

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evoltra 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml koncentrāta satur 1 mg klofarabīna (*Clofarabinum*).

Katrs 20 ml flakons satur 20 mg klofarabīna.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 20 ml flakons satur 180 mg nātrija hlorīda, kas ir līdzvērtīgi 3,6 mg nātrija vienā ml (0,2 mmol).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai.

Dzidrs, gandrīz bezkrāsains šķīdums ar pH ir diapazonā no 4,5 līdz 7,5 un osmolaritāti no 270 līdz 310 mOsm/l.

4. Klīniskā informācija

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Akūtas limfoleikozes (ALL) ārstēšana pediatriem pacientiem, kuriem ir recidīvs vai rezistence pēc vismaz divām iepriekšējām ārstēšanas shēmām un, ja nav pieejama cita ārstēšanas iespēja, kas varētu sniegt ilgstošu remisiju. Drošums un efektivitāte ir novērtēta pētījumos pacientiem, kuru vecums diagnozes noteikšanas brīdī bija ≤ 21 gads (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāuzsāk un jāuzrauga ārstam ar pieredzi akūtas leikozes pacientu ārstēšanā.

Devas

Pieaugušo populācija (ieskaitot gados vecākus pacientus)

Pašreiz dati nav pietiekami, lai pierādītu klofarabīna drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatrikālā populācija

Bērni un pusaudži (≥ 1 gadu veci)

Ieteicamā deva monoterapijā ir 52 mg/m^2 ķermeņa virsmas laukuma, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 2 stundu laikā reizi dienā 5 dienas pēc kārtas. Ķermeņa virsmas laukums jāaprēķina, izmantojot pacienta faktisko augumu un ķermeņa masu pirms katra cikla uzsākšanas. Ārstēšanas cikli jāatkārto ik pēc 2 - 6 nedēļām (no iepriekšējā kursa uzsākšanas dienas) pēc normālas hemopoēzes atjaunošanās (t.i., absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) un orgānu funkciju atgriešanās sākotnējā stāvoklī. Pacientiem, kuriem novēro smagas toksiskas parādības (skatīt turpmāk), var būt

nepieciešama devas samazināšana par 25%. Pašreiz ir ierobežota pieredze par pacientiem, kuri saņem vairāk nekā 3 ārstēšanas ciklus (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Lielākā daļa pacientu, kuriem ir atbildes reakcija uz ārstēšanu ar klofarabīnu, sasniedz remisiju pēc 1 vai 2 ārstēšanas cikliem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ iespējamie ieguvumi un riski, kas saistīti ar terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem nav hematoloģiskas un/vai klīniskas uzlabošanās pēc 2 ārstēšanas cikliem, ir jāizvērtē ārstējošajam ārstam (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Bērni ar ķermeņa masu < 20 kg

Jāapsver infūzijas laiks > 2 stundām, lai palīdzētu mazināt satraukuma un nervozitātes simptomus, kā arī, lai izvairītos no pārāk augstām maksimālām klofarabīna koncentrācijām (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Bērni, < 1 gadu veci

Datu par klofarabīna farmakokinētiku, drošumu un efektivitāti zīdaiņiem nav. Tādēļ ieteikumi drošai un efektīvai devai šiem < 1 gadu veciem pacientiem nav vēl apstiprināti.

Devas samazināšana pacientiem, kuriem novēro hematoloģisko toksicitāti

Ja absolūtais neitrofilo leukocītu skaits (ANC - *Absolute neutrophil count*) neatjaunojas 6 nedēļu laikā no terapijas cikla uzsākšanas, jāveic kaulu smadzeņu aspirācija/biopsija, lai noteiktu iespējamu refraktāru slimību. Ja nav pierādījumu par leikozes aktivitāti, ir ieteicams samazināt nākamā cikla devu par 25% no iepriekšējās devas pēc ANC atjaunošanās $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Ja pacientam ilgāk par 4 nedēļām kopš pēdējā cikla uzsākšanas novēro ANC $< 0,5 \times 10^9/l$, ir ieteicams nākamā kursa devu samazināt par 25%.

Devas samazināšana pacientiem, kuriem novēro nehematoloģisko toksicitāti

Infekcijas

Ja pacientam attīstās klīniski nozīmīga infekcija, ārstēšanu ar klofarabīnu var pārtraukt līdz laikam, kad infekcijas gaita tiek klīniski kontrolēta. Šādā gadījumā ārstēšanu var atsākt ar pilnu devu. Otrās klīniski nozīmīgas infekcijas gadījumā ārstēšana ar klofarabīnu jāpārtrauc līdz laikam, kad infekcijas gaita tiek kontrolēta, un ārstēšanu var atsākt, samazinot devu par 25%.

Cita veida toksicitāte

Ja pacientam novēro vienu vai vairākas smagas toksicitātes (ASV Nacionālā vēža institūta vispārējo toksicitātes kritēriju (*US National Cancer Institute (NCI) Common Toxicity Criteria (CTC)*) 3. pakāpes toksicitātes, izņemot sliktu dūšu un vemšanu), ārstēšana jāatliek, kamēr toksicitātes samazinās līdz sākuma stāvokļa rādītājiem vai līdz līmenim, kad tās nav smagas, un iespējamie ieguvumi no klofarabīna terapijas turpināšanas pārsniedz šādas terapijas turpināšanas riskus. Pēc tam ieteicams ievadīt klofarabīnu, samazinot devu par 25%.

Ja pacientam novēro to pašu smago toksicitāti otru reizi, ārstēšana jāatliek, kamēr toksicitāte samazinās līdz sākuma stāvokļa rādītājiem vai līdz līmenim, kad tā nav smaga, un iespējamie ieguvumi no klofarabīna terapijas turpināšanas pārsniedz šādas terapijas turpināšanas riskus. Pēc tam ieteicams ievadīt klofarabīnu, samazinot devu papildus par 25%.

Jebkuram pacientam, kuram novēro smagu toksicitāti trešo reizi, smagu toksicitāti, kas neizzūd 14 dienu laikā (izņēmumus skatīt iepriekš) vai dzīvībai bīstamu, vai invaliditāti izraisošu toksicitāti (*US NCI CTC* 4. pakāpes toksicitāti), ārstēšana ar klofarabīnu jāpārtrauc (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Īpašas pacientu grupas

Nieru darbības traucējumi

Pieejamie ierobežotie dati norāda, ka klofarabīns var uzkrāties to pacientu organismā, kuriem ir samazināts kreatinīna klīrenss (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagu nieru mazspēju klofarabīns ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu), un tas piesardzīgi jālieto pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30–60 ml/min) ir jāsamazina deva par 50% (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Pieredzes par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (bilirubīns serumā > 1,5 x NAR kopā ar AsAT un AlAT līmeni > 5 x NAR) nav, un aknas ir potenciāls toksicitātes mērķorgāns. Tādēļ pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem klofarabīns ir kontrindicēts (skatīt 4.3. apakšpunktu), un tas ir piesardzīgi jālieto pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ievadīšanas veids

Ieteicamā deva jāievada intravenozas infūzijas veidā, lai gan klīniskajos pētījumos zāles ievadīja, izmantojot centrālo venozo katetru. Evoltra nedrīkst sajaukt vai vienlaicīgi ievadīt ar citām zālēm, izmantojot to pašu intravenozo sistēmu (skatīt 6.2. apakšpunktu). Instrukcijas par zāļu filtrēšanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Lietošana pacientiem ar smagu nieru mazspēju vai smagiem aknu darbības traucējumiem.

Bērna barošana ar krūti (skatīt 4.6. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Evoltra ir spēcīgs pretvēža līdzeklis ar iespējamām būtiskām hematoloģiskām un nehematoloģiskām blakusparādībām (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem, kurus ārstē ar klofarabīnu, rūpīgi jākontrolē šādi rādītāji:

- pilnas asins ainas un trombocītu skaita analīze jāveic regulāri, biežāk pacientiem, kuriem attīstās citopēnijas;
- nieru un aknu darbības pārbaude pirms ārstēšanas, aktīvas ārstēšanas laikā un pēc tās. Klofarabīna ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc, ja novēro būtisku kreatinīna, aknu enzīmu un/vai bilirubīna paaugstināšanos;
- elpošanas sistēmas stāvoklis, asinsspiediens, šķidruma līdzsvars un ķermeņa masa ārstēšanas laikā un tūlīt pēc klofarabīna 5 dienu ievadīšanas perioda.

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Sagaidāms kaulu smadzeņu nomākums. Parasti tas ir atgriezenisks un ir atkarīgs no devas. Pacientiem, kas ārstēti ar klofarabīnu, novērots smags kaulu smadzeņu nomākums, tai skaitā neitropēnija, anēmija un trombocitopēnija. Ziņots par asiņošanu, ieskaitot galvas smadzeņu, kuņģa-zarnu trakta un plaušu asiņošanu, kas var būt letāla. Lielākā daļa gadījumu bija saistīti ar trombocitopēniju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Turklāt vairumam pacientu, uzsākot ārstēšanu klīniskajos pētījumos, kā leikozes izpausme bija asinsrades sistēmas traucējumi. Tā kā šiem pacientiem pirms ārstēšanas novēro imūnās sistēmas traucējumus un klofarabīna terapija var radīt ilgstošu neitropēniju, pacientiem ir paaugstināts smagu oportūnistisko infekciju, tai skaitā smaga sepses ar potenciāli letālu iznākumu, risks. Pacienti jānovēro, vai viņiem neparādās infekcijas pazīmes un simptomi un nekavējoties jāārstē.

Klofarabīna terapijas laikā ir ziņots par enterokolīta, tai skaitā neitropēniska kolīta, aklās zarnas iekaisuma (tiflīta) un *C. difficile* kolīta, attīstību. Biežāk to novēroja 30 ārstēšanas dienu laikā un lietojot kombinētu ķīmijterapiju. Enterokolīts var izraisīt tādas komplikācijas kā nekroze, perforācija

vai sepse, un var būt saistīts ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jānovēro, vai pacientiem neparādās enterokolīta pazīmes vai simptomi.

Ādas un zemādas audu bojājumi

Ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermas nekrolīzi (TEN), ieskaitot letālus iznākumus (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klofarabīna lietošana ir jāpārtrauc, ja parādās izsitumi ar ādas lobīšanos vai čūlgām vai rodas aizdomas par SJS vai TEN.

Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus) un imūnās sistēmas traucējumi

Klofarabīna ievadīšana strauji samazina leikozes šūnu skaitu perifērajās asinīs. Pacienti, kurus ārstē ar klofarabīnu, rūpīgi jāizmeklē un jānovēro, vai neveidojās audzēja sabrukšanas sindroma un citokīnu atbrīvošanās pazīmes un simptomi (piem., tahipnoja, tahikardija, hipotensija, plaušu tūska), kas var pāriet sistēmiskā iekaisuma reakcijas sindromā (SIRS), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromā un/vai orgānu disfunkcijā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

- Jāapsver profilaktiska allopurinola lietošana, ja sagaidāma hiperurikēmija (audzēja sabrukšana).
- Klofarabīna lietošanas laikā 5 dienas pacientiem ir jāsaņem šķidrums intravenozi, lai mazinātu audzēja sabrukšanas ietekmi un citas blakusparādības.
- Profilaktiska kortikosteroīdu lietošana (piem., 100 mg/m² hidrokortizona no 1. līdz 3. dienai) var pasargāt no SIRS vai kapilāru pastiprinātas caurlaidības pazīmju un simptomu rašanās.

Klofarabīna ievadīšana nekavējoties jāpārtrauc, ja pacientam novēro agrīnas SIRS, kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma pazīmes vai simptomus, vai būtisku orgānu disfunkciju un jāuzsāk atbilstoša balstterapija. Turklāt klofarabīna terapija jāpārtrauc, ja pacientam jebkādu iemeslu dēļ 5 terapijas dienu laikā attīstās hipotensija. Ārstēšanas ar klofarabīnu turpināšanu, parasti mazākā devā, var apsvērt, ja pacienta stāvoklis ir stabilizējies un orgānu funkcijas ir atgriezušās sākotnējā stāvoklī.

Lielākā daļa pacientu, kuriem bija atbildes reakcija uz ārstēšanu ar klofarabīnu, sasniedza remisiju pēc 1 vai 2 ārstēšanas cikliem (skatīt 5.1. apakšpunktu). Tādēļ iespējamie ieguvumi un riski, kas saistīti ar terapijas turpināšanu pacientiem, kuriem nebija hematoloģiskas un/vai klīniskas uzlabošanās pēc 2 ārstēšanas cikliem, ir jāizvērtē ārstējošajam ārstam.

Sirds funkcijas traucējumi

Pacienti ar sirds slimību un tie, kuri lieto zāles, kas ietekmē asinsspiedienu vai sirds funkcijas, ārstēšanas laikā ar klofarabīnu rūpīgi jānovēro (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Klīnisko pētījumu pieredzes par lietošanu pediatriiskajiem pacientiem ar nieru mazspēju (klīniskajos pētījumos definēta kā seruma kreatinīns ≥ 2 x virs vecuma normas augšējās robežas) nav, un klofarabīns galvenokārt tiek izdalīts caur nierēm. Farmakokinētiskie dati liecina, ka līdz ar samazinātu kreatinīna klīrensu klofarabīns var uzkrāties pacienta organismā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Tādēļ, lietojot klofarabīnu pacientiem ar vieglu vai vidēji smagu nieru mazspēju, jāievēro piesardzība (par devas pielāgošanu skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacientiem ar smagu nieru mazspēju vai pacientiem, kuri saņem nieru aizstājterapiju, klofarabīna drošuma profils nav noteikts (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāizvairās no vienlaicīgas tādu zāļu lietošanas, kas saistītas ar nieru toksicitāti, un tādu, kas tiek izdalītas no organisma, izmantojot kanāliņu sekrēciju, piemēram, NSPL, amfotericīns B, metotreksāts, aminoglikozīdi, platīna preparāti, foskarnets, pentamidīns, ciklosporīns, takrolīms, aciklovīrs un valganciklovīrs, īpaši 5 dienu klofarabīna ievadīšanas perioda laikā; priekšroka jādod tām zālēm, kurām nav zināma nefrotoksiska ietekme (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu). Novērota nieru mazspēja un akūta nieru mazspēja kā infekcijas, sepses un audzēja sabrukšanas sindroma sekas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Jākontrolē, vai pacientiem nerodas toksiska ietekme uz nierēm, un, ja nepieciešams, jāpārtrauc klofarabīna lietošana.

Novērots, ka blakusparādību, īpaši infekcijas, mielosupresijas (neitropēnija) un hepatotoksicitātes, biežums un smagums palielinās, ja klofarabīnu lieto kombinācijā. Šajā sakarā, ja klofarabīnu lieto kombinētās shēmās, pacienti rūpīgi jākontrolē.

Pacientiem, kas saņem klofarabīnu, var attīstīties vemšana un caureja; tādēļ viņi jāinformē par atbilstošiem dehidratācijas novēršanas pasākumiem. Pacienti jāinformē, ka gadījumā, kad viņiem rodas reibonis, sāpīgas zuduma epizodes vai samazinās urīna izdale, viņiem jāmeklē medicīniskā palīdzība. Jāapsver profilaktiska pretvemšanas preparātu lietošana.

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Pieredzes par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (seruma bilirubīns $> 1,5 \times$ virs normas augšējās robežas un ASAT un ALAT $> 5 \times$ virs normas augšējās robežas) nav, un aknas ir potenciāls toksicitātes mērķorgāns. Tādēļ, lietojot klofarabīnu pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem, jāievēro piesardzība (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu). Ja iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas tādu zāļu lietošanas, kas saistītas ar aknu toksicitāti (skatīt 4.5. un 4.8. apakšpunktu).

Ja pacientam ir hematoloģiska toksicitāte – 4. pakāpes neitropēnija ($ANC < 0,5 \times 10^9/l$), kas ilgst 4 nedēļas un ilgāk, nākamajā ciklā deva ir jāsamazina par 25%.

Jebkuram pacientam, kuram ir smaga nehematoloģiska toksicitāte (*US NCI CTC* 3. pakāpes toksicitāte) trešo reizi, smaga toksicitāte, kas neizzūd 14 dienu laikā (izņemot slikto dūšu/vemšanu), vai dzīvībai bīstama vai invaliditāti izraisīta ar infekciju nesaistīta un nehematoloģiska toksicitāte (*US NCI CTC* 4. pakāpes toksicitāte), ārstēšana ar klofarabīnu jāpārtrauc (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem ir bijusi kaulu smadzeņu cilmes šūnu transplantācija, var būt augstāks hepatotoksicitātes risks pēc ārstēšanas ar klofarabīnu (40 mg/m^2) kombinācijā ar etopozīdu (100 mg/m^2) un ciklofosfamīdu (440 mg/m^2), un var rasties aknu vēnu okluzīvā slimība (VOS). Pēcreģistrācijas periodā pēc ārstēšanas ar klofarabīnu nopietnas VOS hepatotoksiskas blakusparādības bērniem un pieaugušiem pacientiem ir saistītas ar letālu iznākumu. Saistībā ar ārstēšanu ar klofarabīnu ziņots par hepatīta un aknu mazspējas gadījumiem, tai skaitā ar letālu iznākumu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Lielākā daļa pacientu saņēma sagatavošanas shēmas, kas ietvēra busulfānu, melfalānu, un/vai ciklofosfamīdu un visa ķermeņa apstarošanas kombināciju. 1/2 fāzes pētījumā, kurā pētīja klofarabīnu kombinācijā ar citiem līdzekļiem pediatriem pacientiem ar akūtas leikozes recidīvu vai pret terapiju rezistentu akūtu leikozi, ir ziņots par smagiem hepatotoksicitātes gadījumiem.

Pašreiz ir ierobežoti dati par klofarabīna drošumu un efektivitāti, ja to lieto vairāk nekā 3 ārstēšanas ciklus.

Evoltra satur nātriju

Šīs zāles satur 72 mg nātrija katrā flakonā, kas ir līdzvērtīgi 3,6% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas. Šo zāļu maksimālā dienas deva ir līdzvērtīga 23,4% no PVO ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas.

Uzskata, ka Evoltra satur daudz nātrija. Tas īpaši jāņem vērā tiem, kuri ievēro diētu ar ierobežotu nātrija daudzumu.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Tomēr klīniski būtiska mijiedarbība ar citām zālēm vai laboratoriskiem izmeklējumiem nav zināma.

Klofarabīns netiek metabolizēts, izmantojot citohroma P450 (CYP) enzīmu sistēmu. Tādēļ ir maz ticams, ka tas mijiedarbosies ar aktīvām vielām, kas inhibē vai inducē citohroma P450 enzīmus. Turklāt ir maz ticams, ka plazmas koncentrācijās, kas tiek sasniegtas pēc intravenozas klofarabīna infūzijas $52 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, tas inhibē kādu no 5 galvenajām cilvēka CYP izoformām (1A2, 2C9, 2C19,

2D6 un 3A4) vai inducē 2 no šīm izoformām (1A2 un 3A4). Tādēļ nav paredzams, ka tiks ietekmēts to aktīvo vielu metabolisms, kas ir pazīstamas kā šo enzīmu substrāti.

Klofarabīns no organisma galvenokārt tiek izvadīts caur nierēm. Tādēļ jāizvairās no vienlaicīgas tādu zāļu lietošanas, kas saistītas ar nieru toksicitāti, un tādu, kas tiek izvadītas no organisma, izmantojot kanāliņu sekrēciju, piemēram, NSPL un amfotericīns B, metotreksāts, aminoglikozīdi, platīna preparāti, foscarnets, pentamidīns, ciklosporīns, takrolīms, aciklovīrs un valganciklovīrs, īpaši 5 dienu klofarabīna ievadīšanas perioda laikā (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

Aknas ir potenciāls toksicitātes mērķorgāns. Tādēļ, ja iespējams, jāizvairās no vienlaicīgas tādu zāļu lietošanas, kas saistītas ar aknu toksicitāti (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

Pacienti, kuri lieto zāles, kas ietekmē asinsspiedienu vai sirds funkcijas, ārstēšanas laikā ar klofarabīnu rūpīgi jānovēro (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tā kā klofarabīns rada genotoksisku risku (skatīt 5.3. apakšpunktu), sievietēm ar reproduktīvo potenciālu ārstēšanas ar klofarabīnu laikā un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas jālieto efektīvas kontracepcijas metodes.

