

Odos ir poodinio audinio sutrikimai

Gauta pranešimų apie klofarabiną vartojančių arba juo neseniai gydytų pacientų *Stevens-Johnson* sindromo (SJS) ir toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atvejus, įskaitant pasibaigusius mirtimi. Taip pat pranešta apie kitas eksfoliacines būkles.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Nebuvo pranešta apie perdozavimo atvejus. Tačiau galimi perdozavimo simptomai yra tokie: pykinimas, vėmimas, viduriavimas ir sunkus kaulų čiulpų slopinimas. Iki šiol didžiausia suvartota paros dozė žmogui yra 70 mg/m² 5 dienas iš eilės (2 vaikai, sergantys ŪLL). Toksinis poveikis, stebėtas šiems pacientams buvo vėmimas, hiperbilirubinemija, padidėję transaminazių kiekiai ir makulopapulinis bėrimas.

Gydymas

Nėra jokio specifinio antidoto. Yra rekomenduojama nedelsiant nutraukti gydymą, atidžiai stebėti ir imtis tinkamų pagalbinių priemonių.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antinavikiniai vaistai, antimetabolitai, purino analogai. ATC kodas: L01BB06

Veikimo mechanizmas

Klofarabinas yra purino nukleozidų antimetabolitas. Jo antinavikinis veikimas, manoma, yra dėl 3 mechanizmų:

- DNR polimerazės α slopinimo, dėl to nutrūksta DNR grandinės ilgėjimas ir (arba) DNR sintezė / reparacija.
- Ribonukleotidreduktazės slopinimo ir ląstelinio dezoksinukleotidtrifosfato (dNTP) sumažėjimo.
- Mitochondrijų membranų vientisumo sutrikimo su citochromu C ir kitų proapoptozinių faktorių atsipalaidavimu, dėl to vyksta programuota ląstelių mirtis net nesidalinančiuose limfocituose.

Klofarabinas pirmiausia turi difunduoti arba būti pernešamas į ląsteles taikinius, kur yra intraląstelinis kinazinių fosforilimas iki mono- arba difosfatų ir tada galutinai iki aktyvaus junginio klofarabino 5'-trifosfato. Klofarabinas turi didelį afinitetą vienam iš aktyvuojančių fosforilinančių fermentų, dezoksicitidinkinazei, šis afinitetas didesnis negu natūralaus substrato, dezoksicitidino.

Be to, klofarabinas turi didesnę rezistentiškumą ląsteliniam irimui, vykstantį dėl adenozindeaminazės, ir sumažėjusį jautrumą fosforolitiniam irimui, nei kitos jo klasės veikliosios medžiagos, tuo tarpu klofarabino trifosfato afinitetas DNR polimerazei α ir ribonukleotidreduktazei yra panašus arba didesnis nei dezoksiadenozintrifosfato.

Farmakodinaminis poveikis

In vitro tyrimai parodė, kad klofarabinas slopina ląstelių augimą ir yra citotoksinis įvairioms greitai proliferuojančių hematologinių ir solidinių navikų ląstelių kultūroms. Jis taip pat buvo aktyvus prieš nesidalinančius limfocitus ir makrofagus. Taip pat klofarabinas sulėtino naviko augimą ir, kai kuriais atvejais, sukėlė naviko regresiją įvairių žmogaus ir graužikų navikų ksenotransplantatams, implantuotiems pelėms.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Klinikinis veiksmingumas. Norint sistemiskai įvertinti atsaką, stebėtą pacientams, nemaskuota Nepriklausoma atsako peržiūros specialistų grupė (Independent Response Review Panel (IRRP)), remiantis Vaikų onkologijos grupės apibūdinimais, nustatė šias atsako kategorijas :

PR = Pilna remisija	Pacientai, kurie atitinka visus šiuos kriterijus: • Nėra cirkuliuojančių blastų arba ekstramedulinės ligos • M1 kaulų čiulpai ($\leq 5\%$ blastų) • Periferinio kraujo ląstelių skaičiaus atsistatymas (trombocitai $\geq 100 \times 10^9/l$ ir ANS $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
PRt = Pilna remisija, nesant bendro trombocitų skaičiaus atsistatymui	• Pacientai, atitinkantys visus PR kriterijus, išskyrus dėl trombocitų skaičiaus atsistatymo iki $> 100 \times 10^9/l$
DR = Dalinė remisija	Pacientai, kurie atitinka visus šiuos kriterijus: • Visiškas cirkuliuojančių blastų išnykimas • M2 kaulų čiulpai ($\geq 5\%$ ir $\leq 25\%$ blastų) ir normalių pirmtakinių ląstelių atsiradimas • M1 kaulų čiulpai, kurie netinka PR arba PRt
Bendras remisijos (BR) dažnis	• (Pacientų su PR skaičius + pacientų su PRt skaičius) $\div$ tinkamų pacientų, gavusių klofarabiną, skaičius

Klofarabino saugumas ir veiksmingumas buvo tiriamas I fazės, atviro, nelyginamojo, dozės didinimo tyrimo metu, kuriame dalyvavo 25 pediatriniai pacientai, sergantys recidyvine arba refrakterine leukemija (17 ŪLL; 8 ŪML), kuriems standartinė terapija buvo neveiksminga arba kuriems jokio kito gydymo nebuvo. Dozavimas pradėtas nuo 11,25, jį didinant iki 15, 30, 40, 52 ir 70 mg/m²/parą, skiriant infuziją į veną 5 dienas kas 2-6 savaites, priklausomai nuo toksinio poveikio ir atsako į gydymą. Devyni iš 17 ŪLL pacientų buvo gydyti 52 mg/m²/parą klofarabino doze. Iš 17 ŪLL pacientų 2 pasiekė pilną remisiją (12 % PR) ir 2 dalinę remisiją (12 % DR), esant skirtingoms dozėms. Šiame

tyrime nuo dozės priklausantis toksinis poveikis buvo hiperbilirubinemija, padidėję transaminazių kiekiai ir makulopapulinis bėrimas, pasireiškęs esant 70 mg/m²/parą dozei (2 ŪLL pacientai; žr. 4.9 skyrių).

