

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Evoltra 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' konċentrat fih 1 mg ta' clofarabine.
Kull kunjett ta' 20 ml fih 20 mg ta' clofarabine.

Eċċipjent b'effett magħruf:

Kull kunjett ta' 20 ml fih 180 mg ta' sodium chloride, li huwa ekwivalenti għal 3.6 mg ta' sodium f'kull ml (0.2 mmol).

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Soluzzjoni ċara prattikament bla kulur b'pH ta' minn 4.5 sa 7.5 u ożmolarità ta' minn 270 sa 310 mOsm/l

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

It-trattament ta' lewkimja akuta limfoblastika (ALL) f'pazjenti pedjatriċi li rkadew jew huma refrattarji wara li ngħataw qabel ta' l-anqas żewġ reġimeni u fejn ma hemm l-ebda għażla għal trattament iehor li kien antiċipat li jwassal għal rispons dewwiem. Is-sigurtà u l-effikaċja kienu assessjati fi studji ta' pazjenti ta' ≤ 21 sena fid-dijanjosi inizjali (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

It-terapija trid tibda u tkun issorveljata minn tabib li għandu esperjenza fil-immaniġġjar ta' pazjenti li għandhom lewkimji akuti.

Pożoloġija

Popolazzjoni adulta (inkluż l-anzjani)

Bħalissa m'hemmx tagħrif suffiċjenti biex tistabbilixxi s-sigurtà u l-effikaċja ta' clofarabine f'pazjenti adulti (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Tfal u adolexxenti ($\geq$ sena)

Id-doża rrakkomandata meta jintuża bħala monoterapija hi ta' 52 mg/m² ta' l-erja tas-superfiċje tal-ġisem mogħtija b'infużjoni għal ġol-vini fuq perijodu ta' 2 sigħat kuljum matul 5 ġranet konsekuttivi. L-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-ġisem trid ikun ikkalkulata permezz ta' l-użu tat-tul u piż attwali tal-

pazjent qabel il-bidu ta' kull ċiklu. Iċ-ċikli tat-trattament għandhom ikunu ripetuti minn kull 2 sa 6 ġimgħat (mill-ġurnata tal-bidu ta' ċiklu ta' qabel) wara l-irkupru ta' l-ematopojesi normali (i.e. $ANC \geq 0.75 \times 10^9/l$) u għandna mmorru lura għall-funzjoni organika tal-linja bażi. Jista' jkun hemm bżonn ta' tnaqqis ta' 25% fid-doża f'pazjenti li qeghdin jesperjenzaw tossiċitajiet sinifikanti (ara hawn taht). Bħalissa l-esperjenza dwar l-użu f'pazjenti li qed jirċievu aktar minn 3 ċikli ta' trattament hi limitata (ara sezzjoni 4.4).

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jirrispondu għal clofarabine jirnexxilhom jirrispondu wara ċiklu wieħed jew 2 ta' trattament (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, il-benefiċċju u r-riskji potenzjali assoċjati mat-terapija kontinwa f'pazjenti li ma juru l-ebda titjib ematoloġikali u/jew kliniku wara 2 ċikli ta' trattament għandhom ikunu assessjati mit-tabib kuranti (ara sezzjoni 4.4).

Tfal li jiżnu < 20 kg

Fin ta' infużjoni ta' > 2 sigħat għandu jkun meqjus biex jgħin fit-tnaqqis ta' sintomi ta' ansjetà u irritabilità, u biex jiġu evitati konċentrazzjonijiet għoljin massimi ta' clofarabine (ara sezzjoni 5.2).

Tfal < sena

M'hemm l-ebda tagħrif dwar il-farmakokinetiċi, sigurtà jew l-effikaċja ta' clofarabine fit-trabi. Għalhekk għad trid tiġi stabbilita rakkomandazzjoni ta' dożaġġ sigur u effettiv f'pazjenti (< 1 sena).

Tnaqqis fid-doża fil-każ ta' pazjenti li qed ikollhom tossiċità fid-demmi

Jekk l-ANC ma jirkuprax sa 6 ġimgħat mill-bidu ta' ċiklu ta' trattament, aspirat/biopsija tal-mudullun ta' l-għadma għandha ssir biex jiġi determinat jekk hemmx xi marda refrattarja. Jekk il-lewkimja persistenti mhix evidenti, hu rrakkomandat lid-doża għaċ-ċiklu li jmiss għandha titnaqqas b'25% tad-doża preċedenti wara l-irkuprar ta' l-ANC għal $\geq 0.75 \times 10^9/l$. Jekk il-pazjenti jesperjenzaw $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ għal aktar minn 4 ġimgħat mill-bidu ta' l-aħħar ċiklu, hu rrakkomandat lid-doża għaċ-ċiklu li jmiss titnaqqas b'25%.

Tnaqqis fid-doża fil-każ ta' pazjenti li qed ikollhom tossiċità mhux fid-demmi

Każi infettivi

Jekk pazjent jiżviluppa infezzjoni klinikalment sinifikanti, it-trattament b'clofarabine jista' jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tkun ikkontrollata klinikalment. F'dan il-perjodu, it-trattament jista' jerga' jinbeda u tingħata d-doża shiha. Jekk ikun hemm infezzjoni oħra sinifikanti klinikalment, it-trattament bil-clofarabine għandu jitwaqqaf sakemm l-infezzjoni tkun klinikalment ikkontrollata u tista' terġa' tingħata bi tnaqqis fid-doża ta' 25%.

Każi li mhumiex infettivi

Jekk il-pazjent jesperjenza wieħed jew aktar tossiċitajiet severi (tossiċitajiet Grad 3 tal-Kriterja tat-Tossiċità Komuni (CTC) ta' l-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI) ta' l-US u liema tossiċitajiet jeskludu dardir u ramettar); it-trattament għandu jkun postpost sakemm it-tossiċitajiet jirrisolvu sal-parametri tal-linjabazi jew sal-punt fejn ma għadhomx severi aktar u l-benefiċċji potenzjali tat-trattament kontinwu b'clofarabine ikun akbar mir-riskju tat-tali kontinwazzjoni. Imbagħad hu rrakkomandat li clofarabine jingħata f'livell ta' doża mnaqqsa b'25%.

Jekk pazjent jesperjenza l-istess tossiċità severa fit-tieni okkażjoni, it-trattament għandu jkun postpost sakemm it-tossiċità tirrisolvi sal-parametri tal-linjabazi jew sal-punt sakemm ma tkunx aktar severa u l-benefiċċju potenzjali tat-trattament kontinwu b'clofarabine ikun akbar mir-riskju ta' tali kontinwazzjoni. Imbagħad hu rrakkomandat li clofarabine jingħata f'livell ta' doża mnaqqsa bi 25% oħra.

Kwalunkwe pazjent li jesperjenza tossiċità severa fit-tielet okkażjoni, tossiċità severa li ma tirkuprax fi żmien 14-il ġurnata (ara hawn fuq għall-eskluzjonijiet), jew tossiċità li tista' tikkawża l-mewt jew tossiċità diżabbilanti (tossiċità Grad 4 ta' CTC tal-NCI ta' l-US) m'għandux jibqgħu jingħata trattament b'clofarabine (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjonijiet speċjali*Indeboliment renali*

Id-dejta limitata disponibbli tindika li clofarabine jista' jakkumula f'pazjenti bi tneħħija mnaqqsa ta' kreatinina (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2). Clofarabine hu kontra-indikat f'pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza severa renali (ara sezzjoni 4.3) u għandu jintuża bir-reqqa f' pazjenti b'insuffiċjenza renali ħafifa għal moderata (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 – < 60 ml/min) jeħtieġu tnaqqis ta' 50% fid-doża (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment epatiku

M'hemmx esperjenza dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku (serum bilirubin > 1.5 x ULN (il-limitu ta' fuq tan-normal) kif ukoll AST u ALT > 5 x ULN) u l-fwied hu organu potenzjali bersall għat-tossicità. Għalhekk, clofarabine hu kontra-indikat f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (ara sezzjoni 4.3) u għandu jintuża bir-reqqa f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif għal moderat (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-dożaġġ irrakkomandat għandu jingħata permezz ta' infużjoni għal ġol-vini għalkemm kien mogħti permezz ta' kateter minn ġol-vina ċentrali f'provi kliniċi kontinwi. Evoltra ma għandhiex titħallat ma' jew tingħata fl-istess hin permezz ta' l-użu ta' l-istess linja minn ġol-vina ma' prodotti mediċinali oħra (ara sezzjoni 6.2). Għal istruzzjonijiet dwar filtrazzjoni u dilwizzjoni tal-product mediċinali qabel ma jingħata (ara sezzjoni 6.6).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe wieħed mill-eċċipjenti elenkati fis-sezzjoni 6.1.

L-użu f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza renali severa jew indeboliment epatiku sever.

Treddiġh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Evoltra hi agent antineplastiku qawwi u għandha reazzjonijiet avversi ematoloġikali u non-ematoloġikali li huma potenzjalment sinifikanti (ara sezzjoni 4.8).

Il-parametri li ġejjin għandhom jkunu monitorjati bir-reqqa f'pazjenti li jingħataw trattament b'clofarabine:

- L-għadd shih taċ-ċelluli tad-demmm u l-plejtlits għandhom jittieħdu f'intervalli regolari, aktar ta' spiss f'pazjenti li jiżviluppaw ċitopeniji.
- Il-funzjoni renali u epatika qabel, matul it-trattament attiv u wara t-terapija. Clofarabine għandu jitwaqqaf minnufih jekk ikunu osservati żidiet sostanzjali fil-kreatinina, fl-enzimi tal-fwied u/jew fil-bilirubin.
- L-istatus respiratorju, pressjoni tad-demmm, bilanċ tal-fluwidu u piż matul u immedjatament wara l-perijodu ta' 5 granet ta' għoti ta' clofarabine.

Disturbi tad-demmm u tas-sistema limfatika

It-trażzin tal-mudullun għandu jiġi antiċipat. Dan hu normalment reversibbli u jidher li jiddependi mid-doża. Trażzin sever tal-funzjoni tal-mudullun, li jinkludi newtopenija, anemija, u tromboċitopenija, kien osservat f'pazjenti kkurati bi clofarabine. Ġiet irrapportata l-emorragija, li tinkludi l-emorragija fil-moħh, fl-imsaren u fil-pulmun u li tista' tkun fatali. Il-parti l-kbira mill-każijiet kienu assoċjati ma' tromboċitopenija (ara sezzjoni 4.8).

Barra minn hekk, fil-bidu tal-kura, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti fl-istudji kliniċi kellhom indeboliment fid-demmi bħala manifestazzjoni ta' lewkimja. Minhabba li dawn il-pazjenti jkollhom kundizzjoni immunokompromessa li tkun teżisti minn qabel, kif ukoll newtopenija fit-tul li tista' tirriżulta mill-kura bi clofarabine, huma jkollhom riskju miżjud għal infezzjonijiet opportunistiċi severi, li jinkludu sepsis severa b'riżultati potenzjalment fatali. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' infezzjoni u jiġu kkurati fil-pront.

Matul il-kura bi clofarabine kienu rrapportati każi ta' enterokolite, li jinkludu kolite newtopenika, infjammazzjoni tal-musrana l-għamja, kolite bi *C. difficile*. Dan sehh b'mod iktar frekwenti fi żmien 30 jum mill-kura, u fl-isfond ta' kimoterapija kkombinata. Enterokolite tista' twassal għal nekrozi, perforazzjoni jew kumplikazzjonijiet relatati ma' sepsis u tista' tkun assoċjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' enterokolite.