Vīriešiem ir jālieto efektīvas kontracepcijas metodes un viņiem jāiesaka neradīt bērnu klofarabīna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Grūtniecība

Datu par klofarabīna lietošanu grūtniecēm nav. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti, ieskaitot teratogenitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Klofarabīns, ja to lieto grūtniecības laikā, var izraisīt nopietnus iedzimtus defektus. Tādēļ Evoltra grūtniecības laikā nedrīkst lietot, īpaši pirmā trimestra laikā, ja vien nav absolūta nepieciešamība (t.i., tikai, ja potenciālais ieguvums mātei pārsniedz risku auglim). Ja pacientei iestājas grūtniecība klofarabīna terapijas laikā, viņa jāinformē par iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai klofarabīns, vai tā metabolīti izdalās ar mātes pienu. Klofarabīna ekskrecija pienā dzīvniekiem nav pētīta. Tomēr iespējamo smago blakusparādību dēļ zīdaiņiem, bērna barošana ar krūti jāpārtrauc pirms ārstēšanas ar Evoltra, ārstēšanas laikā un 2 nedēļu laikā pēc ārstēšanas pabeigšanas (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Fertilitāte

No devas atkarīga toksiska ietekme uz vīriešu reproduktīvajiem orgāniem ir novērota pelēm, žurkām un suņiem, un toksiska ietekme uz sieviešu reproduktīvajiem orgāniem ir novērota pelēm (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tā kā nav zināma klofarabīna terapijas ietekme uz cilvēka fertilitāti, ar pacientiem pienācīgi jāpārrunā ģimenes plānošana.

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pētījumi, lai novērtētu klofarabīna ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus nav veikti. Tomēr pacienti jābrīdina, ka viņiem ārstēšanas laikā var rasties nevēlamas blakusparādības, piemēram, reibonis, viegls apreibums, sāpīgas zuduma epizodes, un jānorāda, ka šādās situācijās viņi nedrīkst vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Gandrīz visiem pacientiem (98%) ir novērota vismaz viena blakusparādība, kuras izcelsmi pētnieki uzskatīja par saistītu ar klofarabīnu. Visbiežāk ziņotās blakusparādības bija slikta dūša (61% pacientu), vemšana (59% pacientu), febrila neitropēnija (35%), galvassāpes (24%), izsitumi (21%), caureja (20%), nieze (20%), drudzis (19%), plauktu un pēdu eritrodizestēzijas sindroms (15%), nogurums (14%), trauksme (12%), gļotādu iekaisums (11%) un pietvīkums (11%). 68 pacientiem (59%) novēroja vismaz vienu nopietnu blakusparādību, kas saistīta ar klofarabīnu. Viens pacients pārtrauca ārstēšanu 4. pakāpes hiperbilirubinēmijas dēļ, kuras izcelsmi saistīja ar klofarabīnu, pēc klofarabīna devas 52 mg/m²/dienā saņemšanas. Trīs pacientu nāvi pētnieki uzskatīja par saistītu ar klofarabīna nevēlamajām blakusparādībām: viens pacients mira respiratorā distresa, aknu šūnu bojājuma un kapilāru pastiprinātas caurlaidības dēļ, otrs pacients – VRE sepsis un vairāku orgānu bojājuma dēļ, un vēl viens pacients – septiska šoka un vairāku orgānu mazspējas dēļ.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Sniegtā informācija pamatojas uz datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos, kuros vismaz 115 pacienti (> 1 un ≤ 21 gadus veci) ar ALL vai akūtu mieloīdo leikozi (AML) saņēma vismaz vienu klofarabīna devu ieteicamajā devā 52 mg/m²/dienā 5 dienas.

Zemāk iekļautajā tabulā ir uzskaitītas nevēlamās blakusparādības, pamatojoties uz orgānu sistēmu klasifikāciju un biežumu ((ļoti bieži (≥1/10), bieži (≥1/100 līdz <1/10), retāk (≥1/1000 līdz < 1/100), reti (≥1/10 000 līdz <1/1000) un ļoti reti (<1/10 000)). Tabulā iekļautas arī nevēlamās blakusparādības, par kurām ziņots pēcreģistrācijas periodā; tās minētas biežuma kategorijā „nav zināmi” (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

Pacientiem ar vēlīnām ALL vai AML stadijām var novērot neskaidras izcelsmes medicīniskos stāvokļus, kas sarežģī blakusparādību cēloņu izvērtēšanu, jo pacientiem ir dažādi simptomi, kas saistīti ar pamatslimību, tās progresēšanu un vienlaicīgu dažādu zāļu parakstīšanu.

Nevēlamās blakusparādības, kas tiek uzskatītas par saistītām ar klofarabīnu, ziņojumu biežums klīniskos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā ≥ 1/1000 (t.i., > 1/115 pacientiem)	
Infekcijas un infestācijas	<i>Bieži:</i> septisks šoks*, sepse, bakterēmija, pneimonija, <i>herpes zoster</i> , <i>herpes simplex</i> , mutes kandidoze <i>Biežums nav zināms:</i> <i>C. difficile</i> kolīts
Labdabīgi un ļaundabīgi audzēji (ieskaitot cistas un polipus)	<i>Bieži:</i> audzēja sabrukšanas sindroms*
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> febrila neitropēnija <i>Bieži:</i> neitropēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> paaugstināta jutība
Vielmaiņas un uztures traucējumi	<i>Bieži:</i> anoreksija, samazināta apetīte, dehidratācija <i>Biežums nav zināms:</i> hiponatriēmija
Psihiskie traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> trauksme <i>Bieži:</i> uzbudinājums, nemiers, mentālā stāvokļa izmaiņas
Nervu sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> galvassāpes <i>Bieži:</i> miegainība, perifēra neiropātija, parestēzijas, reibonis, trīce
Ausu un labirinta bojājumi	<i>Bieži:</i> dzirdes traucējumi
Sirds funkcijas traucējumi	<i>Bieži:</i> izsvīdums perikardā*, tahikardija*
Asinsvadu sistēmas traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> piesārtums* <i>Bieži:</i> hipotensija*, kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms, hematoma

Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	<i>Bieži:</i> respirators distress, deguna asiņošana, aizdusa, tahipnoja, klepus
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	<i>Ļoti bieži:</i> vemšana, slikta dūša, caureja <i>Bieži:</i> asiņošana mutes dobumā, smaganu asiņošana, asins vemšana, sāpes vēderā, stomatīts, sāpes vēdera augšējā daļā, sāpes taisnajā zarnā, čūlas mutē <i>Biežums nav zināms:</i> pankreatīts ar amilāzes un lipāzes līmeņu paaugstināšanos serumā, enterokolīts, neitropēniskais kolīts, aklās zarnas iekaisums (tiflīts)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> hiperbilirubinēmija, dzelte, vēnu okluzīvā slimība, paaugstināts alanīna (ALAT)* un aspartāta (ASAT)* aminotransferāzes daudzums, aknu mazspēja <i>Retāk:</i> hepatīts
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	<i>Ļoti bieži:</i> vājums, drudzis, gļotādu iekaisums <i>Bieži:</i> vairāku orgānu mazspēja, sistēmiskais iekaisuma reakcijas sindroms*, sāpes, drebuļi, uzbudinājums, tūska, perifēra tūska, karstuma sajūta, izmainīta pašsajūta
Ādas un zemādas audu bojājumi	<i>Ļoti bieži:</i> plaukstu un pēdu eritrodizestēzijas sindroms, nieze <i>Bieži:</i> makulo-papulozi izsitumi, petehijas, eritēma, niezoši izsitumi, ādas lobīšanās, ģeneralizēti izsitumi, alopecija, ādas hiperpigmentācija, ģeneralizēta eritēma, eritematozi izsitumi, sausa āda, pastiprināta svīšana <i>Biežums nav zināms:</i> Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), toksiskā epidermas nekrolīze (TEN)
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	<i>Bieži:</i> sāpes ekstremitātēs, mialģija, sāpes kaulos, sāpes krūšu kurvī, artralģija, sāpes kaklā un mugurā
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	<i>Bieži:</i> hematūrija* <i>Bieži:</i> nieru mazspēja, akūta nieru mazspēja
Izmeklējumi	<i>Bieži:</i> samazināta ķermeņa masa
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	<i>Bieži:</i> sasitums

* = skatīt zemāk.

** Visas nevēlamās blakusparādības, ka radās vismaz divreiz (t. i., 2 vai vairākas reakcijas (1,7%)), ir iekļautas šajā tabulā.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Pacientiem, kuri tika ārstēti ar klofarabīnu, visbiežāk novērotās izmaiņas asins laboratoriskajās analīzēs bija anēmija (83,3%; 95/114), leukopēnija (87,7%; 100/114), limfopēnija (82,3%; 93/113), neitropēnija (63,7%; 72/113) un trombocitopēnija (80,7%; 92/114). Lielākā daļa šo blakusparādību atbilda ≥ 3 . pakāpei.

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par ilgstošām citopēnijām (trombocitopēnija, anēmija, neitropēnija un leukopēnija) un kaulu smadzeņu mazspēju. Trombocitopēnijas gadījumā ir novēroti asiņošanas gadījumi. Ziņots par asiņošanu, ieskaitot galvas smadzeņu, kuņģa-zarnu trakta un plaušu asiņošanu, kas var būt saistīta ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Asinsvadu sistēmas traucējumi

Sešdesmit četriem pacientiem no 115 (55,7%) bija vismaz viena blakusparādība, kas izpaudās kā asinsvadu sistēmas traucējumi. Tika uzskatīts, ka divdesmit trim pacientiem no 115 novērotās blakusparādības, kas izpaudās kā asinsvadu sistēmas traucējumi, bija saistītas ar klofarabīna lietošanu, visbiežāk tika ziņots par piesārtumu (13 gadījumi; netika definēti kā nopietni) un hipotensiju

(5 gadījumi; visi tika uzskatīti par nopietniem, skatīt 4.4. apakšpunktu). Tomēr lielākā daļa hipotensijas gadījumu tika ziņoti pacientiem, kuri slimoja ar neskaidras izcelsmes smagām infekcijām.