Daugiacentris, II fazės, atviras, nelyginamasis klofarabino tyrimas buvo atliktas norint nustatyti bendrą remisijos (BR) dažnį prieš tai intensyviai gydytiems pacientams (≤ 21 metų amžiaus pradinės diagnozės nustatymo metu), sergantiems recidyvine arba refrakterine ŪLL, remiantis Prancūzijos-Amerikos-Didžiosios Britanijos klasifikacija. Maksimali toleruojama dozė, nustatyta I fazės tyrime, aprašytame aukščiau, 52 mg/m²/parą klofarabino buvo skiriama infuzija į veną 5 dienas iš eilės kas 2-6 savaites. Žemiau pateikta lentelė apibendrina pagrindinius šio tyrimo veiksmingumo rezultatus.

Pacientai, sergantys ŪLL, turėjo būti netinkami gydymui, turinčiam didesnę išgyjimo potencialą ir jiems turėjo būti nustatytas antras recidyvas ir (arba) gydymas jiems turėjo būti neveiksmingas, t.y. nepasiekta remisija po mažiausiai dviejų ankstesnių gydymo režimų. Prieš įtraukiant į tyrimą 58 iš 61 paciento (95 %) gavo 2-4 skirtingus įvairius gydymo režimus ir 18/61 (30 %) šių pacientų buvo atlikta mažiausiai 1 hematologinių kamieninių ląstelių transplantacija (HKLT) (*haematological stem cell transplant*, HSCT). Vidutinis gydytų pacientų amžius (37 vyriškos lyties, 24 moteriškos) buvo 12 metų.

Klofarabinas reikšmingai ir greitai sumažino periferinių leukeminių ląstelių skaičių 31 iš 33 pacientų (94 %), kurie pradinio momentu turėjo išmatuojamus absoliučius blastų kiekius. 12 pacientų, kurie pasiekė bendrą remisiją (PR + PRt), vidutinis išgyvenamumo laikas buvo 66,6 savaitės, nuo pradinės duomenų surinkimo datos. Atsakas buvo stebimas skirtingiems ŪLL imunofenotipams, įskaitant pre-B ląsteles ir T ląsteles. Nors transplantacijos dažnis nebuvo vertinamoji baigtis, 10/61 pacientų (16 %) po gydymo klofarabinu buvo paskirta atlikti HKLT (3 pasiekę PR, 2 po PRt, 3 po DR, 1 pacientas, kuriam pagal IRRP atsako į gydymą nebuvo, ir 1, kuris buvo IRRP neįvertinamas). Atsako trukmė pacientams, kuriems buvo atlikta HKLT, negali būti įvertinta.

Veiksmingumo rezultatai, gauti iš pagrindinio tyrimo pacientų (≤ 21 metų amžiaus pradinės diagnozės nustatymo metu) sergančių recidyvine ar refrakterine ŪLL po mažiausiai dviejų ankstesnių gydymo režimų				
Atsako kategorija	ITT* pacientai (n = 61)	Vidutinė remisijos trukmė (savaitės) (95 % PI)	Vidutinis laikas iki ligos progresavimo (savaitės)** (95 % PI)	Vidutinis bendras išgyvenamumas (savaitės) (95 % PI)
Bendra remisija (PR + PRt)	12 (20 %)	32,0 (9,7 – 47,9)	38,2 (15,4 – 56,1)	69,5 (58,6 – -)
PR	7 (12 %)	47,9 (6,1 – -)	56,1 (13,7 – -)	72,4 (66,6 – -)
PRt	5 (8 %)	28,6 (4,6 – 38,3)	37,0 (9,1 – 42)	53,7 (9,1 – -)
DR	6 (10 %)	11,0 (5,0 – -)	14,4 (7,0 – -)	33,0 (18,1 – -)
PR + PRt + DR	18 (30 %)	21,5 (7,6 – 47,9)	28,7 (13,7 – 56,1)	66,6 (42,0 – -)
Atsako nebuvimas	33 (54 %)	Duomenys netaikomi	4,0 (3,4 – 5,1)	7,6 (6,7 – 12,6)
Neįvertinama	10 (16 %)	Duomenys netaikomi		
Visi pacientai	61 (100 %)	Duomenys netaikomi	5,4 (4,0 – 6,1)	12,9 (7,9 – 18,1)
*ITT = angl. <i>intention to treat</i> (ketinti gydyti pacientai).				
**Į analizę neįtraukti gyvi, remisijos stadijoje esantys pacientai paskutinio kontrolinio apsilankymo metu.				

Individuali remisijos trukmė ir išgyvenamumo duomenys pacientams, pasiekusiems PR arba PRt

Geriausias atsakas	Trukmė iki BR (savaitės)	Remisijos trukmė (savaitės)	Bendras išgyvenamumas (savaitės)
Pacientai, kuriems neatlikta transplantacija			
PR	5,7	4,3	66,6
PR	14,3	6,1	58,6
PR	8,3	47,9	66,6
PRt	4,6	4,6	9,1
PR	3,3	58,6	72,4
PRt	3,7	11,7	53,7
Pacientai, kuriems atlikta transplantacija remisijos metu*			
PRt	8,4	11,6+	145,1+
PR	4,1	9,0+	111,9+
PRt	3,7	5,6+	42,0
PR	7,6	3,7+	96,3+
Pacientai, kuriems atlikta transplantacija po alternatyvaus gydymo arba recidyvo*			
PRt	4,0	35,4	113,3+**
PR	4,0	9,7	89,4***