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda

Ġew irrapportati s-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS - *Stevens - Johnson syndrome*) kif ukoll nekrolizi epidermali tossika (TEN - *toxic epidermal necrolysis*), inklużi każijiet fatali (ara sezzjoni 4.8). Clofarabine għandu jitwaqqaf għal raxx li jinvolvi tqaxxir jew infafet, jew jekk ikun hemm suspett ta' SJS jew TEN.

Neoplażmi beninni u malinni (inklużi ċesti u polipi) u Disturbi fis-sistema immuni

L-għoti ta' clofarabine jirriżultata fi tnaqqis mghaġġel taċ-ċelluli periferali tal-lewkimja.

Pazjenti li qed jirċievu trattament bi clofarabine għandhom ikunu evalwati u mmonitorjati għal sinjali u sintomi tas-sindromu tal-lysis tat-tumur u ħruġ ta' ċitokini (p.e. takipneja, takikardija, ipotensjoni, odema pulmonari) li jistgħu jiżviluppaw f'Sindromu ta' Rispons Infjammatorju Sistemiku (SIRS), sindromu ta' tnixxija kapillari u/jew disfunzjoni organika (ara sezzjoni 4.8).

- L-għoti profilattiku ta' allopurinol għandu jiġi kkunsidrat jekk iperurikemija (minhabba li jinhall it-tumur) tkun mistennija.
- Il-pazjenti għandhom jirċievu fluwidi fil-vina matul il-perijodu ta' 5 ijiem tal-għoti ta' clofarabine biex jitnaqqsu l-effetti ta' lisi tat-tumur u avvenimenti oħra.
- L-użu ta' steroidi profilattici (eż., 100 mg/m² ta' hydrocortisone f'Jiem 1 sa 3), jista' jkun ta' benefiċċju billi jimpedixxi sinjali jew sintomi ta' SIRS jew tnixxija kapillari.

Clofarabine għandu jitwaqqaf minnufih jekk il-pazjenti juru sinjali bikrin jew sintomi ta' SIRS/sindrom ta' nixxija kapillari jew anormalità sostanzjali organika u għandhom jittieħdu miżuri adattati ta' appoġġ. Flimkien ma' dan, il-kura bi clofarabine għandha titwaqqaf jekk il-pazjent tibaxxielu l-pressjoni għal kwalunkwe raġuni matul il-5 ijiem tal-għoti. Aktar trattament bi clofarabine, ġeneralment b'doża aktar baxxa, jista' jitqies meta l-pazjenti ikunu stabilizzati u l-funzjoni ta' l-organu tkun marret lura għal-linja bażi.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jirrispondu għal clofarabine jirnexxilhom jirrispondu wara ċiklu wieħed jew 2 ta' trattament (ara sezzjoni 5.1). Għalhekk, il-benefiċċju u r-riskji potenzjali assoċjati mat-terapija kontinwa f'pazjenti li ma juru l-ebda titjib ematoloġikali u/jew kliniku wara 2 ċikli ta' trattament għandhom ikunu assessjati mit-tabib kuranti.

Disturbi fil-qalb

Pazjenti li jbatu minn mard kardjaku u dawk li qed jieħdu prodotti mediċinali li hu magħruf li jaffettwaw il-pressjoni tad-demmi jew funzjoni kardjaka għandhom ikunu mmonitorjati sewwa matul it-trattament b'clofarabine (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

M'hemmx esperjenza minn studji kliniċi dwar l-użu f'pazjenti pedjatriċi li jbatu minn insuffiċjenza tal-kliwi (definita fl-istudji kliniċi bħala kreatinina tas-serum $\geq 2 \times$ ULN għall-età) u clofarabine fil-biċċa l-kbira tal-każi jitneħħa mill-kliwi. Dejta farmakokinetika tindika li clofarabine jista' jakkumula f'pazjenti bi tnaqqis fil-kreatinina fis-serum (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk wieħed għandu joqgħod attent meta juża clofarabine fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-kliwi li tvarja bejn mhux qawwija u moderata (ara sezzjonijiet 4.2 għal aġġustamenti fid-doża). Il-profil tas-sigurtà ta' clofarabine ma ġiex stabbilit f'pazjenti b'indeboliment sever tal-kliwi jew f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija tas-sostituzzjoni tal-kliwi (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' prodotti

medicinali li ġew assoċjati mat-tossicità tal-kliwi u dawk eliminati mit-tnixxija tubulari, bħal NSAIDs, amphotericin B, methotrexate, aminosides, organoplatines, foscarnet, pentamidine, cyclosporin, tacrolimus, acyclovir u valganciclovir, għandhom ikunu evitati speċjalment matul il-perijodu ta' għoti ta' 5 ijiem ta' clofarabine; preferenza għandha tingħata lil dawk il-prodotti medicinali li mhumiex magħrufa li huma nefrotossici (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Insuffiċjenza renali jew insuffiċjenza renali akuta ġiet osservata bħala konsegwenza ta' infezzjonijiet, sepsis u sindromu ta' lisi ta' tumur (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu segwiti għal tossicità renali u jekk ikun meħtieġ clofarabine għandu jitwaqqaf.

Ġie osservat li l-frekwenza u s-severità tar-reazzjonijiet avversi, b'mod partikulari l-infezzjoni, ittnaqqis fl-attività tal-mudullun fl-għadam (newtropinja) u l-epatotossicità, jiżiedu meta clofarabine jintuża flimkien ma' mediċini oħra. Minhabba f'hekk, il-pazjenti għandhom jiġu segwiti mill-viċin meta clofarabine jintuża f'skedi ta' dożaġġ flimkien ma' mediċini oħra.

Il-pazjenti li jkunu qed jirċievu clofarabine jista' jkollhom rimettar u dijarea; għalhekk għandhom jingħataw parir dwar miżuri adattati biex jevitaw id-deidratazzjoni. Il-pazjenti għandhom jingħataw twissija biex jieħdu parir mediku jekk ikollhom sintomi ta' sturdament, episodji ta' hażin, jew ittnaqqis fl-ammont ta' awrina li jipproduċu. Prodotti medicinali profilattici anti-emetici għandhom jiġu kkunsidrati.

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

M'hemmx esperjenza dwar l-użu f'pazjenti li jbatu minn indeboliment epatiku (serum bilirubin $> 1.5 \times \text{ULN}$ kif ukoll AST u ALT $> 5 \times \text{ULN}$) u l-fwied hu organu potenzjali bersall għat-tossicità. Għalhekk clofarabine għandu jintuża bir-reqqa f' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza epatika li hi bejn mhix qawwija u moderata (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3). L-użu konkomitanti ta' prodotti medicinali li kienu assoċjati mat-tossicità epatika għandu jkun evitat kemm jista' jkun (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Jekk pazjent ikollu newtropinja ta' Grad 4 (ANC $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$) li ddum ≥ 4 ġimgħat, minhabba tossicità ematoloġika allura d-doża għandha titnaqqas b'25% għaċ-ċiklu li jmiss.

Kwalunkwe pazjent li jkollu tossicità mhux ematoloġika severa għat-tielet darba (tossicità Grad 3 ta' CTC tal-NCI ta' l-US), tossicità severa li ma tirkuprax fi żmien 14-il ġurnata (hlief għal dardir/rimettar) jew tossicità mhux infettiva u mhux ematoloġika li tirriżulta f'diżabilita' jew tkun potenzjalment fatali (tossicità Grad 4 ta' CTC tal-NCI ta' l-US) m'għandux jibqa' jingħataw trattament bi clofarabine (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti li fil-passat sarilhom trapjant ematopoietiku ta' ċelluli staminali (HSCT) jistgħu jkunu f'riskju oġġ għal epatotossicità li hi sugġestiva ta' mard okklużiv tal-vini (VOD) wara l-kura bi clofarabine (40 mg/m^2) meta jintuża flimkien ma' etoposide (100 mg/m^2) u cyclophosphamide (440 mg/m^2). Matul il-perijodu ta' wara l-tqegħid fis-suq, wara l-kura b'clofarabine, reazzjonijiet avversi serji epatotossici ta' VOD f'pazjenti pedjatriċi u adulti kienu assoċjati ma' riżultati fatali. Ġew irrapportati każijiet ta' epatite u ta' insuffiċjenza epatika, inklużi b'riżultati fatali, b'trattament ta' clofarabine (ara sezzjoni 4.8).

Il-biċċa l-kbira mill-pazjenti rċeview tipi ta' kura ta' kondizzjonament li kienu jinkludu busulfan, melphan, u/jew it-tehid flimkien ta' cyclophosphamide u l-irradazzjoni totali tal-ġisem. Avvenimenti epatotossici severi kienu rrapportati fi studju ta' Fażi 1/2, li sar bi clofarabine flimkien ma' mediċina oħra, f'pazjenti pedjatriċi li kellhom rikaduta ta' lewkimja jew lewkimja akuta refrattarja.

Bħalissa hemm tagħrif limitat dwar is-sigurtà u l-effikaċja ta' clofarabine meta jingħataw għal aktar minn 3 ċikli ta' trattament.

Evoltra fih is-sodium

Dan il-prodott medicinali fih 72 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 3.6 % tat-tehid massimu kuljum ta' sodium irrakkomandat mid-WHO. Id-doża massima ta' kuljum ta' dan il-prodott hija ekwivalenti għal 23.4 % tat-tehid massimu kuljum ta' sodium irrakkomandat mid-WHO. Evoltra huwa kkunsidrat li għandu livell għoli ta' sodium. Dan għandu jiġi kkunsidrat speċjalment f'dawk li qegħdin fuq dieta ristretta ta' melh.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Ma saru ebda studji ta' interazzjoni. Imma, m'hemmx interazzjonijiet klinikalment sinifikanti ma' prodotti mediċinali oħra jew ma' testijiet tal-laboratorju.

Clofarabine mhuwiex metabolizzat b'mod li jingħaraf bis-sistema enzimatika cytochrome P450 (CYP). Għalhekk, x'aktarx ma jkun hemm l-ebda interazzjoni ma' sustanzi attivi li jinibixxu jew jikkawgaw l-enżimi cytochrome P450. Barra minn dan, mhux probabbli li clofarabine jinibixxi kwalunkwe wieħed mill-5 ižoformi umani magħguri CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4) jew iħaffef 2 minn dawn l-ižoformi (1A2 u 3A4) fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma li jintlaħqu wara l-infuzjoni għal ġol-vini ta' 52 mg/m²/kuljum. B'hekk, mhux mistenni, li jaffettwa l-metaboliżmu ta' sustanzi attivi li huma substrati magħrufa għal dawn l-enżimi.

Il-biċċa l-kbira ta' clofarabine hu mneħhi permezz tal-kliwi. Għaldaqstant, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li ġew assoċjati mat-tossiċità tal-kliwi u dawk eliminati mit-tnixxija tubulari, bħal NSAIDs u amphotericin B, methotrexate, aminosides, organoplatines, foscarnet, pentamidine, immunosoppressanti (cyclosporin, tacrolimus), acyclovir u valganciclovir, għandhom ikunu evitati partikularment matul il-perijodu ta' għoti ta' 5 ijiem ta' clofarabine (ara sezzjonijiet 4.4, 4.8 u 5.2).