Sirds funkcijas traucējumi

Piecdesmit procentiem pacientu bija vismaz viena blakusparādība, kas izpaudās kā sirds funkcijas traucējumi. Tika uzskatīts, ka vienpadsmit gadījumi 115 pacientiem ir saistīti ar klofarabīnu, neviens no tiem nebija nopietns, un visbiežāk ziņotie sirds funkciju traucējumi bija tahikardija (35%) (skatīt 4.4. apakšpunktu). 6,1% (7/115) pacientu tahikardija tika uzskatīta par saistītu ar klofarabīna lietošanu. Lielākā daļa no blakusparādībām, kas izpaudās kā sirds funkciju traucējumi, tika ziņotas pirmajos 2 ciklos.

Par izsvīdumu perikardā un perikardītu kā blakusparādību tika ziņots 9% (10/115) pacientiem. Trīs no šiem gadījumiem vēlāk tika novērtēti kā saistīti ar klofarabīna lietošanu: izsvīdums perikardā (2 gadījumi; 1 no tiem – nopietns) un perikardīts (1 gadījums; netika definēts kā nopietns). Lielākai daļai pacientu (8/10) izsvīdums perikardā un perikardīts tika uzskatīts par asimptomātisku, un to klīniskā nozīme, izvērtējot ehokardiogrāfiski, bija neliela vai nekāda. Tomēr 2 pacientiem izsvīdums perikardā bija klīniski nozīmīgs un saistīts ar nelieliem hemodinamikas traucējumiem.

Infekcijas un infestācijas

Pirms ārstēšanas ar klofarabīnu četrdesmit astoņiem procentiem pacientu bija viena vai vairākas aktīvas infekcijas. 83% pacientu pēc klofarabīna saņemšanas bija vismaz viena infekcija – sēnīšu, vīrusu un bakteriālas infekcijas (skatīt 4.4. apakšpunktu). Divdesmit vienu (18,3%) gadījumu uzskatīja par saistītu ar klofarabīnu, no tiem par nopietniem tika atzīta viena ar katetru saistīta infekcija (1 gadījums), sepse (2 gadījumi) un septisks šoks (2 gadījumi; 1 pacients mira (skatīt iepriekš)).

Pēcreģistrācijas periodā ir ziņots par bakteriālām, sēnīšu un vīrusu infekcijām, un tās var būt letālas. Šīs infekcijas var izraisīt septisko šoku, elpošanas mazspēju, nieru mazspēju un/vai vairāku orgānu mazspēju.

Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi

Četrdesmit vienam pacientam no 115 (35,7%) bija vismaz viena nieru un urīnizvades sistēmas blakusparādība. Visbiežākā nefrotoksicitāte pediatrikajiem pacientiem bija kreatinīna līmeņa paaugstināšanās. 8% pacientu novēroja 3. vai 4. pakāpes kreatinīna līmeņa paaugstināšanos. Nefrotoksicitāti var pastiprināt citu nefrotoksisku zāļu lietošana, audzēja sabrukšanas sindroms, audzēja sabrukšana ar paaugstinātu urīnskābes līmeni (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Hematūriju novēroja kopumā 13% pacientu.

Četras renālās blakusparādības 115 pacientiem uzskatīja par saistītām ar klofarabīna lietošanu, neviena no tām nebija nopietna; hematūrija (3 gadījumi) un akūta nieru mazspēja (1 gadījums) (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi

Aknas ir potenciāls klofarabīna toksicitātes mērķorgāns, un 25,2% pacientu bija vismaz viena aknu un/vai žults izvades sistēmas blakusparādība (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu). Seši gadījumi uzskatīti par saistītiem ar klofarabīna lietošanu, no kuriem akūtu holecistītu (1 gadījums), holelitiāzi (1 gadījums), aknu šūnu bojājumu (1 gadījums; pacients mira (skatīt iepriekš)) un hiperbilirubinēmiju (1 gadījums; pacients pārtrauca ārstēšanu (skatīt iepriekš)) uzskatīja par nopietnu. Divi ziņotie gadījumi (1,7%) par vēnu okluzīvo slimību (VOS) pediatrikiem pacientiem tika uzskatīti par saistītiem ar pētāmajām zālēm.

Pēcreģistrācijas periodā ziņotie VOS gadījumi pediatrikiem un pieaugušiem pacientiem bija saistīti ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Turklāt 50/113 pacientiem, kuri saņēma klofarabīnu, novēroja vismaz izteikti (vismaz *US NCI CTC* 3. pakāpe) paaugstinātu ALAT, 36/100 – paaugstinātu ASAT un 15/114 – paaugstinātu bilirubīna koncentrāciju. Parasti paaugstinātu ALAT un ASAT koncentrāciju novēroja 10 dienu laikā pēc klofarabīna lietošanas, un tā normalizējās līdz ≤ 2 . pakāpei 15 dienu laikā. Gadījumos, kad bija

pieejami ilgtermiņa novērošanas rezultāti, paaugstinātais bilirubīna līmenis parasti normalizējās līdz ≤ 2 . pakāpei 10 dienu laikā.

Sistēmiskais iekaisuma reakcijas sindroms (SIRS) vai kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms

Par SIRS, kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindromu (citolīnu atbrīvošanās pazīmes un simptomi, piemēram, tahipnoja, tahikardija, hipotensija, plaušu tūska) kā blakusparādību ir ziņots 5% (6/115) pediatriko pacientu (5 ALL, 1 AML) (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ir ziņots par trīspadsmit audzēja sabrukšanas sindroma, kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma vai SIRS gadījumiem. SIRS (2 gadījumi; abi tika uzskatīti par nopietniem), kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroms (4 gadījumi; no tiem 3 tika uzskatīti par nopietniem un saistītiem ar klofarabīna lietošanu) un audzēja sabrukšanas sindroms (7 gadījumi; 6 no tiem tika uzskatīti par saistītiem ar klofarabīna lietošanu, 3 no tiem – nopietni).

Pēcreģistrācijas periodā ziņotie kapilāru pastiprinātas caurlaidības sindroma gadījumi bija saistīti ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Kuņģa-zarnu trakta traucējumi

Ārstēšanas laikā ar klofarabīnu ir ziņots par enterokolīta, ieskaitot neitropēniska kolīta, aklās zarnas iekaisuma (tiflīta) un *C. difficile* kolīta, gadījumiem. Enterokolīts var izraisīt nekrozi, perforāciju vai sepses komplikācijas un var būt saistīts ar letālu iznākumu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Ādas un zemādas audu bojājumi

Pacientiem, kas lietoja vai nesen bija ārstēti ar klofarabīnu, ir ziņots par Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS) un toksisko epidermas nekrolīzi (TEN), ieskaitot gadījumus ar letālu iznākumu. Ir ziņots arī par citiem stāvokļiem ar ādas lobīšanos.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

Nav ziņots par pārdozēšanas gadījumiem. Tomēr iespējamie pārdozēšanas simptomi var būt slikta dūša, vemšana, caureja un smags kaulu smadzeņu nomākums. Līdz šim lielākā cilvēkam ievadītā dienas deva ir 70 mg/m² 5 dienas pēc kārtas (2 bērniem ar ALL). Šiem pacientiem novērotā toksicitāte bija vemšana, hiperbilirubinēmija, paaugstināta transamināžu koncentrācija un makulo-papulozi izsitumi.

Ārstēšana

Specifiskas antidota terapijas nav. Ieteicama tūlītēja ārstēšanas pārtraukšana, rūpīga novērošana un atbilstošas balstterapijas uzsākšana.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvēža līdzekļi, antimetabolīti, ATC kods: L01BB06.

Darbības mehānisms

Klofarabīns ir purīna nukleozīdu antimetabolīts. Tiek uzskatīts, ka tā pretaudzēju iedarbību nodrošina 3 mehānismi:

- DNS α -polimerāzes inhibīcija, kas izraisa DNS ķēdes elongācijas un/vai DNS sintēzes/labošanas pārtraukšanu;
- ribonukleotīda reduktāzes inhibīcija ar šūnu dezoksinukleotīda trifosfāta (dNTP) uzkrājumu samazināšanu;
- mitohondriju membrānas pārraušana un citohroma C un citu proapoptozes faktoru atbrīvošana, kas izraisa programmētu šūnu nāvi pat limfocītiem, kas nedalās.

Klofarabīnam vispirms jādifundē vai tas jāaiztransportē uz mērķa šūnām, kur intracelulārās kināzes to pakāpeniski fosforilē mono- un bifosfātā un pēc tam aktīvā konjugātā – klofarabīna 5'-trifosfātā.

Klofarabīnam piemīt izteikta afinitāte pret vienu no fosforilēšanas aktivēšanas enzīmiem – dezoksicitidīna kināzi – tā pārsniedz pat afinitāti pret dabisko substrātu – dezoksicitidīnu.

Turklāt klofarabīnam piemīt lielāka rezistence pret adenoīna deamināzes izraisītu sabrukšanu šūnā un samazināta jutība pret fosforolītisko šķelšanos nekā citām tās pašas grupas aktīvajām vielām, bet klofarabīna trifosfāta afinitāte pret DNS α -polimerāzi un ribonukleotīdu reduktāzi ir vienāda vai lielāka nekā dezoksiadenoīna trifosfātam.