* Remisijos trukmė transplantacijos metu

** Pacientams atlikta transplantacija po alternatyvaus gydymo

*** Pacientams atlikta transplantacija po recidyvo

Referencinis vaistinis preparatas, kurio sudėtyje yra klofarabino, registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie referencinį vaistinį preparatą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės visą naują informaciją apie šį vaistinį preparatą, jeigu jos bus, ir prireikus atnaujins šią PCS, atsižvelgdama į referencinio vaistinio preparato PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir pasiskirstymas

Klofarabino farmakokinetika buvo tiriama 40 recidyvine arba refrakterine ŪLL arba ŪML sergantiems pacientams, kurių amžius buvo 2-19 metų. Pacientai buvo įtraukti į vieną I fazės (n = 12) arba du II fazės (n = 14/n = 14) saugumo ir veiksmingumo tyrimus bei gavo kelias klofarabino dozes infuzija į veną (žr. 5.1 skyrių).

2-19 metų amžiaus pacientų, sergančių recidyvine arba refrakterine ŪLL arba ŪML, farmakokinetika po kelių klofarabino dozių, skirtų infuzija į veną, vartojimo		
Parametras	Apskaičiavimas, paremtas nesekcijine (non-compartmental) analize (n = 14 / n = 14)	Apskaičiavimas, paremtas kita analize
<i>Pasiskirstymas:</i>		
Pasiskirstymo tūris (pastovi koncentracija)	172 l/m ²	
Junginasis su plazmos baltymais		47,1 %
Serumo albuminai		27,0 %
<i>Eliminacija:</i>		
klofarabino β pusinės eliminacijos laikas	5,2 valandos	
Klofarabino trifosfato pusinės eliminacijos laikas		> 24 valandos
Sisteminis klirensas	28,8 l/val./m ²	
Inkstų klirensas	10,8 l/val./m ²	
Dozė šalinama su šlapimu	57 %	

Kelių kintamųjų analizė parodė, kad klofarabino farmakokinetika yra priklausoma nuo svorio ir nors buvo nustatyta, kad leukocitų kiekis turi poveikį klofarabino farmakokinetikai, tačiau to nepakanka, kad būtų galima pacientui individualiai nustatyti dozavimo režimą pagal leukocitų kiekį. 52 mg/m² klofarabino infuzija į veną veikia vienodai esant įvairiam svoriui. Tačiau C_{max} yra atvirkščiai proporcingas paciento svoriui ir dėl to mažiems vaikams C_{max} infuzijos pabaigoje būna didesnis, nei tipiniam 40 kg vaikui, skiriant tą pačią klofarabino dozę m². Dėl to vaikams, sveriantiems < 20 kg, infuzijos laikas turi būti ilgesnis (žr. 4.2 skyrių).

Biotransformacija ir eliminacija

Klofarabinas yra išskiriamas ir per inkstus, ir ne per inkstus. Po 24 valandų apie 60 % dozės yra išskiriama nepakitusi su šlapimu. Klofarabino klirensas yra žymiai didesnis nei glomerulų filtracijos greitis, o tai rodo, kad išskyrimo per inkstus mechanizmai yra filtracija ir tubulinė sekrecija. Tačiau, kadangi nenustatyta, kad klofarabinas yra metabolizuojamas citochromo P450 (CYP) fermentų sistemos, išskyrimas ne per inkstus šiuo metu išlieka nežinomas.

Akivaizdaus farmakokinetikos skirtumo tarp pacientų, sergančių ŪLL bei ŪML, bei tarp vyriškos ir moteriškos lyties pacientų, stebėta nebuvo.

Šioje populiacijoje nebuvo stebėta ryšio tarp klofarabino arba klofarabino trifosfato ekspozicijos ir veiksmingumo arba toksiškumo.

Ypatingos populiacijos:

Suaugę pacientai (> 21 ir < 65 metų)

Nepakanka duomenų apie klofarabino saugumą ir veiksmingumą suaugusiems pacientams. Tačiau klofarabino farmakokinetika suaugusiems, sergantiems recidyvine arba refrakterine ŪML po vienkartinės 40 mg/m² dozės infuzijos į veną suleistos per 1 valandą, buvo lyginama su aukščiau aprašytais pacientais, kurių amžius nuo 2 iki 19 metų, sergančiais recidyvine arba refrakterine ŪLL arba ŪML, po 52 mg/m² klofarabino infuzijos į veną suleistos per 2 valandas ir vartotos 5 paras iš eilės.

Senyviems pacientams (≥ 65 metų)

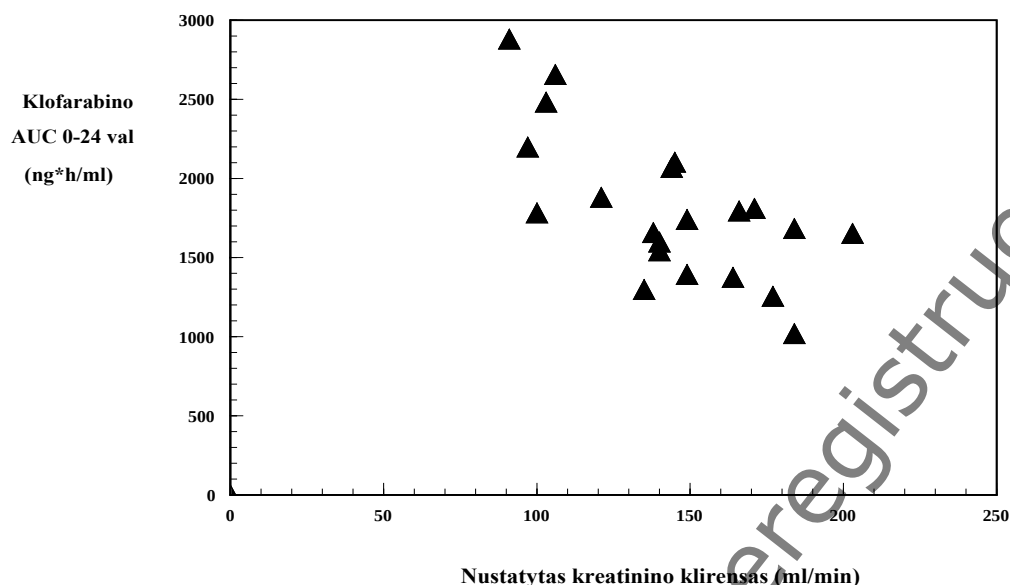
Nepakanka duomenų apie klofarabino saugumą ir veiksmingumą 65 metų ir vyresnio amžiaus pacientams.