Il-fwied hu organu potenzjali li hu fil-mira għal tossiċità. Għaldaqstant, l-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li kienu assoċjati ma' tossiċità tal-fwied għandu jkun evitat kulmeta dan hu possibbli (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

Pazjenti li qed jieħdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jaffettwaw l-pressjoni tad-demm jew funzjoni kardijaka għandhom ikunu monitorjati sewwa matul it-trattament b'clofarabine (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Minhabba r-riskju ġenotossiku ta' clofarabine (ara sezzjoni 5.3), nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni matul it-trattament b'clofarabine u għal 6 xhur wara li jkun intemm it-trattament.

L-irġiel għandhom jużaw metodi effettivi ta' kontraċezzjoni u jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet waqt li qed jirċievu clofarabine u għal 3 xhur wara li jkun intemm it-trattament.

Tqala

M'hemm l-ebda tagħrif dwar l-użu ta' clofarabine minn nisa tqal. Studju fuq bhejjem urew tossiċità fis-sistema riproduttiva inkluża t-teratoġeniċità (ara sezzjoni 5.3). Clofarabine għandu mnejn jikkawża difetti serji tat-twelid meta jingħata matul it-tqala. Għalhekk, Evoltra m'għandhiex tintuża matul it-tqala, aktar u aktar matul l-ewwel trimestru, għajr meta tkun verament meħtieġa, (p.e. meta l-benefiċċju potenzjali għall-omm ikun akbar mir-riskju għall-fetu). Jekk il-pazjenta issir tqila matul it-trattament b' clofarabine, għandhom ikunu informati dwar il-perikulu li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

Mhux magħruf jekk clofarabine jew il-metaboliti tiegħu jinżilx fil-ħalib uman tas-sider. L-inżul ta' clofarabine fil-ħalib ma ġiex studjat fil-bhejjem. Imma, minhabba il-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi serji fi ftaħ li huma mreddgħa, it-treddiegh għandu jitwaqqaf qabel, matul u fi żmien ġimagħtejn wara t-tlestija tat-trattament b'Evoltra (ara sezzjoni 4.3).

Fertilità

Tossicitajiet marbuta mad-doża fuq organi riproduttivi maskili kienu osservati fil-ġrieden, firien u klieb, u tossicitajiet fuq organi riproduttivi femminili kienu osservati fil-ġrieden (ara sezzjoni 5.3). Peress li l-effett tat-trattament b' clofarabine fuq il-fertilità umana mhux magħruf, l-ippjanar riproduttiv għandu jkun diskuss mal-pazjenti b'mod adattat.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma saru l-ebda studji fuq l-effetti ta' clofarabine fuq il-hila biex issuq u thaddem il-magni. Imma, il-pazjenti għandhom jingħataw parir li huma għandhom mnejn iħossu ċerti effetti mhux mixtieqa bħal sturdament, iħossuhom sturduti, każijiet ta' ħass ħażin matul it-trattament u għandhom jgħidulhom biex ma jsuqux jew iħaddmu magni f'dawn iċ-ċirkustanzi.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Kważi l-pazjenti kollha (98%) kellhom mill-inqas avveniment avvers wieħed li kien ikkunsidrat mill-investigatur tal-istudju li kien marbut ma' clofarabine. L-avvenimenti avversi li kienu rrapportati bl-iktar b'mod frekwenti kienu dardir (61% tal-pazjenti), rimettar (59%), newtopenija bid-deni (35%), uġiġħ ta' ras (24%), raxx (21%), dijarea (20%), ħakk (20%), deni (19%), sindrome ta' eritrodisestesija *palmar-plantar* (15%), għeja kbira (14%), ansjetà (12%), infjammazzjoni tal-mukuża (11%), u fwawar (11%). Tmienja u sittin pazjent (59%) kellhom mill-inqas avveniment avvers serju wieħed li kien marbut ma' clofarabine. Pazjent wieħed waqqaf il-kura wara li nġhata 52 mg/m²/kuljum ta' clofarabine minhabba iperbilirubinemija ta' grad 4 li kienet ikkunsidrata bħala li kienet marbuta ma' clofarabine. Tliet pazjenti mietu minhabba avvenimenti avversi li kienu kkunsidrati mill-investigatur ta' l-istudju li kienu marbuta mal-kura bi clofarabine: wieħed bi problemi respiratorji, ħsara epatoċellulari, u sindrome tat-tnixxija kapillari; pazjent wieħed minn infezzjoni VRE u insuffiċjenza ta' diversi organi; u pazjent wieħed minn xokk settiku u insuffiċjenza ta' diversi organi.

Lista f' forma tabulari tar-reazzjonijiet avversi

It-tagħrif ipprovdut hu bbażat fuq tagħrif miksub minn provi kliniċi li fihom 115-il pazjent (> 1 u < 21 sena) b'jew b'ALL jew lewkimja mijelojda akuta (AML) ingħataw ta' l-anqas doża waħda ta' clofarabine fid-doża rrakkomandata ta' 52 mg/m² kuljum x 5.

Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifikazzjoni tal-organi u l-frekwenza: (komuni ħafna (≥ 1/10); komuni (≥ 1/100 sa < 1/10), mhux komuni (≥ 1/1,000 sa < 1/100); rari (≥ 1/10,000 sa < 1/1,000) u rari ħafna (< 1/10,000)) fit-tabella hawn taht. Reazzjonijiet avversi rrapportati matul il-perijodu ta' wara t-tqegħid fis-suq huma inklużi wkoll fit-tabella t'hawn taht, taht il-kategorija ta' frekwenza "mhux magħrufa" (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont kemm huma serji, bl-aktar serji jtnizzlu l-ewwel:

Pazjenti li kienu jinsabu fi stati avvanzati ta' ALL jew AML għandhom mnejn ikollhom kondizzjonijiet mediċi li huma impossibbli tiseparahom li jagħmlu l-każwalità ta' każi avversi diffiċli biex tassessjahom minhabba varjetà ta' sintomi li għandhom x'jaqsmu ma' l-marda fundamentali, l-progress tagħha u l-ġhotja flimkien ta' prodotti mediċinali numerużi.

Reazzjonijiet avversi meqjusa bħala marbuta ma' clofarabine irrapportati fi frekwenzi ≥ 1/100 (p.e. f' > 1/115 pazjenti) fi studji kliniċi u wara t-tqegħid fis-suq

Infezzjonijiet u infestazzjoni iet	<i>Komuni:</i> Xokk settiku*, sepsis, batterimja, pnemonja, herpes zoster, herpes simplex, kandidijazite tal-ħalq <i>Frekwenza mhux magħrufa:</i> Ċ. kolite <i>difficile</i>
Neoplażmi beninni u malinni (li jinkludu ċesti u polipi)	<i>Komuni:</i> Sindrome ta' l-lisi tat-tumur*
	<i>Komuni ħafna:</i> Newtopenija bid-deni

Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika	<i>Komuni:</i> Newtrop nija
Disturbi fis-sistema immuni	<i>Komuni:</i> Sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni:</i> Anoreksja, nuqqas t'apetit, deidratazzjoni <i>Frekwenza mhux magħrufa:</i> iponatrimja
Disturbi psikjatriċi	<i>Komuni ħafna:</i> Ansjetà <i>Komuni:</i> Aġitazzjoni, nuqqas ta' kwiet f'gismek, tibdil fl-istat mentali
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni ħafna:</i> Uġiġħ ta' ras <i>Komuni:</i> Ngħas tqil, newropatija periferali, parestesija, mejt, roġħda
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<i>Komuni:</i> <i>Hypoaacusis</i>
Disturbi fil-qalb	<i>Komuni:</i> Jingema' likwidu fil-perikardju*, takikardija*
Disturbi vaskulari	<i>Komuni ħafna:</i> Fwawar* <i>Komuni:</i> Pressjoni baxxa*, sindrome tat-tnixxiġa kapillari, ematoma
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni:</i> Problemi respiratorji, tinfarag, qtugħ ta' nifs, nifs mghaġġel, sogħla
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni ħafna:</i> Rimettar, nawsja, dijarea, <i>Komuni:</i> Emorragija fil-ħalq, ħruġ ta' demm ġingivali, ematemesi, uġiġħ addominali, stomatite, uġiġħ addominali fin-naħa ta' fuq, proktalgija, ulċerazzjoni tal-ħalq <i>Frekwenza mhux magħrufa:</i> Pankreatite, židiet fil-livelli ta' amylase u lipase fis-serum, enterokolite, kolite newtrogenika, keċite
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Komuni:</i> Iperbilirubinemija, suffeġra, mard okkluziv tal-vini, židiet fil-livelli ta' alanine (ALT)* u f'aspartate (AST)* aminotransferases, insuffiċjenza epatika <i>Mhux komuni:</i> Epatite
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni ħafna:</i> Għeja kbira, deni, infjammazzjoni tal-mukuża <i>Komuni:</i> Insuffiċjenza ta' diversi organi, sindrome tar-rispons infjammatorju sistemiku*, uġiġħ, tertir ta' bard, irritabilità, edema, edema periferali, thoss is-shana, ma thossokx f'sikte
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni ħafna:</i> Sindrome tal-eritrodisestesija palmari-plantari, ħakk <i>Komuni:</i> Raxx makulo-papulari, tikek žgħar ħomor, eritema, raxx pruritiku, tqaxxir tal-ġilda, raxx ġeneralizzat, alopeċja, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, eritema ġeneralizzat, raxx eritematuż, ġilda xotta, iperidrozi <i>Frekwenza mhux magħrufa:</i> Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali ossika (TEN)
Disturbi muskolu-skeletriċi tat-tessuti konnettivi u tal-għadam	<i>Komuni:</i> Uġiġħ fl-estremitàjiet, majalgja, uġiġħ fl-għadam, uġiġħ fil-ġnub tas-sider, artralġja, uġiġħ fl-għonq u fid-dahar
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	<i>Komuni:</i> Ematurja* <i>Komuni:</i> Insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta
Investigazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Tnaqqis fil-piż
Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	<i>Komuni:</i> Kontużjoni

* = ara hawn taht

**Ir-reazzjonijiet avversi kollha li sehhew mill-inqas darbtejn (i.e., 2 reazzjonijiet jew iktar (1.7%)) huma inkluzi f'din it-tabella

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi partikulari

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika

Fit-testijiet tad-demem fil-laboratorju, l-iktar anormalitajiet frekwenti li kienu osservati f'pazjenti kkurati bi clofarabine kienu anemija (83.3%; 95/114); lewkopenija (87.7%; 100/114); limfopenija (82.3%; 93/113), newtopenija (63.7%; 72/113), u tromboċitopenija (80.7%; 92/114). Il-maġġoranza ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' grad ≥ 3 .

Matul il-perijodu ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrappurtati ċitopeniji fit-tul (tromboċitopenija, anemija, newtopenija u lewkopenija) u insuffiċjenza tal-mudullun tal-ghadam. Episodji ta' fsada ġew osservati fl-isfond ta' tromboċitopenija. Ġiet irrappurtata l-emorragija, li tinkludi l-emorragija ċerebrali, gastrointestinali u pulmonarja u din jista' jkollha konsegwenzi fatali (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi vaskulari

Erba' u sittin pazjent minn 115 (55.7 %) kellhom ta' l-anqas każ avvers wiehed ta' disturbi vaskulari. Tlieta u għoxrin pazjent minn 115 kellhom disturb vaskulari li kien meqjus li kien marbut ma' clofarabine, l-aktar wiehed komuni kien ħmura fil-wiċċ (13-il każ; mhux serju) u ipotensjoni (5 każi, kollha kienu meqjusa serji; ara sezzjoni 4.4). Imma, l-biċċa l-kbira ta' dawn il-każi ipotensivi kienu rrapportati f'pazjenti li kellhom infezzjonijiet severi, li huma impossibbli tisseparahom.