Farmakodinamiskā iedarbība

In vitro pētījumos ir pierādīts, ka klofarabīns inhibē šūnu augšanu un iedarbojas citotoksiski uz daudzām ātri proliferējošām hematoloģisko un norobežoto audzēju šūnu līnijām. Tas aktīvi iedarbojās arī uz limfocītiem un makrofāgiem, kas nedalās. Turklāt klofarabīns aizkavēja audzēju augšanu un dažos gadījumos izraisīja audzēju regresiju vairākos pelēm implantētos cilvēku un *Muridae* dzimtas graužu audzēju ksenotransplantos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Klīniskā efektivitāte: lai veicinātu sistemātisku pacientiem novēroto atbildes reakciju izvērtēšanu, atklāta Neatkarīgā atbildes reakciju analīzes padome (*Independent Response Review Panel (IRRP)*), pamatojoties uz Bērnu onkoloģijas grupas (*Children's Oncology Group*) noteiktajām definīcijām, noteica šādas atbildes reakciju grupas:

PR = pilnīga remisija	Pacienti, kuri atbilda visiem turpmāk nosauktajiem kritērijiem: • nenovēro cirkulējošus blastus vai slimību ārpus kaulu smadzenēm • M1 kaulu smadzenes ($\leq 5\%$ blastu) • perifērās asins ainas atjaunošanās (trombocīti $\geq 100 \times 10^9/l$ un absolūtais neitrofilo leukocītu skaits $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
PRt = pilnīga remisija bez kopējā trombocītu skaita atjaunošanās	• Pacienti, kuri atbilst visiem PR kritērijiem, izņemot trombocītu skaita atjaunošanos līdz $> 100 \times 10^9/l$
DR = daļēja remisija	Pacienti, kuri atbilda visiem turpmāk nosauktajiem kritērijiem: • pilnīga cirkulējošo blastu izzušana • M2 kaulu smadzenes (blasti $\geq 5\%$ un $\leq 25\%$) un normālu cilmes šūnu parādīšanās • M1 kaulu smadzenes, kas neatbilst PR vai PRt
Kopējais remisijas rādītājs	• (Pacientu skaits ar PR + pacientu skaits ar PRt) $\div$ piemēroto pacientu skaits, kuri saņēma klofarabīnu

Klofarabīna drošums un efektivitāte tika izvērtēta I fāzes atklātā, nesalīdzinošā, devas palielināšanas pētījumā 25 pediatriem pacientiem ar recidivējošu vai pret terapiju rezistentu leikozi (17 ALL; 8 AML), kuriem bija neveiksmīga standarta ārstēšana vai kuriem nebija pieejami citi ārstēšanas veidi. Sākuma deva bija 11,25 mg/m²/dienā, kas tika palielināta līdz 15, 30, 40, 52 un 70 mg/m²/dienā un ievadīta intravenozas infūzijas veidā 5 dienas pēc kārtas reizi 2 – 6 nedēļās, atkarībā no toksicitātes un atbildes reakcijas. Devīni no 17 ALL pacientiem tika ārstēti ar klofarabīnu 52 mg/m²/dienā. Saņemot dažādas devas, 2 no 17 ALL pacientiem panāca pilnīgu remisiju (12%, PR) un 2 pacientiem – daļēju remisiju (12%, DR). No devas atkarīga toksicitāte šajā pētījumā bija hiperbilirubinēmija, paaugstināta transamināžu koncentrācija un makulo-papulozi izsitumi, ko novēroja, lietojot devu 70 mg/m²/dienā (2 ALL pacientiem, skatīt 4.9. apakšpunktu).

Lai noteiktu kopējo remisijas rādītāju iepriekš agresīvi ārstētiem pacientiem (≤ 21 gadus veci diagnozes noteikšanas laikā) ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL (definēta, izmantojot Franču-Amerikāņu-Britu klasifikāciju), vairākos centros tika veikts II fāzes, atklāts, nesalīdzinošs klofarabīna pētījums. Iepriekš aprakstītā I fāzes pētījumā noteiktā maksimālā panesamā klofarabīna deva 52 mg/m²/dienā tika ievadīta intravenozas infūzijas veidā 5 dienas pēc kārtas reizi 2-6 nedēļās. Zemāk norādītajā tabulā apkopoti šī pētījuma galvenie efektivitātes rezultāti.

Pacientiem ar ALL nebija jābūt piemērotiem terapijai ar augtāku izārstēšanās potenciālu, un viņiem bija jābūt otrajai vai nākamajai remisijai un/vai rezistentiem, t.i., bez remisijas pēc vismaz divām iepriekšējās ārstēšanas shēmām. Pirms iekļaušanas pētījumā 58 no 61 pacienta (95%) bija saņēmuši 2 – 4 dažādas indukcijas terapijas shēmas, un 18/61 (30%) no šiem pacientiem bija veikta vismaz 1 iepriekšēja asins cilmes šūnu transplantācija (*HSCT*). Ārstēto pacientu (37 vīrieši, 24 sievietes) vecuma mediāna bija 12 gadi.

Klofarabīna ievadīšana izraisīja izteiktu un ātru perifēro leikozes šūnu samazināšanos 31 no 33 pacientiem (94%), kuriem bija nosakāms absolūtais blastu skaits sākotnējā stāvoklī. 12 pacientiem, kas sasniedza remisiju (PR + PRt), dzīvildzes laika mediāna pēc datu apkopošanas beigu datuma bija 69,5 nedēļas. Atbildes reakcijas tika novērotas dažādos ALL imūnfenotipos, ieskaitot pre-B šūnu un T-šūnu. Lai gan transplantācijas rādītājs nebija pētījuma mērķa kritērijs, 10/61 pacientu (16%) pēc ārstēšanas ar klofarabīnu tika veikta *HSCT* (3 pēc PR sasniegšanas, 2 pēc PRt, 3 pēc DR, 1 pacients, kurš pēc *IRRP* kritērijiem atbilda neveiksmīgai terapijai un 1 pacients, kurš pēc *IRRP* kritērijiem tika uzskatīts kā neizvērtējams pacients). Pacientiem, kuri saņēma *HSCT*, atbildes reakcijas ilgums ir neprecīzs.

Galvenā pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem (≤ 21 gadu veci diagnozes noteikšanas laikā) ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL pēc vismaz divām iepriekšējām shēmām				
Atbildes reakcijas kategorija	ITT* skaits (n = 61)	Remisijas ilguma mediāna (nedēļās) (95% TI)	Laika līdz progresēšanai mediāna (nedēļās)** (95% TI)	Kopējās dzīvildzes mediāna (nedēļās) (95% TI)
Kopējā remisija (PR+PRt)	12 (20%)	32,0 (9,7 līdz 47,9)	38,2 (15,4 līdz 56,1)	69,5 (58,6 līdz -)
PR	7 (12%)	47,9 (6,1 līdz -)	56,1 (13,7 līdz -)	72,4 (66,6 līdz -)
PRt	5 (8%)	28,6 (4,6 līdz 38,3)	37,0 (9,1 līdz 42)	53,7 (9,1 līdz -)
DR	6 (10%)	11,0 (5,0 līdz -)	14,4 (7,0 līdz -)	33,0 (18,1 līdz -)
PR+PRt+DR	18 (30%)	21,5 (7,6 līdz 47,9)	28,7 (13,7 līdz 56,1)	66,6 (42,0 līdz -)
Neveiksmīga ārstēšana	33 (54%)	-	4,0 (3,4 līdz 5,1)	7,6 (6,7 līdz 12,6)
Neizvērtējamie pacienti	10 (16%)	-		

Galvenā pētījuma efektivitātes rezultāti pacientiem (≤ 21 gadu veci diagnozes noteikšanas laikā) ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL pēc vismaz divām iepriekšējām shēmām				
Atbildes reakcijas kategorija	ITT* skaits (n = 61)	Remisijas ilguma mediāna (nedēļās) (95% TI)	Laika līdz progresēšanai mediāna (nedēļās)** (95% TI)	Kopējās dzīvildzes mediāna (nedēļās) (95% TI)
Visi pacienti	61 (100%)	-	5,4 (4,0 līdz 6,1)	12,9 (7,9 līdz 18,1)

*ITT = (intention to treat) „ārstēšanai paredzētie”.

**Pacienti, kuri bija dzīvi un kuriem bija remisija pēdējās apskates laikā, veicot šo analīzi, tika cenzēti.

Pacientu, kuri sasnieguši PR vai PRt, individuālais remisijas ilgums un dzīvildze

Labākā atbildes reakcija	Laiks līdz OR (nedēļās)	Remisijas ilgums (nedēļās)	Kopējā dzīvildze (nedēļās)
Pacienti, kuriem netika veikta transplantācija			
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
Pacienti, kuriem remisijas laikā tika veikta transplantācija*			
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+
Pacienti, kuriem transplantācija tika veikta pēc alternatīvas terapijas vai recidīva*			
PRt	4,0	35,4	113,3+**
PR	4,0	9,7	89,4***

* Remisijas ilgums cenzēts transplantācijas brīdī.

** Pacientam veikta transplantācija pēc alternatīvas terapijas.

*** Pacientam veikta transplantācija pēc recidīva.

Šīs zāles ir reģistrētas „izņēmuma kārtā”.

Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šo zāļu lietošanas ieguvumu un risku.

Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju un vajadzības gadījumā atjauninās zāļu aprakstu.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās un izkļiede

Klofarabīna farmakokinētika tika pētīta 40 pacientiem vecumā no 2 līdz 19 gadiem ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL vai AML. Pacienti tika iekļauti vienā I fāzes (n = 12) vai divos II fāzes (n = 14 / n = 14) drošuma un efektivitātes pētījumos un saņēma vairākas klofarabīna devas intravenozas infūzijas veidā (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Farmakokinētika pacientiem vecumā no 2 līdz 19 gadiem ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL vai AML pēc vairāku klofarabīna devu ievadīšanas intravenozas infūzijas veidā		
Parametrs	Aprēķini, kas pamatoti ar nedalītu analīzi (n = 14 / n = 14)	Aprēķini, kas pamatoti ar cita veida analīzi
<i>Izkliede</i>		
Izkliedes tilpums (līdzsvara stāvoklī)	172 l/m ²	
Saistīšanās ar plazmas olbaltumvielām		47,1%
Seruma albumīns		27,0%
<i>Eliminācija</i>		
β klofarabīna eliminācijas pusperiods	5,2 stundas	
Klofarabīna trifosfāta eliminācijas pusperiods		> 24 stundas
Sistēmiskais klīrenss	28,8 l/h/m ²	
Renālais klīrenss	10,8 l/h/m ²	
Devas ekskrēcija urīnā	57%	

Daudzfaktoru analīze liecināja, ka klofarabīna farmakokinētika ir atkarīga no ķermeņa masas un, lai gan ir noteikts, ka leukocītu skaits ietekmē klofarabīna farmakokinētiku, tas nav pietiekami, lai individualizētu pacienta devas shēmu, pamatojoties uz leukocītu skaitu. Intravenozas klofarabīna infūzijas devā 52 mg/m² iedarbība bija līdzvērtīga plašā ķermeņa masas diapazonā. Tomēr C_{max} ir apgriezti proporcionāls pacienta ķermeņa masai un tādēļ, mazam bērnam, ievadot to pašu klofarabīna devu uz m², infūzijas beigās var būt augstāks C_{max} nekā bērnam ar ķermeņa masu 40 kg. Tādēļ bērniem, kuru ķermeņa masa ir < 20 kg, ir jāapsver ilgāks infūzijas laiks (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Biotransformācija un eliminācija

Klofarabīns tiek eliminēts, kombinējot renālo un nerenālo ekskrēciju. Pēc 24 stundām apmēram 60% no devas tiek izvadīta neizmainītā veidā ar urīnu. Klofarabīna klīrensa ātrums ir daudz lielāks nekā glomerulārās filtrācijas ātrums, kas liecina, ka eliminācijas mehānismi caur nierēm ir filtrācija un kanāliņu sekrēcija. Tomēr, tā kā citohroma P450 (CYP) enzīmu sistēma nemetabolizē klofarabīnu nosakāmā apjomā, nerenālās eliminācijas ceļi pagaidām nav zināmi.