Sutrikusi inkstų funkcija

Iki šiol nėra pakankamai duomenų apie klofarabino farmakokinetiką vaikams, kuriems kreatinino klirensas yra sumažėjęs. Tačiau šie duomenys rodo, kad klofarabinas gali kauptis tokių pacientų organizme (žr. žemiau esančių paveikslėlių).

Suaugusiųjų pacientų ir vaikų populiacijos farmakokinetiniai duomenys rodo, kad pacientams, kuriems yra stabilus vidutinio sunkumo inkstų sutrikimas (kreatinino klirensas nuo 30 iki < 60 ml/min.), vartojantiems 50 % sumažintas dozes, klofarabino ekspozicija yra panaši kaip ir pacientams, kurių inkstų funkcija yra normali ir kurie vartoja standartinę preparato dozę.

Klofarabino AUC_{0-24 val.} pradinis nustatytas kreatinino klirensas pacientams, kurių amžius 2 – 19 metai, sergantiems recidyvine ar refrakterine ŪLL arba ŪML (n = 11 / n = 12) po kelių klofarabino dozių infuzijos į veną (kreatinino klirensas nustatytas naudojantis Schwartz'o formule)



Sutrikusi kepenų funkcija

Nėra patirties gydant pacientus, kurių kepenų funkcija pažeista (serumo bilirubinas > 1,5 karto didesnis negu viršutinė normos riba; AST ir ALT > 5 kartus didesnis negu viršutinės normos ribos) ir kepenys yra galimas organas taikinyms toksiniam poveikiui (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologiniai klofarabino tyrimai su pelėmis, žiurkėmis ir šunimis parodė, kad greitai proliferuojantys audiniai buvo pirminiai organai taikiniai toksiškumui.

Poveikis širdžiai buvo stebėtas žiurkėms, dažniausiai kardiomiopatija, dėl kurios po pakartotinių gydymo ciklų išsivystė širdies nepakankamumo požymiai. Šio toksinio poveikio dažnis priklausė nuo klofarabino dozės ir gydymo trukmės. Jis buvo nustatytas esant koncentracijai (C_{max}) apytiksliai 7-13 kartų (po 3 ar daugiau gydymo ciklų) arba 16-35 kartų (po vieno ar daugiau gydymo ciklų) didesnei nei klinikinės koncentracijos. Minimalus poveikis, stebėtas esant mažoms dozėms, rodo, kad yra toksinio poveikio širdžiai riba ir nelinijinė plazmos farmakokinetika žiurkių organizme gali turėti įtakos stebėtiems poveikiams. Galimas pavojus žmogui nežinomas.

Glomerulonefropatija buvo nustatyta žiurkėms esant preparato ekspozicijai 3-5 kartus didesnei nei klinikinis AUC po 6 klofarabino gydymo ciklų. Ši patologija buvo apibūdinama kaip nedidelis glomerulų pamatinės membranos sustorėjimas su nedideliu kanalėlių pažeidimu ir nebuvo susijusi su biocheminiais pokyčiais serume.

Poveikis kepenims buvo stebėtas žiurkėms po ilgalaikio klofarabino vartojimo. Gali būti, kad tai atspindi kartu esančius degeneracinius ir regeneracinius pokyčius, atsiradusius dėl gydymo ciklų ir nesusijusius su kraujo biocheminių rodiklių pokyčiais. Poveikio kepenims histologiniai pokyčiai buvo nustatyti šunims po trumpalaikio didelių dozių vartojimo, tačiau kraujo biocheminių rodiklių pokyčių taip pat stebėta nebuvo.

Pelėms, žiurkėms ir šunims buvo nustatytas nuo dozės priklausomas toksinis poveikis patinų lytiniais organams. Šis poveikis buvo: abipusė spermatogeninio epitelio degeneracija su spermatozoidų susilaikymu ir intersticinių ląstelių atrofija žiurkėms, skiriant klofarabino didelėmis dozėmis

(150 mg/m²/parą) bei sėklidės prielipo ląstelių degeneracija ir spermatogeninio epitelio degeneracija šunims, skiriant klofarabino kliniškai reikšmingomis dozėmis ($\geq 7,5$ mg/m²/parą klofarabino).

Pavėluota kiaušidžių atrofija arba degeneracija ir gimdos gleivinės apoptozė buvo stebima pelių patelėms tik esant 225 mg/m²/parą klofarabino dozei.

Klofarabinas buvo teratogeninis žiurkėms ir triušiams. Poimplantacinio persileidimo dažnio padidėjimas, sumažėjęs vaisiaus svoris ir sumažėjęs vados dydis kartu su apsigimimų skaičiaus padidėjimu (didieji išoriniai, minkštojo audinio apsigimimai) ir griaučių sistemos pakitimai (įskaitant sulėtėjusią osifikaciją) buvo nustatyti žiurkėms, gavusioms dozes apytiksliai 2–3 kartus didesnes nei klinikinės (54 mg/m²/parą) ir triušiams, gavusiems 12 mg/m²/parą klofarabino. (Nėra ekspozicijos duomenų triušiams.) Manoma, kad toksinio poveikio slenkstinė dozė žiurkėms yra 6 mg/m²/parą, o triušiams 1,2 mg/m²/parą. Žiurkių patelėms toksinis poveikis nenustatytas esant 18 mg/m²/parą dozei ir daugiau nei 12 mg/m²/parą triušių patelėms. Vaisingumo tyrimų neatlikta.