Disturbi fil-qalb

Ħamsin fil-mija tal-pazjenti esperjenzaw ta' l-anqas każ wiehed avvers ta' disturbi fil-qalb. Hdx-il avveniment f'115-il pazjent kienu meqjusa marbutin ma' clofarabine, l-ebda wiehed minnhom ma kien serju, u l-aktar disturb kardijaku komuni rrapportat kienet it-takikardija (35 %) (ara sezzjoni 4.4); 6.1 % (7/115) tat-takikardija tal-pazjenti kienet ikkunsidrata li hi marbuta ma' clofarabine. Il-biċċa l-kbira tal-avvenimenti avversi kardijaċi kienu rrapportati fl-ewwel 2 ċikli.

Effużjoni perikardjali u perikardite kienu rrapportati bħala każ avvers f'9% (10/115) tal-pazjenti. Tlieta minn dawn l-avvenimenti kienu sussegwentement assessjati bħala marbuta ma' clofarabine: effużjoni perikardjali (2 każi: wiehed minnhom kien serju) u perikardite (każ wiehed; mhux serju). Fil-każ tal-biċċa l-kbira tal-pazjenti (8/10), l-effużjoni perikardjali u l-perikardite kienu meqjusa li kienu asimptomatiċi u ta' importanza żgħira jew ta' l-ebda sinifikat kliniku skond assessjament ekokardjografiku. Imma, effużjoni perikardjali kienet klinikalment sinifikanti f'2 pazjenti b'xi kompromess emodinamiku assoċjat.

Infezzjonijiet u infestazzjonijiet

Tmienja u erbghin fil-mija tal-pazjenti kellhom wiehed jew aktar minn infezzjoni kontinwa qabel ma rċewew trattament b'clofarabine. Total ta' 83% tal-pazjenti kellhom mill-inqas infezzjoni waħda wara l-kura bi clofarabine, li jinkludu infezzjonijiet fungali, virali u batterjali (ara sezzjoni 4.4). Wiehed u għoxrin (18.3%) avveniment kienu meqjusa li kienu marbuta ma' clofarabine li minnhom infezzjoni marbuta mal-kateter (każ wiehed), sepsis (2 każijiet), xokk septiku (2 każi; pazjent wiehed miet (ara hawn fuq)) kienu meqjusa serji.

Matul il-perijodu ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrappurtati infezzjonijiet batterjali, fungali u virali u jistgħu jkunu fatali. Dawn l-infezzjonijiet jistgħu jwasslu għal xokk settiku, insuffiċjenza respiratorja, insuffiċjenza renali, u/jew insuffiċjenza f'diversi organi.

Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinaria

Wiehed u erbghin pazjent minn 115 (35.7 %) esperjenzaw ta' l-anqas każ avvers wiehed ta' disturbi fil-kliwi u tas-sistema urinaria. L-iktar tossiċità tal-kliwi komuni f'pazjenti pedjatriċi kienet zieda fil-livelli tal-kreatinina. Żieda fil-livell tal-kreatinina ta' grad 3 jew 4 sehhet fi 8% tal-pazjenti. Prodotti mediċinali nefrotossiċi, lisi tat-tumur, u lisi tat-tumur b'iperurikemija jistgħu jikkontribwixxu għal tossiċità tal-kliwi (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). L-ematurla kienet osservata fi 13% tal-pazjenti

kollha. Erba' avvenimenti avversi tal-kliewi f' 115-il pazjent kienu meqjusa li kienu marbuta ma' clofarabine, fejn l-ebda wiehed minnhom ma kien serju; ematurja (3 kaži) u insufficjenza akut tal-kliewi (kaž 1) (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

Il-fwied hu potenzjalment organu bersall għat-tossiçità ta' clofarabine u 25.2% tal-pazjenti batew minn ta' l-anqas kaž wiehed avvers ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Sitt kaži kienu meqjusa bħala marbuta ma' clofarabine li minnhom kien hemm koleçistite akuta (kaž 1), kolelitijasi (kaž 1), ħsara epatoçelluri (kaž 1; il-pazjent miet (ara hawn fuq)) u iperbilirubinemja (kaž 1; il-pazjent ma kompliex it-terapija (ara hawn fuq) kienu meqjusa serji. Żewġ rapporti ta' pazjenti pedjatriçi (1.7 %) ta' mard okklużiv tal-vini (VOD) kienu kkunsidrati li huma marbuta mal-mediçina li kienet qed tiġi studjata.

Każijiet ta' VOD li ġew irrappurtati matul il-perijodu ta' wara t-tqegħid fis-suq f' pazjenti tfal u adulti kienu assoçjati ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Barra minn dan, 50/113-il pazjent li nġhataw clofarabine kellhom ta' l-anqas ALT elevat b' mod qawwi (ta' l-anqas Grad 3 ta' CTC tal-NCI ta' l-US), 36/100 AST elevat u 15/114 livelli elevati tal-bilirubin. Il-biçça l-kbira ta' elevazzjonijiet f' ALT u AST ġraw fi żmien 10 ijiem min meta nġhata l-clofarabine u reġġhu lura għal $\leq$ grad 2 fi żmien 15-il jum. Fejn hemm dejta *follow-up* disponibbli, il-maġġoranza taż-żidiet fil-bilirubina reġġhu lura għal $\leq$ grad 2 fi żmien 10 ijiem.

Sindrom ta' rispons infjammatorju sistemiku (SIRS) jew sindrom ta' nixxija kapillari

SIRS, is-sindrome tat-tnixxija kapillari (sinjali u sintomi ta' ħruġ ta' cytokines, eż., takipnea, takikardija, pressjoni baxxa, edema pulmonari) kienu rrapportati bħala kaž avvers f' 5% (6/115) tal-pazjenti pedjatriçi (5 ALL, 1 AML) (ara sezzjoni 4.4). Tlettax-il avveniment tas-sindrome tal-lisi tat-tumur, sindrome tat-tnixxija kapillari jew SIRS kienu rrapportati; SIRS (2 kaži; it-tnejn kienu meqjusa bħala serji), sindrom ta' nixxija kapillari (4 kaži; 3 minnhom kienu kkunsidrati li huma serji u marbuta mal-mediçina), u sindrom ta' lysis ta' tumor (7 kaži; 6 minnhom kienu kkunsidrati li kienu marbuta mal-mediçina u 3 minnhom kienu serji).

Każijiet ta' sindrome ta' nixxija kapillari rrapportati matul il-perjodu ta' wara t-tqegħid fis-suq ġew assoçjati ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi gastrointestinali

Okkorrenzi ta' enterokolite, li jinkludu kolite newtopenika, infjammazzjoni tal-musrana l-gġamja u kolite minn *C. difficile* ġew irrappurtati matul kura bi clofarabine. Enterokolite tista' twassal għal nekrozi, perforazzjoni jew kumplikazzjonijiet relatati ma' sepsis u tista' tkun assoçjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda

Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekrolizi epidermali tossika (TEN), li jinkludu każijiet fatali, ġew irrappurtati f' pazjenti li kienu qed jirçievu jew li dan l-aħħar ġew ikkurati bi clofarabine. Ġew irrappurtati wkoll kundizzjonijiet oħrajn ta' tqaxxir tal-ġilda.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi ssuspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi ssuspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediçinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanç bejn il-benefiççju u r-riskju tal-prodott mediçinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiçi V](#).

4.9 Doża eççessiva

Sintomi

L-ebda kaž ta' doża eççessiva ma ġie rrapportat. Imma, possibbilment is-sintomi ta' doża eççessiva huma mistennija li jinkludu dardir, irramettar, dijarea, u trażżin sever tal-mudulun. S'issa l-ogħla doża

ta' kuljum li ngħatat lill-bnedmin kienet 70 mg/m² għal 5 ġranet konsekuttivi (2 pazjenti ALL pedjatriċi). It-tossiċitajiet osservati f' dawn il-pazjenti kienu jinkludu rramettar, iperbilirubinemja, u livelli elevati ta' transaminasi u raxx makulo-papulari.

Immaniġġar

M'hemm l-ebda terapija speċifika antidotali. Il-waqfien immedjat tat-terapija, osservanza bir-reqqa u bidu ta' mizuri appoġġjati adattati huma rrakkomandati.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Agenti antineoplastiċi, antimetaboliti, Kodiċi ATC: L01BB06

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Clofarabine hu anti-metabolit purin nukleosid. L-attività tiegħu ta' kontra t-tumuri hi maħsuba li hi riżultat ta' 3 mekkaniżmi:

- Inibizzjoni tad-DNA polymerase α li jwassal għat-tmim ta' l-elongazzjoni tal-katina tad-DNA u/jew sintezi/tiswija tad-DNA.
- Inibizzjoni ta' Ribonucleotide reductase bi tnaqqis ta' għadajjar ta' cellular deoxynucleotide triphosphate (dNTP).
- Tharbit ta' l-integrità tar-rita mitokondrjali bil-ħruġ ta' cytochrome C u fatturi oħra proapoptotiċi li jirriżultaw fil-mewt programmata taċ-ċellula anki fl-limfoċiti li ma jkunux diviżi.

L-ewwelnett clofarabine irid jinxtered jew ikun trasportat f'ċelluli bersall fejn ikun b'mod sekwenzjali fosforilat għal mono- u bi-fosfat bil-kinasi intracellulari, u fl-aħħar għal konjugat attiv, clofarabine 5'-triphosphate. Clofarabine għandu affinità għolja ma' wieħed mill-eżimi attivanti li jiffosforilizzaw, deoxycytidine kinase, li hu akbar mis-sottostrat naturali, deoxycytidine.

Barra minn dan, clofarabine fih reżistenza akbar għad-degradazzjoni ċellulari b'adenosin deaminejs u suxxettibilità mnaqqsa għal qsim fosforolitiku minn sustanzi attivi oħra fil-klassi tiegħu waqt li l-affinità ta' clofarabine triphosphate għad-DNA polymerejs α u ribonukleotidj reduttejs hi simili għal jew akbar minn dik ta' deoxyadenosine triphosphate.

Effetti farmakodinamiċi

Studji *in vitro* wrew li clofarabine jinibixxi l-iżvilupp taċ-ċelluli fil- u hu ċitotossiku għal varjetà ta' linji ċellulari ta' tumur solidi u dawk ematologikali li joktru malajr. Kien attiv wkoll kontra limfoċiti passivi u makrofagi. Barra minn dan, clofarabine dewwem l-iżvilupp tat-tumur u f'xi każi, ikkawża rigress tat-tumur f'assortiment ta' ksenograffi ta' tumuri umani u murini li kienu mpjantati fil-ġrieden.