Acīmredzamu farmakokinētikas atšķirību pacientiem ar ALL vai AML, vai vīriešiem un sievietēm nenovēroja.

Saistība starp klofarabīna vai klofarabīna trifosfāta iedarbību un efektivitāti vai toksicitāti šajā populācijā nav konstatēta.

Īpašas pacientu grupas

Pieaugušie (> 21 un < 65 gadu veci)

Pašreiz dati nav pietiekami, lai pierādītu klofarabīna drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem. Tomēr klofarabīna farmakokinētika pieaugušajiem ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu AML pēc vienreizējas 40 mg/m² klofarabīna devas ievadīšanas 1 stundu ilgas intravenozas infūzijas veidā bija līdzīga iepriekš aprakstītajai farmakokinētikai pacientiem vecumā no 2 līdz 19 gadiem ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL vai AML pēc 52 mg/m² klofarabīna devas ievadīšanas 2 stundas ilgas intravenozas infūzijas veidā 5 dienas pēc kārtas.

Gados vecāki pacienti (≥ 65 gadus veci)

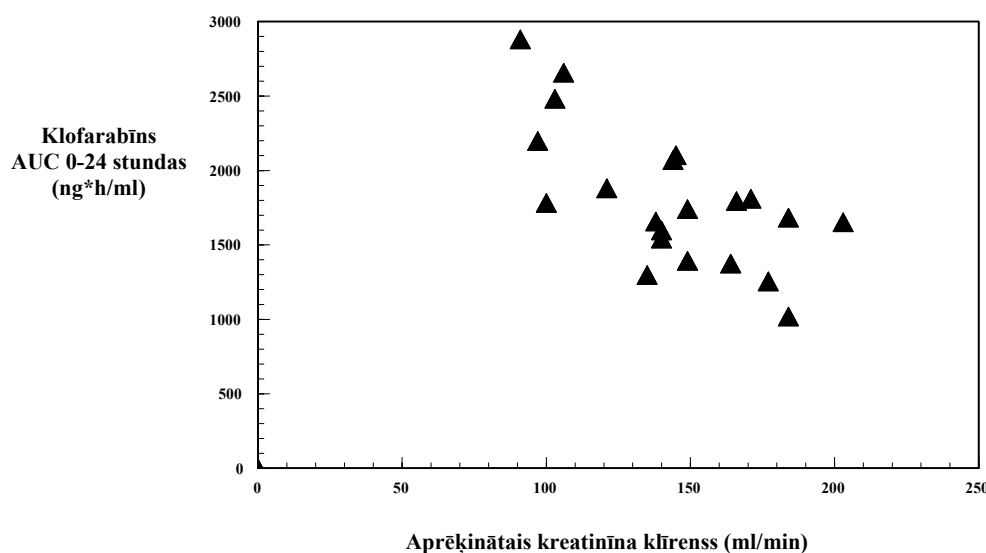
Pašreiz dati nav pietiekami, lai pierādītu klofarabīna drošumu un efektivitāti pacientiem, kas ir 65 gadus veci vai vecāki.

Nieru darbības traucējumi

Pašreiz dati par klofarabīna farmakokinētiku pediatrikajiem pacientiem ar samazinātu kreatinīna klīrensu ir ierobežoti. Tomēr pieejamie dati liecina, ka šādiem pacientiem klofarabīns var uzkrāties organismā (skatīt attēlu zemāk).

Populācijas farmakokinētikas dati pieaugušajiem un pediatrikajiem pacientiem liecina, ka pacientiem ar stabiliem, vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss 30 – < 60 ml/min), kuri saņem par 50% samazinātu devu, klofarabīna iedarbība ir līdzīga kā pacientiem ar normālu nieru darbību, kuri saņem standarta devu.

Klofarabīna AUC_{0-24 stundas} pēc aprēķinātā kreatinīna klīrensa sākotnējā stāvoklī pacientiem vecumā no 2 līdz 19 gadiem ar recidivējošu vai pret ārstēšanu rezistentu ALL vai AML (n = 11 / n = 12) pēc vairāku devu klofarabīna intravenozas infūzijas ievadīšanas (kreatinīna klīrenss aprēķināts, izmantojot Švarca formulu)



Aknu darbības traucējumi

Pieredzes par lietošanu pacientiem ar aknu darbības traucējumiem (seruma bilirubīns > 1,5 x virs normas augšējās robežas un ASAT un ALAT > 5 x virs normas augšējās robežas) nav, un aknas ir potenciālais toksicitātes mērķorgāns (skatīt 4.3. un 4.4. apakšpunktu).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Klofarabīna toksikoloģijas pētījumi pelēm, žurkām un suņiem liecināja, ka primārie toksicitātes mērķorgāni ir audi ar ātru proliferāciju.

Kardiālas izpausmes, kas līdzīgas kardiomiopātijai, tika novērotas žurkām un veicināja sirds mazspējas pazīmju attīstību pēc atkārtotiem ārstēšanas cikliem. Šīs toksicitātes sastopamība bija atkarīga gan no ievadītās klofarabīna devas, gan ārstēšanas ilguma. Par to tika ziņots, ja iedarbības līmenis (C_{max}) bija aptuveni no 7 līdz 13 reizēm (pēc 3 vai vairāk cikliem) vai no 16 līdz 35 reizēm (pēc viena vai diviem cikliem) lielāks nekā klīniskās iedarbības līmenis. Minimālā ietekme, ko novēroja, lietojot mazākas devas, liecina, ka pastāv toksiskas iedarbības uz sirdi robežvērtība, un nelineārā plazmas farmakokinētika žurkām varētu būt nozīmīga novērotās ietekmes gadījumā. Iespējamais risks cilvēkiem nav zināms.

Ja iedarbības līmenis no 3 līdz 5 reizēm pārsniedza klīnisko AUC, žurkām pēc 6 klofarabīna cikliem tika ziņots par glomerulopātiju. Tai bija raksturīga neliela glomerulu bazālās membrānas sabiezēšanās ar nelielu kanāliņu bojājumu, un tā nebija saistīta ar izmaiņām seruma bioķīmiskajās analīzēs.

Žurkām pēc ilgstošas klofarabīna lietošanas tika novērota ietekme uz aknām. Tā, iespējams, atspoguļoja ārstēšanas ciklu rezultātā izveidojušos deģeneratīvo un reģeneratīvo izmaiņu pārklāšanos un nebija saistīta ar izmaiņām seruma bioķīmiskajās analizēs. Histoloģisku pierādījumu par ietekmi uz aknām novēroja suņiem pēc akūtas lielu devu ievadīšanas, bet arī šajā gadījumā netika novērotas izmaiņas seruma bioķīmiskajās analizēs.

No devas atkarīga toksiska ietekme uz vīriešu reproduktīvajiem orgāniem tika novērota pelēm, žurkām un suņiem. Šī ietekme ietvēra bilaterālu sēklas kanāliņu epitēlija deģenerāciju ar spermatīdu saglabāšanos un intersticiālo šūnu atrofiju žurkām pēc pārmērīgi lielas devas ievadīšanas ($150 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$) un *epididymis* šūnu deģenerāciju, un sēklas kanāliņu epitēlija deģenerāciju suņiem klīniski nozīmīga iedarbības līmeņa gadījumā (klofarabīns $\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$).

Vēlīna olnīcu atrofija vai deģenerācija un dzemdes gļotādas apoptoze tika novērota peļu mātītēm, lietojot tikai vienu klofarabīna devu $225 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$.

Klofarabīns bija teratogēns žurkām un trušiem. Žurkām, kas saņēma devas, kas aptuveni 2 – 3 reizes pārsniedza klīniski iedarbīgās devas ($54 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$), un trušiem, kas saņēma klofarabīna devu $12 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$, tika ziņots par paaugstinātu pēcimplantācijas bojāeju, samazinātu augļa ķermeņa masu un samazinātu metiena lielumu, kā arī palielinātu malformāciju skaitu (izteiktas ārējas, mīksto audu) un skeleta izmaiņām (ieskaitot aizkavētu osifikāciju). (Dati par ietekmi uz trušiem nav pieejami). Par toksicitātes attīstības robežvērtību žurkām uzskatīja devu $6 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ un trušiem – $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$. Devas līmenis, kuru lietojot nenovēroja toksisku ietekmi uz žurku mātītēm, bija $18 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$ un trušiem – deva, kas augstāka par $12 \text{ mg/m}^2/\text{dienā}$. Fertilitātes pētījumi nav veikti.

Genotoksicitātes pētījumi liecināja, ka klofarabīnam nepiemīt mutagenitāte baktēriju reversās mutācijas testā, bet tas inducē klastogēnu iedarbību neaktivēto hromosomu aberācijas testā Ķīnas kāmju olnīcu šūnās un *in vivo* žurkas mikrokodoliņu testā.

Kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Ūdens injekcijām

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Atšķaidīts koncentrāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 3 dienas 2 līdz 8°C temperatūrā un istabas (līdz 25°C) temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa tas ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs, un parasti laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Nesasaldēt.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

I klases stikla flakons ar brombutilkaučuka aizbāzni, polipropilēna vāciņu un alumīnija plombu. Flakoni satur 20 ml koncentrāta infūzijas šķīdumam un ir iesaiņoti kastītē. Katrā kastītē ir 1, 3, 4, 10 vai 20 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Īpaši piesardzības pasākumi attiecībā uz ievadīšanu

Evoltra 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāatšķaida. Tas ir jāfiltrē caur sterilu 0,2 mikrometru šļirces filtru un pēc tam jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) intravenozo infūziju šķīdumu, lai panāktu kopējo tilpumu atbilstoši piemēriem, kas doti tabulā zemāk. Tomēr galīgais atšķaidīšanas tilpums var atšķirties atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa un ārsta ieskatiem. (Ja nav iespējams izmantot 0,2 mikrometru šļirces filtru, koncentrāts ir jāfiltrē, izmantojot 5 mikrometru filtru, jāatšķaida un pēc tam jāievada, izmantojot intravenozā sistēmā iestrādātu 0,22 mikrometru filtru.)