Genotoksiškumo tyrimai parodė, kad klofarabinas nesukėlė mutacijų bakterijų atvirkštinio mutacijų testo metu, tačiau sukėlė klastogeninį poveikį neaktyvuotų chromosomų aberacijos teste su kininių žiurkėnų kiaušidžių (CHO) ląstelėmis ir *in vivo* žiurkės mikrobranduolių teste.

Kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Natrio chloridas
Injekcinis vanduo

6.2 Nesuderinamumas

Šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus išvardytus 6.6 skyriuje.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas
3 metai

Praskiedus

Įrodyta, kad kambario temperatūroje ir šaltai (2–8 °C temperatūroje) laikomas, praskiedus 9 mg/ml koncentracijos (0,9%) natrio chlorido tirpalu gautas 0,15–0,83 mg/ml koncentracijos vaistinis preparatas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka septynias paras.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistinis preparatas turi būti suvartotas iš karto. Jei vaistinis preparatas nesuvartojamas iš karto, už jo saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau 2 °C –8 °C temperatūroje jo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Negalima užšaldyti.

Vaistinio preparato laikymo sąlygos po praskiedimo nurodytos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas su pilkos spalvos chlorobutilo fluoropolimeru dengtu guminiu kamščiu, polipropileniniu nuplėšiamu dangteliu ir aliumininio gaubteliu.

Flakone yra 20 ml koncentrato infuziniam tirpalui. Flakonai supakuoti dėžutėje. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Specialios atsargumo priemonės vartojant vaistinį preparatą

Ivozall 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui prieš vartojimą reikia praskiesti. Jį reikia filtruoti per sterilų 0,2 mikrometro švirkštų filtrą (rekomenduojama naudoti polivinilideno fluorido (PVDF) švirkštų filtrą), tada praskiesti skaidriame PVC arba poliolefino (polipropileno) intraveninės infuzijos maišelyje su 9 mg/ml koncentracijos (0,9 %) natrio chlorido tirpalu, kad bendras vaistinio preparato tūris būtų toks, kaip nurodyta pavyzdžiuose toliau esančioje lentelėje. Tačiau galutinis praskiesto vaistinio preparato tūris gali skirtis priklausomai nuo paciento klinikinės būklės ir gydytojo sprendimo.

Siūlomas praskiedimo režimas, atsižvelgiant į rekomenduojamą 52 mg/m ² /parą klofarabino dozę		
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Koncentratas (ml)	Bendras tūris praskiedus
≤ 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
*Kiekviename koncentrato mililitre yra 1 mg klofarabino. Kiekviename 20 ml flakone yra 20 mg klofarabino. Todėl pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra ≤ 0,38 m ² , rekomenduojamai klofarabino paros dozei gauti reikės tik dalies vieno flakono turinio. Tačiau pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra > 0,38 m ² , rekomenduojamai klofarabino paros dozei gauti reikės 1–7 flakonų turinio.		

Praskiestas koncentratas turi būti skaidrus bespalvis tirpalas. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva.

Vaistinį preparatą laikant žemoje, t. y. žemesnėje nei 15 °C temperatūroje, jame gali susiformuoti kietosios dalelės, kurias galima vėl ištirpinti sušildžius flakoną iki kambario temperatūros ir sukamaisiais judesiais jį švelniai paplakus, kol visos matomos kietosios dalelės ištirps.

Ruošimo instrukcijos

Reikia laikytis tinkamo antinavikinių vaistinių preparatų ruošimo procedūrų. Su citotoksiškais vaistiniais preparatais reikia elgtis atsargiai.

Ruošiant Ivozall rekomenduojama dėvėti vienkartinės pirštines ir apsauginius drabužius. Jei vaistinio preparato patenka į akis, ant odos ar gleivinių, reikia nedelsiant jas gausiai plauti vandeniu. Ivozall negali ruošti nėščios moterys.

Atliekų tvarkymas

Ivozall skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

ORPHELIA Pharma

85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/19/1396/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2019 m. Lapkričio 14 d

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJU IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Vokietija

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo „Preparato charakteristikų santrauka“ 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Vaistinis preparatas neberegistruotas

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

Vaistinis preparatas neberegistruotas

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Ivozall 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui
Clofarabinum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Kiekviename 20 ml flakone yra 20 mg klofarabino.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: natrio chloridas ir injekcinis vanduo. Daugiau informacijos žr. pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Koncentratas infuziniam tirpalui
20 mg/20 ml

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BUDAS

Praskiedus leisti į veną.

Prieš vartojimą filtruoti ir praskiesti.
Vienkartinio vartojimo vaistas.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS SPECIALUS ĮSPĖJIMAS (JEI REIKIA)

Citotoksinis

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki:

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Negalima užšaldyti.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Nesuvartotą turinį reikia išmesti laikantis atitinkamų reikalavimų.

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Prancūzija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/19/1396/001
1 flakonas

13. SERIJOS NUMERIS

Serija:

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO TVARKA) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC:
SN:
NN:

Vaistinis preparatas neberegistruotas

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Ivozall 1 mg/ml sterilus koncentratas
Clofarabinum
Praskiedus leisti į veną

2. VARTOJIMO METODAS

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

20 mg/20 ml

6. KITA

ORPHELIA Pharma

Vaistinis preparāts neberegistrēots

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Ivozall 1 mg/ml koncentratas infuziniam tirpalui Klofarabinas (*clofarabinum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Ivozall ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Ivozall
3. Kaip vartoti Ivozall
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Ivozall
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Ivozall ir kam jis vartojamas

Ivozall sudėtyje yra veikliosios medžiagos klorafabino. Klofarabinas yra vienas iš vaistų, vadinamų priešvėžiniais vaistais, grupės. Jis veikia neleisdamas augti nenormalioms baltosioms kraujo ląstelėms ir jas sunaikina. Jis geriausiai veikia prieš ląsteles, kurios greitai dauginasi – tokias kaip vėžinės ląstelės.