Effikaċja klinika u sigurtà

Effikaċja klinika: Biex jiffaċilita l-evalwazzjoni sistematika tar-risponsi li dehru fil-pazjenti, Panel tar-Revizjoni tar-Rispons Indipendenti (IRRP) mhux għami, iddetermina dawn ir-rati ta' risponsi li ġejjin ibbażati fuq id-definizzjonijiet ipprodoti mill-Grupp ta' l-Onkologija tat-Tfal:

RK = Remissjoni Kompleta	Pazjenti li ssodisfaw kull wiehed mill-kriterji li ġejjin: • L-ebda xhieda ta' ċelluli primittivi ċirkulanti jew mard ekstramedullari • Mudullun tal-ghadam M1 ($\leq 5\%$ ċelluli primittivi) • Rikopru ta' kownts periferali (plejtlits $\geq 100 \times 10^9/l$ u $ANC \geq 1.0 \times 10^9/l$)
RKp – Remissjoni Kompleta fin-Nuqqas ta' Rikupru Komplet ta' Pjastrini	• Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji kollha tal-RK barra mil-irkupru tal-kownts tal-plejtlits għal $> 100 \times 10^9/l$
RP = Remissjoni Parzjali	Pazjenti li ssodisfaw kull wiehed mill-kriterji li ġejjin: • Kien hemm assenza kompleta ta' ċelluli primittivi ċirkulanti • Mudullun tal-ghadma M2 ($\geq 5\%$ u $\leq 25\%$ ċelluli primittivi) u d-dehra ta' ċelluli normali proġenitriċi • Mudullun M1 li ma jikkwalifikax għal RK jew RKp
Rata ta' Remissjoni Totali (RT)	• (Numru ta' pazjenti b'RK + Numru ta' pazjenti li għandhom RKp) ÷ Numru ta' pazjenti eligibbli li rċevew il-clofarabine

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' clofarabine kienu evalwati fi studju ta' fażi I, open-label, mhux-komparattiv, eskalazzjoni ta' doża f'25 pazjent pedjatriku li kellhom lewkimja rkaduta jew refrattarja (17 ALL; 8 AML) li ma għaddewx mit-terapija standard jew li fil-każ tagħhom ma kienx hemm terapija oħra. Id-dożagġ beda fil-11.25 b' eskalazzjoni għal 15, 30, 40, 52 u 70 mg/m²/kuljum b' infużjoni għal ġol-vini għal 5 grānet minn kull 2 sa 6 ġimgħat dejjem jiddependi mit-tossiċità u r-rispons. Disa' mis-17 il-pazjent ALL kienu kkurati bi clofarabine b' doża ta' 52 mg/m²/kuljum ta' clofarabine. Mis-17 ALL pazjent, 2 kellhom remissjoni kompleta (12 %; RK) u 2 remissjoni parzjali (12 % RP) f'dożi varji. Tossiċitajiet limitati mid-doża f'dan l-istudju kienu iperbilirubinemja, livelli elevati ta' transaminasi u raxx makulo-papulari li nħassu f'70 mg/m²/kuljum (2 ALL pazjenti; ara sezzjoni 4.9).

Studju multi-ċentriku, fażi II, open-label, mhux-komparattiv ta' clofarabine sar biex jiddetermina r-rata tar-remissjoni totali (RT) f'pazjenti li ngħataw trattament intensiv minn qabel (≤ 21 sena meta saret dijanjosi inizjali) b' ALL rikaduta jew refrattorja definit permezz ta' l-użu tal-klassifika Françiża-Amerikana-Brittanika. Id-doża massima ttolerata identifikata fl-istudju ta' fażi I deskritt hawn fuq ta' 52 mg/m²/kuljum ta' clofarabine ġiet mogħtija permezz ta' infużjoni għal ġol-vini għal 5 grānet konsekuttivi minn kull 2 sa 6 ġimgħat. Il-tabella t'hawn taħt tagħti fil-qosor ir-riżultati prinċipali ta' effikaċja ta' dan l-istudju.

Pazjenti bil-ALL ma setgħux kienu eligibbli għat-terapija għal-potenzjal kurattiv oġġla u jridu jkunu fit-tieni rikaduta jew dawk sussegwenti u/jew refrattorji i.e. ma rnexxilhomx li jkollhom remissjoni wara ta' l-anqas żewġ reġimeni ta' qabel. Qabel ma nkitbu għal din il-prova, 58 minn 61 pazjent (95%) kienu rċevew minn 2 sa 4 reġimeni differenti ta' induzzjoni u 18/61 (30%) minn dawn il-pazjenti kienu rċevew minn qabel ta' l-anqas trapjant wiehed ta' ċelluli steminali ematoloġikali (HSCT). L-età medjana ta' pazjenti li ngħataw it-trattament (37 maskili, 24 femminili) kienet ta' 12-il sena.

L-ġħoti ta' clofarabine wassal għal tnaqqis drammatiku u ta' malajr fiċ-ċelluli periferali tal-lewkimja f'31 minn 33 pazjent (94 %) li kellhom kownt taċ-ċelluli primittivi assoluti li kien jista' jitkejjel fil-linjabażi. It-12-il pazjent li kisbu remissjoni totali (RK + RKp) kellhom ħin medjan ta' sopravivenza ta' 69.5 ġimgħa mid-data meta twaqqaf il-ġbir tat-tagħrif. Ir-risponsi kienu investigati f'immunofenotipi differenti ta' ALL, inkluzi pre-B cellula u T-cellula. Għalkemm ir-rata ta' trapjanti ma kienx l-għan aħħari ta' l-istudju, 10/61 pazjenti (16 %) komplew sejrjn u rċevew HSCT wara t-trattament bil-clofarabine (3 wara li kisbu RK, 2 wara RKp, 3 wara RP, pazjent 1 li kien meqjus li m'għaddiex mit-trattament mill-IRRP u 1 kien meqjus li ma jistax jiġi evalwat mill-IRRP). Huwa diffiċli tissepura d-dewmien tar-rispons fil-każ ta' pazjenti li rċevew HSCT.

Riżultati ta' l-effikaċja minn studju pivotali f'pazjenti (≤ 21 sena fid-dijanżosi inizjali) b'ALL rikadut jew refrattarju wara ta' l-anqas żewġ reġimeni li ngħataw minn qabel				
Kategorija tar-rispons	Pazjenti ITT* (n = 61)	Dewmien medjan tar-remissjoni (ġimghat) (95% CI)	Hin medjan ta' progressjoni (ġimghat)** (95% CI)	Is-sopravivenza totali medjana (ġimghat) (95% CI)
Remissjoni totali (RK + RKp)	12 (20%)	32.0 (9.7 sa 47.9)	38.2 (15.4 sa 56.1)	69.5 (58.6 sa -)
RK	7 (12%)	47.9 (6.1 sa -)	56.1 (13.7 sa -)	72.4 (66.6 sa -)
RKp	5 (8%)	28.6 (4.6 sa 38.3)	37.0 (9.1 sa 42)	53.7 (9.1 sa -)
RP	6 (10%)	11.0 (5.0 sa -)	14.4 (7.0 sa -)	33.0 (18.1 sa -)
RK + RKp + RP	18 (30%)	21.5 (7.6 sa 47.9)	28.7 (13.7 sa 56.1)	66.6 (42.0 sa -)
Falliment tat-trattament	33 (54%)	N/A	4.0 (3.4 sa 5.1)	7.6 (6.7 sa 12.6)
Ma jistax jiġi evalwat	10 (16%)	N/A		
Il-pazjenti kollha	61 (100%)	N/A	5.4 (4.0 sa 6.1)	12.9 (7.9 sa 18.1)
* ITT = intenzjoni li jingħata kura				
** Pazjenti haġġin u f' remissjoni fil-perijodu ta' l-aħħar <i>follow-up</i> kienu ċċensurati minn dak il-punt tal-hin għall-analiżi				

Dejta dwar it-tul ta' żmien tat-tnaqqis fil-mard u s-sopravivenza individwali għal pazjenti li kisbu CR jew CRp

L-aħjar rispons	Żmien għall-OR (ġimghat)	Tul ta' żmien tat-tnaqqis fil-mard (ġimghat)	Sopravivenza totali (ġimghat)
Pazjenti li ma kellhomx trapjant			
CR	5.7	4.3	66.6
CR	14.3	6.1	58.6
CR	8.3	47.9	66.6
CRp	4.6	4.6	9.1
CR	3.3	58.6	72.4
CRp	3.7	11.7	53.7
Pazjenti li kellhom trapjant waqt li kellhom tnaqqis fil-mard kontinwu*			
CRp	8.4	11.6+	145.1+
CR	4.1	9.0+	111.9+
CRp	3.7	5.6+	42.0
CR	7.6	3.7+	96.3+
Pazjenti li kellhom trapjant wara terapija alternattiva jew rikaduta*			
CRp	4.0	35.4	113.3+**
CR	4.0	9.7	89.4***

* Tul ta' żmien ta' tnaqqis fil-mard evalwat meta sar it-trapjant

** Il-pazjent rċieva trapjant wara terapija alternattiva

*** Il-pazjent rċieva trapjant wara rikaduta

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta' informazzjoni ġdida li tohroġ kull sena u ser taġġorna dan is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, skont il-bżonn.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Adsorbiment u distribuzzjoni

Il-farmakokinetiċi ta' clofarabine kienu studjati f'40 pazjent ta' bejn 2 sa 19-il sena li kellhom ALL jew AML rikadut jew refrattorju. Il-pazjenti kienu miktuba f'fażi waħda I (n = 12) jew żewġ fażijiet II (n = 14/ n = 14) ta' studji tas-sigurtà u effikaċja, u rċewew aktar minn doża waħda ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal ġol-vini (ara sezzjoni 5.1).

Farmakokinetiċi f'pazjenti li kellhom bejn 2 sa 19-il sena b'ALL jew AML rikadut jew refrattorju wara l-ghoti ta' aktar minn doża waħda ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal ġol-vini		
Parametru	Estimi bbażati fuq analiżi non-kompartmentali (n = 14 / n = 14)	Estimi bbażati fuq analiżi iehor
<i>Distribuzzjoni:</i>		
Volum ta' distribuzzjoni (rata stabbli)	172 l/m ²	
Irbit tal-proteina fil-plażma		47.1%
Serum albumin		27.0%
<i>Tnehhija:</i>		
β half-life ta' clofarabine	5.2 sigħat	
Half-life ta' clofarabine triphosphate		> 24 siegħa
Tnehhija sistematika	28.8 l/h/m ²	
Tnehhija renali	10.8 l/h/m ²	
Doża mnehhija fl-awrina	57%	

L-analiżi multivarjata wera li l-farmakokinetiċi ta' clofarabine jiddependi mill-piż u għalkemm il-kownt tal-lewkoċiti (WBC) kien identifikat li kellu impatt fuq il-farmakokinetiċi tal-clofarabine, dan ma kienx jidher li kien biżżejjed biex jindivdwalizza ir-regimen tad-dożaġġ tal-pazjenti ibbażat fuq il-kownt ta' WBC. Infużjoni għal ġol-vini ta' 52 mg/m² ta' clofarabine ipprođuċiet esponiment ekwivalenti li kien mifruq fuq firxa wiesgħa ta' piżijiet. Imma, C_{max} hu proporzjonalment invers għall-piż tal-pazjent u, għalhekk, tfal żgħar għandhom mnejn ikollhom C_{max} oġġla fit-tmiejn ta' l-infużjoni minn tifel tipiku li jiżen 40 kg li jingħata l-istess doża ta' clofarabine kull m². Għalhekk, wieħed għandu jqies jekk tfal li jiżnu < 20 kg (ara sezzjoni 4.2) għandhomx jingħataw hinijiet itwal ta' infużjoni.

Bijotrasformazzjoni u eliminazzjoni

Clofarabine jiġi eliminat permezz ta' tnehhija renali u dik mhux renali. Wara 24 siegħa, madwar 60% tad-doża titkeċċa kif inhi fl-awrina. Ir-rati tat-tnehhija ta' clofarabine jidhru li huma ħafna oġġla mir-rati tal-filtrazzjoni glomerulari li jissugġerixxi li l-filtrazzjoni u t-tnixxija tubulari huma mekkaniżmi tat-tnehhija mill-kliewi. Biss, peress li clofarabine mhux metabolizzat b'mod li jidher bis-sistema ta' l-enzim cytochrome P450 (CYP), s'issa għadna ma nafux fejn huma l-passaġġi tat-tnehhija li ma jinvolvu il-kliewi.