Ieteicamā atšķaidīšanas shēma, pamatojoties uz ieteicamo klofarabīna devu 52 mg/m²/dienā		
Ķermeņa virsmas laukums (m²)	Koncentrāts (ml)*	Kopējais atšķaidītais tilpums
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
no 1,45 līdz 2,40	no 75,4 līdz 124,8	150 ml
no 2,41 līdz 2,50	no 125,3 līdz 130,0	200 ml
*Katrs ml koncentrāta satur 1 mg klofarabīna. Katrs 20 ml flakons satur 20 mg klofarabīna. Tādēļ pacientiem ar ķermeņa virsmas laukumu ≤ 0,38 m ² ieteicamās klofarabīna dienas devas sagatavošanai būs nepieciešama tikai daļa no viena flakona satura. Tomēr pacientiem ar ķermeņa virsmas laukumu > 0,38 m ² ieteicamās klofarabīna dienas devas sagatavošanai būs nepieciešams no 1 līdz 7 flakonu saturs.		

Atšķaidītam koncentrātam jābūt dzidram, bezkrāsainam šķīdumam. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur piemaisījumus un nav mainījis krāsu.

Norādījumi par rīkošanos

Jāievēro procedūras par atbilstošu rīkošanos ar pretvēža līdzekļiem. Rīkojoties ar citotoksiskām zālēm, jāievēro piesardzība.

Strādājot ar Evoltra, ieteicams izmantot vienreizējās lietošanas cimdus un aizsargapģērbus. Ja zāles nonāk saskarē ar acīm, ādu vai gļotādām, nekavējoties skalojiet ar lielu ūdens daudzumu.

Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar Evoltra.

Iznīcināšana

Evoltra ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/334/001 3 flakoni
EU/1/06/334/002 4 flakoni
EU/1/06/334/003 10 flakoni
EU/1/06/334/004 20 flakoni
EU/1/06/334/005 1 flakons

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2006. gada 29. maijs.
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2016. gada 14. janvāris.

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam (RAĪ) jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS „IZŅĒMUMA KĀRTĀ”

Tā kā šī ir reģistrācija „izņēmuma kārtā” un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14. panta 8. punktu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāveic šādi pasākumi:

Apraksts	Izpildes termiņš
RAĪ katru gadu jāiesniedz jebkāda jaunākā informācija par zāļu efektivitāti un drošumu pediatriem pacientiem ar akūtu limfoleikozi, kuriem ir recidīvs vai rezistence pēc vismaz divām iepriekšējām ārstēšanas shēmām, un ja nav pieejama cita ārstēšanas iespēja, kas varētu sniegt ilgstošu remisiju.	Katru gadu vienlaicīgi ar periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanu.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KĀRTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Evoltra 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Clofarabinum

2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS

Katrs 20 ml flakons satur 20 mg klofarabīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām. Satur daudz nātrija.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
20 mg/20 ml

1 flakons

3 flakoni

4 flakoni

10 flakoni

20 flakoni

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

Pirms lietošanas filtrēt un atšķaidīt.
Tikai vienreizējai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Citotoksisks

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Nesasaldēt.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURI

EU/1/06/334/001 3 flakoni
EU/1/06/334/002 4 flakoni
EU/1/06/334/003 10 flakoni
EU/1/06/334/004 20 flakoni
EU/1/06/334/005 1 flakons

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS
--

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC:

SN:

NN:

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONA MARĶĒJUMS**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Evoltra 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai
Clofarabinum
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

20 mg/20 ml

6. CITA

Sanofi B.V.

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Evoltra 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai *Clofarabinum*

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Evoltra un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Evoltra lietošanas
3. Kā lietot Evoltra
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Evoltra
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Evoltra un kādam nolūkam to lieto

Evoltra satur aktīvo vielu klofarabīnu. Klofarabīns pieder pie pretvēža līdzekļu grupas. Tas iedarbojas, kavējot šo balto asins šūnu patoloģisko augšanu, un pakāpeniski iznīcina tās. Vislabāk tas darbojas pret šūnām, kas ātri dalās – tādām kā vēža šūnas.

Evoltra lieto bērnu (≥ 1 gadu vecu), pusaudžu un jauniešu līdz 21 gada vecumam ar akūtu limfoleikozi (ALL) ārstēšanai, ja iepriekšējā ārstēšana ir bijusi neefektīva vai kļuvusi neefektīva. Akūtu limfoleikozi izraisa dažu veidu balto asins šūnu patoloģiska augšana.

2. Kas Jums jāzina pirms Evoltra lietošanas

Nelietojiet Evoltra šādos gadījumos:

- **ja Jums ir alerģija** pret klofarabīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- **ja Jūs barojat bērnu ar krūti** (lūdzu, izlasiet apakšpunktu „Grūtniecība un barošana ar krūti” zemāk);
- **ja Jums ir smagas nieru vai aknu slimības.**

Pastāstiet savam ārstam, ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Ja esat vecāks bērnam, kurš tiek ārstēts ar Evoltra, pastāstiet ārstam, ja kāds no nosacījumiem attiecas uz Jūsu bērnu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pastāstiet savam ārstam, ja kāds no šiem nosacījumiem attiecas uz Jums. Iespējams, ka Evoltra Jums neder:

- **ja Jums ir bijusi smaga reakcija pēc iepriekšējās šo zāļu lietošanas;**
- **ja Jūs slimojat** vai iepriekš esat slimojis ar **nieru slimību;**
- **ja Jūs slimojat** vai iepriekš esat slimojis ar **aknu slimību;**
- **ja Jūs slimojat** vai iepriekš esat slimojis ar **sirds slimību.**

Nekavējoties pastāstiet ārstam vai aprūpētājam, ja Jūs novērojat kādu no turpmāk nosauktā, jo, iespējams, Jums ir nepieciešams pārtraukt ārstēšanu:

- ja Jums ir drudzis vai augsta temperatūra – tā kā klofarabīns samazina kaulu smadzeņu ražoto asins šūnu skaitu, Jums ir daudz lielāka iespējamība saslimt ar infekcijas slimībām;
- ja Jums ir apgrūtināta elpošana, bieža elpošana vai elpas trūkums;
- ja Jūs jūtat izmaiņas sirdsdarbības ātrumā;
- ja Jums ir reibonis (viegls apreibums) vai ģībonis – tas var būt zema asinsspiediena simptoms;
- ja Jums ir slikta dūša vai caureja (šķidrš vēders);
- ja Jūsu urīns ir tumšāks nekā parasti – svarīgi ir dzert daudz ūdens, lai izvairītos no dehidratācijas;
- ja Jums parādās izsitumi ar čulgām vai čūlas mutes dobumā;
- ja Jums zūd ēstgriba, ir slikta dūša, vemšana, caureja, tumšs urīns un gaišas krāsas izkārnījumi, sāpes vēderā, dzelte (ādas un acu dzeltenums) vai ja Jums ir slikta pašsajūta, tie varētu būt aknu iekaisuma (hepatīts) vai aknu bojājuma (aknu mazspēja) simptomi;
- ja Jums izdalās maz urīna vai tas neizdalās vispār, ja Jums ir miegainība, slikta dūša, vemšana, aizdusa, ēstgribas trūkums un/vai vājums (tās var būt akūtas nieru mazspējas/nieru mazspējas pazīmes).

Ja esat vecāks bērnam, kurš tiek ārstēts ar Evoltra, **pastāstiet ārstam, ja kāds no iepriekš minētajiem nosacījumiem attiecas uz Jūsu bērnu.**

Ārstēšanas ar Evoltra laikā, lai uzraudzītu Jūsu veselības stāvokli, ārsts regulāri veiks asins analīzes un citas analīzes. Šo zāļu darbības mehānisma dēļ, tās var ietekmēt Jūsu asins sastāvu un citus orgānus.

Konsultējieties ar savu ārstu par kontracepciju. Jauniem vīriešiem un sievietēm ārstēšanas laikā un pēc tās ir jālieto efektīva kontracepcija. Skatīt apakšpunktu "Grūtniecība un barošana ar krūti" zemāk. Evoltra var bojāt gan vīriešu, gan sieviešu reproduktīvos orgānus. Jautāji savam ārstam, kā rīkoties, lai aizsargātu sevi vai varētu nodibināt ģimeni.

Citas zāles un Evoltra

Pastāstiet ārstam, ja lietojat vai nesen esat lietojis šādas zāles:

- zāles sirds slimību ārstēšanai;
- jebkādas zāles, kas maina asinsspiedienu;
- zāles, kas ietekmē aknas vai nieres;
- jebkādas citas zāles, ieskaitot zāles, kuras var iegādāties bez receptes.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Klofarabīns nav piemērots lietošanai grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad tas ir absolūti nepieciešams.

Sievietēm, kurām var iestāties grūtniecība: ārstēšanas laikā ar klofarabīnu un 6 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas Jums jālieto efektīva kontracepcija. Ja grūtniece lieto klofarabīnu, tas var nelabvēlīgi ietekmēt nedzimušo bērnu. Ja Jūs esat grūtniece vai Jums iestājas grūtniecība ārstēšanas laikā ar klofarabīnu, **nekavējoties konsultējieties ar ārstu.**

Arī vīriešiem jālieto efektīva kontracepcija, un viņiem jāiesaka neradīt bērnu klofarabīna lietošanas laikā un 3 mēnešus pēc ārstēšanas pabeigšanas.

Ja Jūs barojat bērnu ar krūti, pirms ārstēšanas uzsākšanas Jums jāpārtrauc barošana un Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti ārstēšanas laikā un 2 nedēļas pēc tās beigām.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet ierīces un mehānismus, ja jūtat reiboni, vieglu apreibumu, vai Jums ir ģībonis.