Ivozall yra vartojamas gydyti vaikus (≥ 1 metų), paauglius ir jaunus suaugusiuosius iki 21 metų, sergančius ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), kuriems ankstesni gydymai buvo neveiksmingi arba tapo neveiksmingi. Ūminę limfoblastinę leukemiją sukelia sutrikęs tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių tipų augimas.

2. Kas žinotina prieš vartojant Ivozall

Ivozall vartoti negalima:

- **jeigu yra alergija** klofarabinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- **jeigu žindote** (žr. skyriuje „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ žemiau);
- **jeigu turite sunkių inkstų arba kepenų funkcijos sutrikimų.**

Pasakykite gydytojui, jei yra bet kuri iš šių būklių. Jei esate vaiko, kuris bus gydomas Ivozall, tėvai, **pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikui yra bet kuri iš šių būklių.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasakykite gydytojui, jei yra bet kuri iš šių būklių. Ivozall Jums gali būti netinkamas vaistas:

- **jeigu jums buvo sunkios reakcijos** vartojant šį vaistą anksčiau;
- **jeigu sergate inkstų liga**, arba dažnai sirgote;
- **jeigu sergate kepenų liga**, arba dažnai sirgote;
- **jeigu sergate širdies liga**, arba dažnai sirgote.

Nedelsdami pasakykite gydytojui arba Jus prižiūrinčiam asmeniui, jei Jums pasireiškė bet kuri iš šių būklių, nes Jums gali reikėti nutraukti gydymą:

- jeigu Jūs karščiujate ar pakilo temperatūra - kadangi klofarabinas sumažina kraujo ląstelių skaičių, gaminamų kaulų čiulpuose, dėl to Jums gali atsirasti infekcija;
- jei sutriko kvėpavimas, jis padažnėjo arba atsirado dusulys;
- jei pajutote širdies plakimo dažnio pakitimą;
- jei Jums svaigsta galva (svaigulys) arba alpstate – tai gali būti žemo kraujospūdžio simptomai;
- jei Jus pykina ar viduriuojate (laisvi viduriai);
- jei Jūsų šlapimas yra tamsesnis nei įprasta – labai svarbu gerti daug vandens, kad išvengtumėte dehidracijos;
- jeigu Jums atsiranda bėrimas su pūslėmis arba burnos opomis;
- jeigu Jūs praradote apetitą, Jus pykina (jaučiate blogumą), vemiate, viduriuojate, yra tamsios spalvos šlapimas ir šviesios spalvos išmatos, pilvo skausmas, gelta (odos ir akių pageltimas) arba jeigu jaučiate bendruosius negalavimus, tai gali būti kepenų uždegimo (hepatito) arba kepenų pažeidimo (kepenų nepakankamumo) požymiai;
- jeigu Jūs šlapinatės mažais kiekiais arba visai nesišlapinate, arba Jums pasireiškia mieguistumas, pykinimas, vėmimas, dusulys, apetito praradimas ir (arba) silpnumas (tai gali būti ūminio inkstų nepakankamumo arba inkstų nepakankamumo požymiai).

Jei esate vaiko, kuris bus gydomas Ivozall, tėvai, pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikui yra bet kuri iš šių būklių.

Gydymo Ivozall metu Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo ir kitus tyrimus ir stebės Jūsų sveikatos būklę. Šis vaistas veikia Jūsų kraują ir kitus organus.

Pasitarkite su gydytoju dėl kontracepcijos. Jauni vyrai ir moterys turi naudotis veiksminga kontracepcija gydymo metu ir po jo. Žr. skyrių „Nėštumas ir žindymo laikotarpis“ žemiau. Ivozall gali pakenkti tiek vyrų, tiek moterų lytinės sistemos organams. Pasiklauskite savo gydytojo, kad jis paaiškintų, ką turėtumėte daryti, kad apsaugotumėte save arba kad galėtumėte turėti vaikų.

Kiti vaistai ir Ivozall

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui:

- vaistų nuo širdies ligų (pvz., amiodarono, valsartano);
- bet kokių vaistų, kurie keičia kraujo spaudimą (pvz., kaptoprilio, propranololio);
- vaistų, kurie veikia kepenis (pvz., paracetamolio, diklofenako) arba inkstus (pvz., ibuprofeno, amfotericino B);
- bet kokių kitų vaistų, įskaitant įsigytų be recepto.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Klofarabino nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus neabejotinai būtinus atvejus.

Galinčios pastoti moterys: turite naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo klofarabinu metu ir 6 mėnesius po gydymo pabaigos. Klofarabinas gali pakenkti negimusiam kūdikiui, kai jį vartoja nėščia moteris. Jei esate nėščia arba pastojote gydymo klofarabinu metu, **nedelsiant kreipkitės medicininės pagalbos.**

Vyrai taip pat turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą ir jiems rekomenduoti neapvaisinti partnerės gydomo klofarabinu metu ir 3 mėnesius po gydymo pabaigos.

Jei žindote, prieš pradėdant gydymą turite nutraukti žindymą. Žindyti draudžiama gydymo metu ir dar 3 mėnesius pabaigus gydymą.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jei svaigsta galva, jaučiatės apsvaigęs ar alpstate, nevairuokite bei nevaldykite jokių įrankių ar mechanizmų.