Ma giet osservata l-ebda differenza apparenti fil-farmakokinetiċi bejn pazjenti bil-ALL jew AML; jew bejn maskili u femminili.

Ma kienet stabbilita l-ebda relazzjoni bejn esponiment għal clofarabine jew clofarabine triphosphate u jew l-effikaċja jew it-tossicità f'din il-popolazzjoni.

Popolazzjonijiet speċjali

Adulti (> 21 u < 65 sena)

Bħalissa m'hemmx tagħrif suffiċjenti biex tkun stabbilita s-sigurtà u l-effikaċja ta' clofarabine f'pazjenti adulti. Imma, il-farmakokinetiċi ta' clofarabine fl-adulti b'AML rikadut jew refrattarju wara l-għoti ta' doża waħda ta' 40 mg/m² ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal għol-vini fuq perijodu ta' siegħa kienu komparabbli ma' dawk deskritti hawn fuq f'pazjenti ta' bejn is-sentejn u 19-il sena b'ALL jew AML rikadut jew refrattarju wara l-għoti ta' 52 mg/m² ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal għol-vini fuq perijodu ta' sagħtejn għal 5 għanet konsekuttivi.

Anzjani (≥ 65 sena)

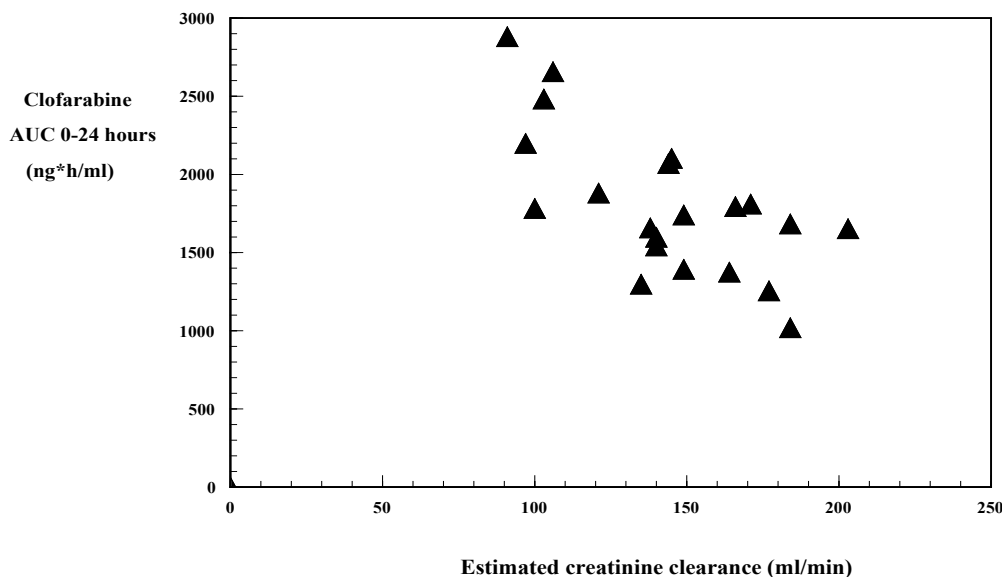
Bħalissa m'hemmx tagħrif suffiċjenti biex tkun stabbilita s-sigurtà u l-effikaċja ta' clofarabine f'pazjenti ta' 65 sena jew akbar.

Indeboliment renali

S'issa, hemm tagħrif limitat dwar il-farmakokinetiċi ta' clofarabine f'pazjenti pedjatriċi li jesperjenzaw tneħħija mnaqqsa ta' kreatinina. Imma, dan it-tagħrif jindika li l-clofarabine għandu mnejn jakkumula f'dawn il-pazjenti (ara l-figura hawn taħt).

Dejta farmakokinetika tal-popolazzjoni minn pazjenti adulti u pedjatriċi tissuggerixxi li pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliwi (tneħħija tal-kreatinina ta' 30 – < 60 ml/min) li jkunu qed jirċievu tnaqqis ta' 50% fid-doża jiksibu espożizzjoni simili għal clofarabine bħal dawk b'funzjoni normali tal-kliwi li jkunu qed jirċievu doża standard.

Clofarabine AUC₀₋₂₄ sigħat bit-tneħħija kkalkulata tal-kreatinina skond il-linjabazi f'pazjenti ta' bejn 2 sa 19-il sena li għandhom ALL jew AML rikaduti jew refrattarji (n = 11 / n = 12) wara l-għoti ta' aktar minn doża waħda ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal għol-vini (tneħħija tal-kreatinina stimata permezz tal-użu tal-formula Schwartz)



Clofarabine AUC 0-24 hours (ng*h/ml) = Clofarabine AUC 0-24 sigħat (ng*h/ml)
Estimated creatinine clearance (ml/min) = Tneħħija ta' kreatinina stimata (ml/min)

Indeboliment epatiku

M'hemmx esperjenza dwar l-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku (serum bilirubin > 1.5 x ULN kif ukoll AST u ALT > 5 x ULN) u l-fwied hu organu potenzjali bersall għat-tossiċità (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tossikoloġiċi ta' clofarabine fi ġrieden, firien u klieb urew lit-tessuti li jipproliferaw malajr kienu l-organi primarji tal-bersall tat-tossiċità.

L-effetti kardijaċi kienu osservati f'firien konsistenti ma' kardjomijopatija u kkontribwew għal sinjali ta' falliment kardjaku wara ċikli rripetuti ta' trattament. L-inċidenza ta' dawn it-tossiċitajiet kienu jiddependu kemm fuq id-doża ta' clofarabine mogħtija u fuq kemm dam it-trattament. Kienu rrapportati f'livelli ta' esponiment (C_{max}) madwar minn 7 sa 13-il darba (wara 3 ċikli jew aktar ta' dożaġġ) jew minn 16 sa 35 darba (wara ċiklu wieħed jew aktar ta' dożaġġ) oghla mill-esponimenti kliniki. L-effetti minimi li kienu osservati f'livelli aktar baxxi ta' doži jissuġerixxu li hemm livell minimu ta' tossiċitajiet fuq il-qalb u l-farmakokinetiċi nonlineari fil-plażma fil-far għandhom mnejn jkollhom rwol fl-effetti osservati. Ir-riskju potenzjali għall-bnedmin mhux magħruf.

Kien hemm rapporti ta' glomerulonefropatija fi firien fil-livell ta' esponiment li kienu minn 3 sa 5 darbiet oghla mill-AUC klinikali wara 6 ċikli ta' dożaġġ ta' clofarabine. Kien ikkaratterizzat minn ħxuna minuri tal-glomerular bejsment membren bi ħsara minima tubulari u ma kinitx assoċjata mat-tibdil fil-kimika tas-serum.

Effetti epatiċi kienu osservati fil-firien wara l-ġhoti kroniku ta' clofarabine. Dawn x'aktarx jirrapprezentaw is-superimpozzjoni ta' tibdil deġenerattiv u riġenerattiv bħala riżultat ta' ċikli ta' trattament, u ma kinix assoċjati ma' tibdil fil-kimika tas-serum. Xhieda istoloġikali ta' effetti epatiċi kienet osservata fil-klieb wara l-ġhoti akut ta' doži għolja, imma dan ma kienx akkumpanjat ma' tibdil fil-kimika tas-serum.

Tossiċitajiet marbuta mad-doża fuq organi riproduttivi maskili kienu osservati fil-ġrieden, firien u klieb. Dawn l-effetti kienu jinkludu deġenerazzjoni bilaterali ta' epitelljum seminiferus bi spermatidi miżmuma u atrofiya ta' ċelluli interstitali fil-firien f'livelli esagerati ta' esponiment ($150 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$) u deġenerazzjoni ta' cellula ta' l-epididimis u deġenerazzjoni ta' l-epiteljum seminiferus fil-klieb f'livelli ta' esponiment rilevanti kliniku ($\geq 7.5 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ ta' clofarabine).

Atrofiya ovarjana postposta jew deġenerazzjoni u apoptozi mukosali uterina kienu osservati fi ġrieden femminili fil-livell ta' l-unika doża li ntuzat ta' $225 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ ta' clofarabine.

Clofarabine kien teratoġeniku fil-firien u l-fniek. Żidiet fit-telf ta' postimplantazzjoni, nuqqas fil-piż tal-ġisem foetali u tnaqqis fid-daqs tal-boton flimkien ma' zieda fin-numru ta' malformazzjonijiet (esterni grossi, tessuti rotob), tibdil skeletrali (inkluz ossifikazzjoni ritardata) kienu rrapportati fil-firien li kienu qed jirċievu doži li pproduċew madwar bejn 2 sa 3 darbiet ta' esponiment kliniku ($54 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$) u fi fniek li kienu qed jirċievu $12 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ ta' clofarabine. (M'hemmx tagħrif dwar l-esponiment fil-fniek.) Il-livell minimu għat-tossiċità developmentali kienet meqjusa li kienet $6 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ fil-firien u $1.2 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ fil-fniek. Il-livell ta' l-effett mhux osservat fit-tossiċità maternali fil-firien kien $18 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$, fil-fniek kien aktar minn $12 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$. Ma sarux studji fuq il-fertilità.

Studji ta' ġenotossiċità wrew li clofarabine ma kienx mutageniku fl-analiżi tal-mutazzjoni reversibbli tal-bakterja, imma induċa effetti klastoġeniċi fl'aberrazzjoni tal-analiżi tal-kromożomi mhux attivati fiċ-ċelluli ta' l-Ovarji tal-Hamster Ċiniż (CHO) u f'analizi *in vivo* mikronuklejuż fil-far.

Ma sarux studji fuq il-karċinoġeniċità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sodium chloride

Ilma għall-injezzjonijiet

6.2 Inkompatabiltajiet

Dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief daww imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Il-konċentrat dilwit hu stabbli kimikament u fiżikament għal 3 ijiem minn 2°C sa 8°C u fit-temperatura tal-kamra (sa 25°C). Mill-lat mikrobioloġikali, għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, il-ħin tal-ħażna meta jintuża u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabilità ta' min juża l-prodott u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'minn 2°C sa 8°C ħlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taħt kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tagħmlux fil-frیža.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara d-dilwazzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Tip I kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastiku tal-bromobutijl, għatu tal-polipropijlene li tiflippjah u sigill sekondarju ta' l-aluminju. Il-kunjetti fihom 20 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u jkunu ppakkjati f'kaxxa. Kull kaxxa fiha 1, 3, 4, 10 jew 20 kunjett.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar ieħor

Prekawzzjonijiet speċjali għal meta jingħata

Evoltra 1 mg/ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandha tkun dilwita qabel ma tingħata. Għandha tkun filtrata permezz ta' filter ta' siringa sterili ta' 0.2 mikrometru u mbagħad dilwita b'infużjoni għal ġol-vina ta' sodium chloride ta' 9 mg/ml (0.9%) biex tipproduċi volum totali skond l-eżempji li ngħataw fit-tabella t'hawn taħt. Imma, il-volum finali tad-dilwazzjoni għandu mnejn ivarja u dan jiddependi mill-istatus klinikali tal-pazjent u diskrezzjoni tat-tabib. (Jekk l-użu ta' filtru ta' siringa ta' 0.2 mikrometru ma jistax jintuża, il-konċentrat għandu jkun pre-filtrat b'filtru ta' 5 mikrometru, dilwit u imbagħad mogħti permezz ta' filtru in-linja ta' 0.22 mikrometru.)