Evoltra satur nātriju

Šīs zāles satur 72 mg nātrija (galvenā pārtikā lietojamā/vārāmā sāls sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas ir līdzvērtīgi 3,6% ieteicamās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem. Ja Jums ilgstoši ārstēšanas kursa laikā katru dienu jālieto 5 vai vairāk flakonu, konsultējieties ar savu farmaceitu vai ārstu, īpaši, ja Jums ieteikts ievērot diētu ar ierobežotu sāls (nātrija) daudzumu.

3. Kā lietot Evoltra

Ārstēšanu ar Evoltra Jums ir parakstījis kvalificēts ārsts ar pieredzi leikožu ārstēšanā.

Ārsts piemeklēs devu, kas ir piemērota Jums, atkarībā no Jūsu garuma, ķermeņa masas un pašsajūtas. Pirms Evoltra ievadīšanas zāles tiks atšķaidītas ar nātrija hlorīda šķīdumu (sāls un ūdens). Izstāstiet savam ārstam, ja ievērojat diētu ar samazinātu nātrija daudzumu, jo tas var ietekmēt zāļu ievadīšanas veidu.

Jūsu ārsts parakstīs Jums Evoltra vienu reizi dienā 5 dienas pēc kārtas. To Jums ievadīs infūzijas veidā, izmantojot garu, tievu caurulīti, kas pievienota vēnai (pilinātāju) vai zem ādas ievietotai ierīcei (portam), ja Jums (vai Jūsu bērnam) ir implantēta šī nelielā medicīniskā ierīce. Infūzijas ilgums būs 2 stundas. Ja Jūsu (vai Jūsu bērna) ķermeņa masa ir mazāka par 20 kg, infūzijas laiks var būt ilgāks.

Ārsts kontrolēs Jūsu veselības stāvokli, un atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanu viņš var mainīt devu. Lai novērstu dehidratāciju, svarīgi ir dzert lielu daudzumu ūdens.

Ja esat lietojis Evoltra vairāk nekā noteikts

Ja Jūs domājat, ka Jums varētu būt ievadīts pārāk liels zāļu daudzums, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Ja esat aizmirsis lietot Evoltra

Ārsts pastāstīs, kad Jums nepieciešams ievadīt zāles. Ja Jums šķiet, ka esat izlaidis devu, nekavējoties pastāstiet to savam ārstam.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautāriet ārstam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Ļoti bieži (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- trauksme, galvassāpes, drudzis, nogurums;
- slikta dūša un vemšana, caureja (šķidrās vēders);
- pietvīkums, nieze un ādas iekaisums, gļotādu iekaisums, piemēram, mutē un citās vietās;
- Jūs varat biežāk nekā parasti slimot ar infekcijas slimībām, jo Evoltra var samazināt noteiktu asins šūnu skaitu Jūsu organismā;
- ādas izsitumi, kas var būt niezoši, sarkani, sāpīgi, vai ādas lobīšanās, ieskaitot uz plaukstām un pēdām, vai nelieli sarkanīgi vai purpursarkani plankumi zem ādas.

Bieži (var skart ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem):

- asins infekcijas, pneimonija, jostas roze, implantu infekcijas, mutes infekcijas, piemēram, piena sēnīte un aukstumpumpas;
- izmaiņas asins bioķīmiskajās analīzēs, izmaiņas baltajās asins šūnās;
- alerģiskas reakcijas;
- slāpju sajūta un tumšāka vai mazāka daudzuma urīna izdalīšana nekā parasti, samazināta ēstgriba vai tās zudums, svara zudums;
- uzbudinājums, aizkaitināmība vai nemiers;
- nejutīguma vai vājuma sajūta rokās un kājās, ādas nejutīgums, miegainība, reibonis, trīce;

- dzirdes traucējumi;
- šķidruma uzkrāšanās ap sirdi, ātra sirds darbība;
- zems asinsspiediens, pietūkums zilumu veidošanās dēļ;
- asins noplūde no mazajiem asinsvadiem, ātra elpošana, asiņošana no deguna, elpošanas traucējumi, aizdusa, klepus;
- asins vemšana, sāpes vēderā, sāpes sēžamvietā;
- asiņošana galvā, vēdera dobumā, zarnās un plaušās, mutes dobumā vai smaganu asiņošana, čūlas mutē, iekaisusi mutes gļotāda;
- ādas un acu dzeltena nokrāsa (saukta arī par dzelti) vai citi aknu darbības traucējumi;
- zilumu veidošanās, matu izkrišana, ādas krāsas izmaiņas, pastiprināta svīšana, sausa āda vai citi ādas bojājumi;
- sāpes krūšu kurvī vai kaulos, sāpes kaklā vai mugurā, sāpes ekstremitātes, muskuļos vai locītavās;
- asinis urīnā;
- orgānu mazspēja, sāpes, paaugstināts muskuļu tonuss, šķidruma aizture un ķermeņa daļu, tai skaitā roku un kāju tūska, psihiskā stāvokļa izmaiņas, karstuma vai aukstuma sajūta, vai izmainīta pašsajūta;
- klofarabīns var ietekmēt noteiktu vielu koncentrācijas asinīs. Jūsu ārsts veiks regulāras asins analīzes, lai pārbaudītu, vai Jūsu organisms darbojas pareizi;
- aknu bojājums (aknu mazspēja);
- maz urīna vai tas neizdalās vispār, miegainība, slikta dūša, vemšana, aizdusa, ēstgribas trūkums un/vai vājums (iespējamās akūtas nieru mazspējas vai nieru mazspējas pazīmes).

Retāk (var skart ne vairāk kā 1 no 100 cilvēkiem):

- aknu iekaisums (hepatīts).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Evoltra

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Nesasaldēt. Pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas Evoltra jāizlieto nekavējoties vai 24 stundu laikā, ja tiek uzglabāts ledusskapī (temperatūrā no 2 līdz 8°C).

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicāji farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Evoltra satur

- Aktīvā viela ir klofarabīns. Katrs ml satur 1 mg klofarabīna. Katrs 20 ml flakons satur 20 mg klofarabīna.
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds un ūdens injekcijām.

Evoltra ārējais izskats un iepakojums

Evoltra ir koncentrāts infūziju šķidruma pagatavošanai. Tas ir caurspīdīgs, gandrīz bezkrāsains šķidrums, kas tiek sagatavots un atšķaidīts pirms lietošanas. Tas tiek piegādāts 20 ml stikla flakonos.

Flakoni satur 20 mg klofarabīna un ir iepakoti kastītē. Kastītē var būt 1, 3, 4, 10 vai 20 flakoni, bet visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nīderlande

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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)

Česká republika

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

Magyarország

sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Šīs zāles ir reģistrētas "izņēmuma kārtā". Tas nozīmē, ka sakarā ar šīs slimības retumu nav bijis iespējams iegūt pilnīgu informāciju par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra ik gadu pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu> un Zāļu valsts aģentūras tīmekļa vietnē www.zva.gov.lv. Tur ir arī saites ar citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Īpaši piesardzības pasākumi attiecībā uz ievadīšanu

Evoltra 1 mg/ml koncentrāts infūziju šķīduma pagatavošanai pirms lietošanas jāatšķaida. Tas ir jāfiltrē caur sterilu 0,2 mikrometru šļirces filtru un pēc tam jāatšķaida ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) intravenozo infūziju šķīdumu, lai panāktu kopējo tilpumu atbilstoši piemēriem, kas doti tabulā zemāk. Tomēr galīgais atšķaidīšanas tilpums var atšķirties atkarībā no pacienta klīniskā stāvokļa un ārsta ieskatiem. (Ja nav iespējams izmantot 0,2 mikrometru šļirces filtru, koncentrāts ir jāfiltrē, izmantojot 5 mikrometru filtru, jāatšķaida un pēc tam jāievada, izmantojot intravenozā sistēmā iestrādātu 0,22 mikrometru filtru.)

Ieteicamā atšķaidīšanas shēma, pamatojoties uz ieteicamo klofarabīna devu 52 mg/m²/dienā		
Ķermeņa virsmas laukums (m²)	Koncentrāts (ml)*	Kopējais atšķaidītais tilpums
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
no 1,45 līdz 2,40	no 75,4 līdz 124,8	150 ml
no 2,41 līdz 2,50	no 125,3 līdz 130,0	200 ml
*Katrs ml koncentrāta satur 1 mg klofarabīna. Katrs 20 ml flakons satur 20 mg klofarabīna. Tādēļ pacientiem ar ķermeņa virsmas laukumu ≤ 0,38 m ² ieteicamās klofarabīna dienas devas sagatavošanai būs nepieciešama tikai daļa no viena flakona satura. Tomēr pacientiem ar ķermeņa		

virsmas laukumu $> 0,38 \text{ m}^2$ ieteicamās klofarabīna dienas devas sagatavošanai būs nepieciešams no 1 līdz 7 flakonu saturs.

Atšķaidītam koncentrātam jābūt dzidram, bezkrāsainam šķīdumam. Pirms lietošanas vizuāli jāpārbauda, vai šķīdums nesatur piemaisījumus un nav mainījis krāsu.

Atšķaidīts koncentrāts ir ķīmiski un fizikāli stabils 3 dienas 2 līdz 8°C temperatūrā un istabas (līdz 25°C) temperatūrā. No mikrobioloģiskā viedokļa tas ir jāizlieto nekavējoties. Ja zāles netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas ir atbildīgs zāļu lietotājs, un parasti laiks nedrīkst pārsniegt 24 stundas 2 līdz 8°C temperatūrā, ja vien atšķaidīšana nav veikta kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos. Nesasaldēt.

Norādījumi par rīkošanos

Jāievēro procedūras par atbilstošu rīkošanos ar pretvēža līdzekļiem. Rīkojoties ar citotoksiskām zālēm, jāievēro piesardzība.

Strādājot ar Evoltra, ieteicams izmantot vienreizējās lietošanas cimdus un aizsargapģērbu. Ja zāles nonāk saskarē ar acīm, ādu vai gļotādām, nekavējoties skalojiet ar lielu ūdens daudzumu. Grūtnieces nedrīkst rīkoties ar Evoltra.

Iznīcināšana

Evoltra ir paredzēta tikai vienreizējai lietošanai. Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.