Ivozall sudėtyje yra druskos

Kiekviename flakone yra 70,77 mg natrio (pagrindinės valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 3,53 % suaugusiems rekomenduojamos didžiausios natrio paros dozės. Būtina atsižvelgti, jei kontroliuojamas natrio kiekis maiste.

3. Kaip vartoti Ivozall

Jums gydymą Ivozall paskyrė kvalifikuotas gydytojas, turintis patirties gydant leukemiją.

Gydytojas nustatys Jums tinkamą dozę, priklausomai nuo Jūsų ūgio, svorio ir nuo to, kaip Jūs jaučiatės. Prieš vartojimą Ivozall bus atskiestas natrio chlorido tirpalu (druska ir vandeniu). Pasakykite gydytojui, jei reguliuojate natrio kiekį maiste, nes tai gali turėti įtakos, kaip bus vartojamas šis vaistas.

Gydytojas Jums skirs vartoti Ivozall vieną kartą per parą 5 dienas. Jis bus suleidžiamas infuzija per ilgą ploną vamzdelį, kuris patenka į veną (lašinę), arba per nedidelį medicinos prietaisą, įstatomą po oda („port-a-cath“), jei toks Jums (arba Jūsų vaikui) implantuotas. Infuzija bus sulašinama per 2 valandas. Jei Jūs (arba Jūsų vaikas) sveria mažiau nei 20 kg, infuzijos laikas gali būti ilgesnis.

Jūsų gydytojas stebės Jūsų sveikatą ir gali keisti dozę priklausomai nuo Jūsų atsako į gydymą. Labai svarbu gerti daug vandens, kad išvengtumėte dehidracijos.

Pavartojus per didelę Ivozall dozę

Jei manote, kad Jūs pavartojote per daug vaisto, nedelsiant pasakykite savo gydytojui.

Pamiršus pavartoti Ivozall

Jūsų gydytojas pasakys Jums, kada Jums bus suleistas vaistas. Jei manote, kad praleidote dozę, nedelsiant pasakykite tai gydytojui.

Jeigu kiltų bet kokių klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 pacientų):

- nerimas, galvos skausmas, karščiavimas, nuovargis;
- pykinimas ir vėmimas, viduriavimas (laisvi viduriai);
- veido ir kaklo paraudimas, niežėjimas ir odos uždegimas, gleivinių uždegimas, tokių kaip burnos ir kitų sričių;
- Jums gali dažniau nei įprasta pasireikšti infekcijos, kadangi Ivozall gali sumažinti tam tikrų kraujo ląstelių kiekį organizme;
- odos bėrimas, kuris gali būti niežintis, paraudęs, skausmingas ar odos lupimasis, įskaitant rankų delnus ir pėdų padus, arba maži rausvi ar violetiniai taškai po oda.

Dažnas (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 pacientų):

- kraujo infekcijos, plaučių uždegimas, juosiančioji pūslelinė, implanto infekcijos, burnos infekcijos, tokios kaip pienligė ir pūslelinė;
- kraujo biocheminių rodiklių pakitimai, baltųjų kraujo ląstelių pakitimai;
- alerginės reakcijos;
- troškulio jautumas ir tamsėnis nei įprasta šlapimas bei mažesnis jo kiekis, sumažėjęs apetitas arba jo nebuvimas, svorio netekimas;
- sujaudinimas, dirglumas ar neramumas;
- tirpimo ir silpnumo jautumas rankose ir kojose, odos tirpimas, mieguistumas, svaigimas, drebulys;
- klausos sutrikimai;
- skysčių kaupimasis aplink širdį, greitas širdies plakimas;

- žemas kraujospūdis, gumbelių atsiradimas po sumušimo;
- smulkių kraujagyslių pralaidumo padidėjimas, dažnas kvėpavimas, kraujavimas iš nosies, kvėpavimo sutrikimai, dusulys, kosulys;
- vėmimas krauju, pilvo skausmas, išeinamosios angos skausmas;
- vidinis kraujavimas galvoje, kraujavimas skrandyje, žarnyne ar plaučiuose, kraujavimas iš burnos arba dantenų, burnos opos, burnos gleivinės uždegimas;
- odos ir akių pageltimas (vadinama gelta) arba kiti kepenų sutrikimai;
- kraujosruvų susidarymas, plaukų slinkimas, odos spalvos pakitimas, padidėjęs prakaitavimas, sausa oda ir kitos odos problemos;
- krūtinės ląstos arba kaulų, kaklo, nugaros skausmas, galūnių, raumenų ar sąnarių skausmas;
- kraujas šlapime;
- organų funkcijos sutrikimas, skausmas, padidėjęs raumenų įsitempimas, vandens susilaikymas ir kūno dalių tinimas, įskaitant rankas ir kojas, psichinės būsenos pakitimas, karščio, šalčio jutimas, sutrikusi savijauta;
- klofarabinas gali paveikti tam tikrų medžiagų kiekį kraujyje. Jūsų gydytojas Jums reguliariai atliks kraujo tyrimus, patikrindamas, ar jūsų organizmas tinkamai funkcionuoja;
- kepenų pažeidimas (kepenų nepakankamumas);
- mažas šlapimo kiekis arba šlapimo nebuvimas, mieguistumas, pykinimas, vėmimas, dusulys, apetito netekimas ir (arba) silpnumas (tai gali būti ūminio inkstų nepakankamumo arba inkstų nepakankamumo požymiai).

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- kepenų uždegimas (hepatitas).

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Ivozall

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės po „EXP“ ir dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Negalima užšaldyti.

Įrodyta, kad kambario temperatūroje ir šaltai (2 °C –8 °C temperatūroje) laikomas, praskiedus 9 mg/ml koncentracijos (0,9%) natrio chlorido tirpalu gautas 0,15–0,83 mg/ml koncentracijos vaistas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka septynias paras.