L-iskeda ssuġġerita ta' dilwazzjoni ibbażata fuq id-dożaġġ irrakkomandat ta' clofarabine ta' 52 mg/m ² /kuljum		
L-erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Konċentrat sterili (ml)*	Volum totali dilwit
≤ 1.44	≤ 74.9	100 ml
1.45 sa 2.40	75.4 sa 124.8	150 ml
2.41 sa 2.50	125.3 sa 130.0	200 ml
* Kull ml ta' konċentrat fih 1 mg ta' clofarabine. Kull kunjett ta' 20 ml fih 20 mg ta' clofarabine. Għalhekk, fil-każ tal-pazjenti li għandhom erja ta' superfiċje tal-ġisem ta' ≤ 0.38 m ² , il-kontenuti parzjali ta' kunjett ser ikunu meħtieġa biex jipproduċi id-dożaġġ rrakkomandat ta' kuljum ta' clofarabine. Għalhekk, fil-każ tal-pazjenti li għandhom erja ta' superfiċje tal-ġisem ta' > 0.38 m ² , il-kontenuti ta' bejn 1 sa 7 kunjetti ser ikun meħtieġ biex jipproduċi id-dożaġġ irrakkomandat ta' kuljum ta' clofarabine.		

Il-konċentrat dilwit għandu jkun soluzzjoni ċara bla kulur. Għandu jiġi eżaminat viżwalwent għal xi fdal ta' partikuli jew tibdil fil-kulur qabel ma jingħata.

Istruzzjonijiet għall-Immaniġġjar

Il-proċeduri għall-immaniġġjar sewwa ta' aġenti antineoplastiċi għandhom ikunu osservati. Prodotti mediċinali ċitotossiċi għandhom ikunu mmaniġġjati bir-reqqa.

L-użu ta' ingwanti li wara l-użu għandhom jintremew u l-użu tal-ħwejjeġ protettivi hu rrakkomandat meta tkun qed tmiss Evoltra. Jekk ikun hemm kuntatt tal-prodott ma' l-ġhajnejn, ġilda, membrani mukuża, laħlaq immedjatament bi kwantità kbira ta' ilma.

Nisa tqal m'għandhomx imissu Evoltra.

Rimi

Evoltra hu biex jintuża darba waħda biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża, jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott, għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/334/001 3 kunjetti
EU/1/06/334/002 4 kunjetti
EU/1/06/334/003 10 kunjetti
EU/1/06/334/004 20 kunjett
EU/1/06/334/005 kunjett 1

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 Mejju 2006.
Data tal-aħħar tiġdid: 14 Jannar 2016.

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni ddettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNESS II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Ir-Renju Unit

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (Ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2)

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti għas-sottomissjoni tal-PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza ddettaljata fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi mmodifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

E. OBBLIGU SPEĊIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ TAHT ĊIRKUSTANZI EĊĊEZZJONALI

Peress li din hi approvazzjoni taht ċirkustanzi eċċezzjonali u skont l-Artikolu 14(8) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jwettaq, fiż-żmien stipulat, il-miżuri li gejjin:

Deskrizzjoni	Data mistennija
L-MAH irid jipprovdi aġġornamenti kull sena dwar kwalunkwe informazzjoni ġdida li tikkonċerna l-effikaċja u s-sigurtà tal-prodott f'pazjenti pedjatriċi b'lewkimja limfoblastika akuta li kellhom rikaduta jew li ma kellhom ebda rispons wara li rċevew mill-inqas żewġ skedi ta' dożaġġi preċedentement u fejn huwa antiċipat li m'hemm ebda trattament ieħor alternattiv li jista' jirriżulta f'rispons li jdum fi żmien.	Kull sena, flimkien mas-sottomissjoni tar-rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A.TIKKETAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Evoltra 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
clofarabine

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett ta' 20 ml fih 20 mg ta' clofarabine

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Sodium chloride u ilma għall-injezzjonijiet. Għoli fis-sodium.
Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
20 mg/20 ml

1 kunjett
3 kunjetti
4 kunjetti
10 kunjetti
20 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini

Filtra u ddilwixxi qabel l-użu.
Użah darba waħda biss.

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Kull fdal tal-prodott li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
L-Olanda

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/06/334/001 3 kunjetti
EU/1/06/334/002 4 kunjetti
EU/1/06/334/003 10 kunjetti
EU/1/06/334/004 20 kunjett
EU/1/06/334/005 1 kunjett

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA**15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU****16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE**

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluz il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - <i>DATA</i> LI TINQARA MILL-BNIEDEM
--

PC:

SN:

NN:

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TA' KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Evoltra 1 mg/ml koncentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni
 clofarabine
 Għall-użu minn ġol-vina

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

Lott:

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM JEW PARTI INDIVIDWALI
--

20 mg/20 ml

6. OHRAJN

Sanofi B.V.

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Evoltra 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni clofarabine

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok b'zonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara, anki jekk ikollhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhum Evoltra u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Evoltra
3. Kif għandek tuża Evoltra
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Evoltra
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Evoltra u għalxiex jintuża

Evoltra fih is-sustanza attiva clofarabine. Clofarabine hu membru mill-familja ta' mediċini magħrufa bħala sustanzi antineoplastiċi, antimetaboliti. Jaħdem billi jfixxkel l-iżvilupp ta' dawn iċ-ċelluli bojod tad-demm anormali u eventwalment joqtolhom. Jaħdem l-aħjar kontra ċelluli li jkunu qed jimmultiplikaw malajr – bħal ngħidu aħna ċelluli tal-kanċer.

Evoltra jintuża biex jikkura tfal ($\geq$ sena), teenagers u żgħażaġħ sa 21 sena li jbatu minn lewkimja akuta limfoblastika (ALL) meta trattamenti oħra li ntużaw qabel ma ħadmux jew ma baqgħux jaħdmu. Lewkimja akuta limfoblastika hi kkawżata minn iżvilupp anormali ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Evoltra

Tużax Evoltra

- **jekk int allergiku/a** għal clofarabine jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6),
- **jekk qed tredde** (jekk jogħġbok aqra is-sezzjoni "Tqala u treddiġħ" hawn taht),
- **jekk għandek problemi severi tal-kliwi jew tal-fwied.**

Għid lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe wahda minn dawn il-kondizzjonijiet jghoddu għalik. Jekk int ġenitur ta' tifel/tifla li qegħed/qiegħda jiġi/tiġi kkurat/a b'Evoltra, **għid lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe wahda minnhom japplika għat-tifel/tifla tiegħek.**

Twissijiet u prekawzjonijiet

Għid lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe waħda minn dawn il-kondizzjonijiet japplikaw għalik.

Evoltra għandha mnejn ma tkunx tghodd għalik:

- jekk int batejt minn reazzjoni severa wara li kont użajt din il-medicina qabel;
- jekk għandek mard tal-kliewi, jew jekk kellek;
- jekk għandek mard tal-fwied; jew jekk kellek;
- jekk għandek mard tal-qalb; jew jekk kellek.

Għid lit-tabib tiegħek jew min jiehu hsiebek minnufih jekk thoss kwalunkwe waħda minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin għax għandek mnejn ikollok bżonn twaqqaf it-trattament:

- jekk ikollok id-deni jew temperatura għolja – għax clofarabine inaqqas in-numru ta' ċelluli tad-demmi li jsiru fil-mudullun, int għandek ċans akbar li timbokka infezzjonijiet;
- jekk issibha bi tqila biex tiehu n-nifs, tiehu nifs malajr, jew tbaġhti minn qtugħ ta' nifs;
- jekk thoss bidla fir-rata li thabbat qalbek;
- jekk tbat minn sturdament (mhux f' sikktek) jew jaqbdet hass hażin - għandu mnejn ikun sintomu ta' pressjoni baxxa tad-demmi;
- jekk thossok ma tiflaħx jew għandek dijarea (tagħmel imsarnek);
- jekk l-awrina tiegħek tkun aktar skura mis-soltu – hu importanti li tixrob hafna ilma biex tevita id-dejdrizzjoni.
- jekk tiżviluppa raxx bl-infafet jew ulċeri tal-ħalq
- jekk imurlek l-aptit, għandek id-dardir (thossok imqalla'), remettar, dijarea, l-awrina tkun ta' kulur skur u l-ippurgar ikun ta' kulur ċar, uġiħ fl-istonku, suffejra (il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru), jew jekk b'mod ġenerali thossok ma tiflaħx, dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew ta' ħsara fil-fwied (insuffiċjenza epatika).
- jekk tgħaddi ftit jew ma tgħaddi ebda urina, jew tesperjenza theddil, dardir, rimettar, qtugħ ta' nifs, nuqqas ta' aptit u/jew debbulizza (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' insuffiċjenza akuta tal-kliewi / insuffiċjenza tal-kliewi).

Jekk int ġenitur ta' tifel/tifla li qieghed/qegħda jiġi/tiġi kkurat/a b'Evoltra, għid lit-tabib tiegħek jekk kwalunkwe waħda mill-kondizzjoni t'hawn fuq tapplika għat-tifel/tifla tiegħek.

Matul it-trattament b'Evoltra, it-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet regolari tad-demmi u testijiet oħra biex jimmonitorja lil saħħtek. Minhabba l-mod kif taħdem din il-medicina, hi ser taffettwa d-demmi u l-organi l-oħra tiegħek.

Għid lit-tabib tiegħek dwar il-kontraċettivi. Irġiel u nisa żgħażaġħ iridu jużaw bilfors kontraċettivi effettivi matul u wara t-trattament. Ara s-sezzjoni "Tqala u treddiġħ" hawn taht. Evoltra għandha mnejn tagħmel ħsara lill-organi riproduttivi maskili u dawk femminili. Staqsi lit-tabib tiegħek jispjegalek x'jista' jsir biex jipproteġi jew biex int tkun tista' jkollok familja.

Mediċini oħra u Evoltra

Għid lit-tabib tiegħek jekk qieghed tuża jew użajt dan l-aħħar:

- mediċini ta' kontra mard tal-qalb;
- kwalunkwe medicina li tbiddel il-pessjoni tad-demmi tiegħek;
- mediċini li jistgħu jaffettwaw il-fwied jew il-kliewi tiegħek;
- kwalunkwe mediċini oħra anki dawk mingħajr riċetta.

Tqala u treddiġħ

Clofarabine ma jridx jintuża matul it-tqala ħlief jekk ikun hemm bżonnu b'mod ċar.

Nisa li jistgħu jsiru tqal: int trid tuża bilfors kontraċettivi effettivi matul it-trattament b'clofarabine u għal 6 xhur wara li jkun intemm it-trattament. Clofarabine għandu mnejn jagħmel ħsara fi trabi li għadhom ma twieldux meta jkun użat minn nisa tqal. Jekk int tqila jew sirt tqila waqt it-trattament bil-clofarabine, **hu parir mediku minnufih.**

L-irġiel iridu wkoll jużaw bilfors kontraċettivi effettivi u jingħataw parir biex ma jsirux missirijiet waqt li qed jirċievu clofarabine, u għal 3 xhur wara li jkun intemm it-trattament.

Jekk int qed tredda', it-treddigh għandu jitwaqqaf qabel ma jibda t-trattament, u m'għandekx tredda' la matul it-trattament u lanqas fi żmien ġimagħtejn minn meta tkun spiċċajt it-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

M'għandekx issuq jew tagħmel użu minn għodda jew thaddem magni jekk thossok stordut, mhux f'siktekk jew jagħtik hass ħazin.