Mikrobiologiniu požiūriu, vaistas turi būti suvartotas iš karto. Jei vaistas nesuvartojamas iš karto, už jo saugojimo laiką ir sąlygas atsako vartotojas, tačiau 2–8 °C temperatūroje jo negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Ivozall sudėtis

Veiklioji medžiaga yra klofarabinas. Kiekviename mililitre yra 1 mg klofarabino. Kiekviename 20 ml flakone yra 20 mg klofarabino.

Pagalbinės medžiagos yra natrio chloridas ir injekcinis vanduo. Žr. 2 skyrių „Ivozall sudėtyje yra natrio“.

Ivozall išvaizda ir kiekis pakuotėje

Ivozall yra koncentratas infuziniam tirpalui. Tai yra skaidrus bespalvis tirpalas, kuris prieš vartojimą turi būti paruoštas ir praskiestas. Jis tiekiamas 20 ml stikliniuose flakonuose. Flakone yra 20 mg klofarabino. Flakonai supakuoti dėžutėje. Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Prancūzija

Gamintojas

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Vokietija

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

España

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

France

ORPHELIA Pharma
Tél: + 33 1 42 77 08 18

Hrvatska

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ireland

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ísland

ORPHELIA Pharma
Sími: + 33 1 42 77 08 18

Italia

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Κύπρος

ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Latvija

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Österreich

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Polska

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

Portugal

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

România

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenija

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenská republika

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Suomi/Finland

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

Sverige

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

United Kingdom (Northern Ireland)

ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Ivozall sudėtyje yra tokios pačios veikliosios medžiagos ir jis veikia tokiu pačiu būdu kaip referencinis vaistas, kuris jau registruotas ES. Ivozall referencinis vaistas registruotas išimtinėmis sąlygomis. Tai reiškia, kad dėl ligos retumo gauti visos informacijos apie šį referencinį vaistą nebuvo įmanoma. Europos vaistų agentūra kasmet peržiūrės naują informaciją apie referencinį vaistą ir prireikus į Ivozall informacinius dokumentus, tokius kaip šis lapelis, taip pat įtrauks ir atnaujintą referencinio vaisto informaciją.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Specialios atsargumo priemonės vartojant vaistinį preparatą

Ivozall 1 mg/ml koncentratą infuziniam tirpalui prieš vartojimą reikia praskiesti. Jį reikia filtruoti per sterilų 0,2 mikrometro švirkštų filtrą (rekomenduojama naudoti polivinilideno fluorida (PVDF) švirkštų filtrą), tada praskiesti 9 mg/ml koncentracijos (0,9 %) natrio chlorido intraveninės infuzijos tirpalu, kad bendras vaistinio preparato tūris būtų toks, kaip nurodyta pavyzdžiuose toliau pateiktoje lentelėje. Tačiau galutinis praskiesto vaistinio preparato tūris gali skirtis priklausomai nuo paciento klinikinės būklės ir gydytojo sprendimo. (Jei neįmanoma naudoti 0,2 mikrometrų švirkšto filtro, koncentratą reikia filtruoti per 5 mikrometrų filtrą, praskiesti ir tuomet suleisti per 0,22 mikrometrų sistemoje esantį filtrą.)

Siūlomas praskiedimo režimas, atsižvelgiant į rekomenduojamą 52 mg/m ² /parą klofarabino dozę		
Kūno paviršiaus plotas (m ²)	Koncentratas (ml)	Bendras tūris praskiedus
≤ 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
*Kiekviename koncentrato mililitre yra 1 mg klofarabino. Kiekviename 20 ml flakone yra 20 mg klofarabino. Todėl pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra ≤ 0,38 m ² , rekomenduojamai klofarabino paros dozei gauti reikės tik dalies vieno flakono turinio. Tačiau pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas yra > 0,38 m ² , rekomenduojamai klofarabino paros dozei gauti reikės 1–7 flakonų turinio.		

Praskiestas koncentratas turi būti skaidrus bespalvis tirpalas. Prieš vartojimą reikia apžiūrėti, ar tirpale nėra kietųjų dalelių ir ar nepakitusi jo spalva.

Praskiestas koncentratas chemiškai ir fiziškai stabilus išlieka septynias paras, laikant kambario temperatūroje ir šaltai (2-8 °C temperatūroje), praskiedus 9 mg/ml koncentracijos (0,9 %) natrio chlorido tirpalu iki 0,15-0,83 mg/ml koncentracijos.

Mikrobiologiniu požiūriu, atidarius, jis turi būti sunaudojamas iš karto. Jei nesunaudojamas iš karto, už saugojimo laiką ir sąlygas prieš naudojimą atsako vartotojas, tačiau negalima laikyti ilgiau kaip 24 valandas esant 2 °C - 8 °C temperatūrai, nebent praskiedimas buvo atliekamas kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Negalima užšaldyti.

Vaistinį preparatą laikant žemoje, t. y. žemesnėje nei 15 °C temperatūroje, jame gali susiformuoti kietosios dalelės, kurias galima vėl ištirpinti sušildžius flakoną iki kambario temperatūros ir sukamaisiais judesiais jį švelniai paplakus, kol visos matomos kietosios dalelės ištirps.

Ruošimo instrukcijos

Reikia laikytis tinkamo antinavikinių vaistinių preparatų ruošimo procedūrų. Su citotoksiškais vaistiniais preparatais reikia elgtis atsargiai.

Ruošiant klofarabiną rekomenduojama dėvėti vienkartinės pirštines ir apsauginius drabužius. Jei preparato patenka į akis, ant odos ar gleivinių, reikia nedelsiant jas gausiai plauti vandeniu. Ivozall negali ruošti nėščios moterys.

Atliekų tvarkymas

Ivozall skirtas tik vienkartiniam vartojimui. Nesuvertotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.