Evoltra fih is-sodium

Din il-medicina fiha 72 mg ta' sodium (il-komponent prinċipali f'melħ tat-tisjir/tal-ikel) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 3.6 % tat-tehid massimu rrakkomandat ta' kuljum miod-dieta. Kellem lill-ispizjar jew lit-tabib tiegħek jekk għandek bżonn 5 kunjetti jew iżjed ta' kuljum matul iċ-ċiklu ta' trattament għal perijodu twil ta' żmien, speċjalment jekk ingħatajt parir biex issegwi dieta ristretta ta' melħ (sodium).

3. Kif għandek tuża Evoltra

It-trattament tiegħek b'Evoltra kien mogħti lilek minn tabib ikkwalfikat li għandu esperjenza fit-trattament tal-lewkimja.

It-tabib tiegħek ser jikkalkula d-doża li tghodd għalik u dan ser jiddependi fuq it-tul, piż tiegħek u kemm thossok tajjeb. Qabel ma tingħata Evoltra, hi ser tkun dilwita f'soluzzjoni ta' sodium chloride (melħ u ilma). Għid lit-tabib tiegħek jekk int fuq dieta ikkontrollata ta' sodium għax dan jista' jolqot kif ser tingħata l-medicina tiegħek.

It-tabib tiegħek ser jagħtik Evoltra darba kuljum għal 5 ijiem. Ser tingħatalek bħala infużjoni permezz ta' tubu twil irqiq imdahħal fil-vina (drip), jew f'taġħmir mediku żgħir li jiddaħħal taħt il-ġilda (port-a-kat) jekk inti (jew it-tifel/tifla tiegħek) għandkom wieħed impjantat. L-infużjoni ser tingħata fuq firxa ta' sagħtejn. Jekk int (jew it-tifel/tifla tiegħek) tiżnu inqas minn 20 kg, il-ħin ta' l-infużjoni għandu mnejn ikun itwal.

It-tabib tiegħek ser jimmonitorja s-saħħa tiegħek u għandu mnejn ibiddel id-doża tiegħek dejjem jiddependi mir-rispons tiegħek lejn it-trattament. Hu importanti li tixrob ħafna ilma biex tevita deidrazzjoni.

Jekk tuża Evoltra aktar milli suppost

Jekk taħseb li għandek mnejn ingħatajt aktar medicina milli suppost, għid lit-tabib tiegħek mill-ewwel.

Jekk tinsa tuża Evoltra

It-tabib tiegħek ser jgħidlek meta għandek bżonn tingħata din il-medicina. Jekk taħseb li għandek mnejn insejt tiehu d-doża, għid lit-tabib tiegħek minnufih.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10):

- ansjetà, uġigh ta' ras, deni, għeja;
- thossok u tkun marid, dijarea (tagħmel imsarnek);
- ħmura fil-wiċċ, ħakk, ġilda infjammata, infjammazzjoni tal-linji mukużi (niedjin) bħal ħalq u partijiet oħra;

- int għandek mnejn ikollok aktar infezzjonijiet minn normal għax Evoltra jista' jibaxxi n-numru ta' ċerti tipi ta' celluli tad-demmm;
- raxx tal-ġilda, li jista' jkun bil-hakk, aħmar u bl-uġiġh jew tistelaħ il-ġilda, li jinkludi l-kefef tal-idejn u l-qieġh tas-saqajn, jew tikek żgħar ħomor jew vjola taħt il-ġilda;

Komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10):

- infezzjonijiet fid-demmm, pnemonja, ħruq ta' Sant' Antnin, infezzjonijiet ta' l-impjant, infezzjonijiet fil-ħalq bħal ngħidu aħna ħrar u 'cold sores'
- tibdil fil-kimika tad-demmm, tibdil fiċ-ċelluli bojod tad demmm;
- reazzjonijiet allergiċi;
- thossok bil-ġhatx u tagħmel awrina aktar skura jew inqas awrina mis-soltu, tnaqqis jew telf ta' aptit, tnaqqis fil-piż;
- aġitazzjoni, irritabilità, dak li jkun m'għandux kwiet f'gismu
- thoss dirġhajk u riġlejk imtarrxin u debboli, tirżiħ fil-ġilda, thoss li trid torqod, thossok sturdut, roġhda;
- problemi tas-smiġh
- l-ilma jingema' madwar il-qalb, taħbit mghaġġel tal-qalb;
- pressjoni tad-demmm baxxa, nefha minħabba tbengi serju;
- tnixxija minn vini żgħar ħafna, tiehu nifs mghaġġel, tinfaṡ, issibha bi tqila biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, sogħla;
- tirremetti d-demmm, uġiġh fl-istonku, uġiġh fis-sorm;
- demmm ġewwa r-ras, stonku, imsaren jew pulmuni, fil-ħalq jew fil-ħanek, ulċeri tal-ħalq, linjament tal-ħalq iffjammat;
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (magħrufa bħala suffejra), jew mard ieħor tal-fwied;
- tbengi, telf ta' xagħar, tibdil fil-kulur tal-ġilda, tagħraq aktar, ġilda niexfa, jew problemi oħra tal-ġilda;
- uġiġh fil-qafas ta' sidrek jew l-ġhadam, uġiġh fl-ġhonq jew fid-dahar, uġiġh fl-idejn jew riġlejn, fil-muskoli, jew il-ġogi;
- demmm fl-awrina;
- falliment fl-organi, uġiġh, żieda fit-tensjoni tal-muskoli, żamma ta' l-ilma u nefha f'partijiet tal-ġisem, inkluz id-dirġajn u r-riġlejn, tibdil fl-istat mentali, thoss shana, thoss il-kesha jew thossok anormali;
- clofarabine għandu mnejn jolqot il-livelli ta' ċerti sustanzi fid-demmm. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet regolari tad-demmm halli jara jekk gismek ikunx qed jahdem sewwa;
- ħsara fil-fwied (insuffiċjenza tal-fwied);
- ftiit jew ebda urina, theddil, dardir, rimettar, qtugħ ta' nifs, nuqqas ta' aptit u/jew debbulizza (sinjali possibbli ta' insuffiċjenza akuta tal-kliwi jew insuffiċjenza tal-kliwi).

Effetti sekondarji mhux komuni (jistghu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 100):

- infjammazzjoni tal-fwied (epatite).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Evoltra

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kaxxa wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Tagħmlux fil-frizja.

Malli jkun ippreparat u dilwit, Evoltra għandu jintuża minnufih jew fi żmien 24 siegħa jekk ikun maħżun fi frigġ (2°C sa 8°C).

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagġ . Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Evoltra

Is-sustanza attiva hi clofarabine. Kull ml fih 1 mg ta' clofarabine. Kull kunjett ta' 20 ml fih 20 mg ta' clofarabine.

Is-sustanzi l-oħra huma sodium chloride u ilma għal injezzjonijiet.

Kif jidher Evoltra u l-kontenut tal-pakkett

Evoltra hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Hi soluzzjoni ċara, kważi bla kulur li hi ppreparata u dilwita qabel ma tintuża. Hi tingħata f'kunjetti tal-ħġieġ ta' 20 ml. Il-kunjetti fihom 20 mg ta' clofarabine u huma ppakkjati f'kaxxa. Kull kaxxa fiha 1, 3, 4, 10, u 20 kunjett, imma jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 251105 BP Amsterdam L-Olanda

Manifattur

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36, avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

Franza

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Malta

Sanofi S.r.l

Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Deutschland

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

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

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

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

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

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

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

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

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

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

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

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

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

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

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

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Din il-medicina kienet awtorizzata taht “Ċirkustanzi Eċċezzjonali”. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar din il-medicina. L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni ġdida dwar din il-medicina kull sena u dan il-fuljett ser jiġi agġornat kif meħtieġ.

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/> u fuq is-sit elettroniku ta’ {isem tal-Aġenzija tal-Istat Membru (holqa)} Hemm ukoll ħoloq għal siti elettronici ohra dwar mard rari u kura.

L-informazzjoni li ġejja hija intenzjonata biss għal professjonisti fil-kura tas-saħħa:

Prekawzjonijiet speċjali għal meta jinghata

Evoltra 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jiġi dilwit qabel l-ġhoti. Huwa għandu jiġi ffiltrat minn filter ta' 0.2 mikrometru ta' siringa sterili imbagħad għandu jiġi ddilwit b'infużjoni għal ġol-vini ta' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%) biex jagħti volum totali skont l-eżempji mogħtija fit-tabella hawn taħt. Madankollu, il-volum ta' dilwizzjoni finali jista' jvarja skont l-istat kliniku tal-pazjent u d-deċiżjoni tat-tabib. (Jekk ma jkunx jista' jintuża filter ta' 0.2 mikrometru ta' siringa, il-konċentrat għandu l-ewwel jiġi ffiltrat b'filter ta' 5 mikrometri, jiġi ddilwit imbagħad jinghata minn pajp irqiq li jkollu fih filter ta' 0.22 mikrometru.)

L-iskeda ssuġġerita ta' dilwizzjoni bbażata fuq id-dożaġġ rrakkomandat ta' 52 mg/m ² /kuljum ta' clofarabine		
L-erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Konċentrat sterili (ml)*	Volum totali dilwit
≤ 1.44	≤ 74.9	100 ml
1.45 sa 2.40	75.4 sa 124.8	150 ml
2.41 sa 2.50	125.3 sa 130.0	200 ml
*Kull ml ta' konċentrat fih 1 mg ta' clofarabine. Kull kunjett ta' 20 ml fih 20 mg ta' clofarabine. Għalhekk, għall-pazjenti li għandhom erja ta' superfiċje tal-ġisem ≤ 0.38 m ² , ser ikun meħtieġ il-kontenuti parzjali ta' kunjett wieħed biex jipproduċi d-dożaġġ ta' kuljum rrakkomandat ta' Clofarabine. Madankollu, għall-pazjenti li għandhom erja ta' superfiċje tal-ġisem > 0.38 m ² , ser ikun meħtieġ il-kontenuti ta' bejn 1 u 7 kunjetti biex jipproduċi d-dożaġġ rrakkomandat ta' kuljum ta' Clofarabine.		

Il-konċentrat iddilwit għandu jkun soluzzjoni ċara u bla kulur. Huwa għandu jiġi mifli għal frak u telf ta' kulur qabel ma jinghata.

Il-konċentrat iddilwit huwa stabbli b'mod kimiku u fiżiku għal 3 ijiem f'temperatura ta' 2°C sa 8°C u f'temperatura tal-kamra (sa 25°C). Mill-aspett mikrobijologiku, huwa għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-ħinijiet u l-kundizzjonijiet tal-ħażna qabel u waqt l-użu huma r-responsabbiltà ta' min ikun qed jużah u s-soltu ma jkunux aktar minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 sa 8°C ħlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asemi kkontrollati u valutati. Tagħmlux fil-friza.

Istruzzjonijiet għall-immaniġġar

Għandhom jiġu osservati proċeduri għall-immaniġġar kif suppost ta' sustanzi antineoplastiċi. Prodotti mediċinali ċitotossiċi għandhom jiġu mmaniġġati b'attenzjoni.

Huwa rrakkomandat l-użu ta' ingwanti u lbies protettivi li jintremew wara li jintużaw meta tmiss Evoltra. Jekk il-prodott jiġi f'kuntatt mal-ġajnejn, mal-ġilda jew mal-membrani mukużi, laħlaħ immedjatament b'ammonti kbar ta' ilma.

Evoltra m'għandux jintmess minn nisa' tqal.

Rimi

Evoltra qiegħed biex jintuża darba biss. Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.