

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

Ivozall 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 70.77 mg ta' sodium.

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

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni (konċentrat sterili)

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

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 tal-anqas żewġ regimien u fejn ma hemm l-ebda għażla għal trattament ieħor 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)

Bhalissa 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 tal-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 tal-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 ġimghat (mill-ġurnata tal-bidu taċ-ċiklu ta' qabel) wara l-irkupru tal-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 qegħdin jesperjenzaw tossicitajiet sinifikanti (ara hawn taħt).

Bhalissa 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 jirnexxihom 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

Hin 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' dożaġg 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 ġimghat mill-bidu ta' ċiklu ta' trattament, aspirat/biopsija tal-mudullun tal-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 tal-ANC għal $\geq 0.75 \times 10^9/l$. Jekk il-pazjenti jesperjenzaw $ANC < 0.5 \times 10^9/l$ għal aktar minn 4 ġimghat mill-bidu tal-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-perijodu, 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 mhumix infettivi

Jekk il-pazjent jesperjenza wieħed jew aktar tossiċitajiet severi (tossiċitajiet Grad 3 tal-Kriterja tat-Tossiċità Komuni (CTC) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI) tal-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 tirisolvi 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 tal-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 hafifa għal moderata (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti b'indeboliment moderat tal-kliewi (tnehhija tal-kreatinina ta' 30 – < 60 ml/min) jehtiegu 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 (fil-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 hafif għal moderat (ara sezzjoni 4.4).

Metodu ta' kif għandu jingħata

Ivozall huwa għal użu ġol-vini. 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.

Ivozall ma għandux jithallat ma' jew jingħata fl-istess hin permezz tal-użu tal-istess linja minn ġol-vina ma' prodotti mediċinali ohra (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.

Treddigh (ara sezzjoni 4.6).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Ivozall hu agent antineplastiku qawwi u għandu 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 shiħ taċ-ċelluli tad-demmm u l-plejtlits għandhom jittiehdu 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 ġranet 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. Giet irrapportata l-emorraġija, li tinkludi l-emorraġija fil-moħħ, 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-demmm bħala manifestazzjoni tal-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 newtrogenika, 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 taht il-ġilda

Ġew irrapportati s-sindromu ta' Stevens-Johnson (SJS - *Stevens - Johnson syndrome*) kif ukoll nekroliżi 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-ghoti ta' clofarabine jirriżultata fi tnaqqis mgħagħgel 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 hrug ta' citokini (eż. 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-ghoti profilattiku ta' allopurinol għandu jiġi kkunsidrat jekk i-perurikemija (minhabba li jinhall it-tumur) tkun mistennija.
- Il-pazjenti għandhom jirċievu fluwidi fil-vina matul il-perjodu ta' 5 ijiem tal-ghoti ta' clofarabine biex jitnaqqsu l-effetti tal-lisi tat-tumur u avvenimenti oħra.
- L-użu ta' steroidi profilattiċi (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 jittiehdu miżuri adattati ta' appoġġ. Flimkien ma' dan, il-kura bi clofarabine għandha titwaqqaf jekk il-pazjent tibaxxiel l-pressjoni għal kwalunkwe raġuni matul il-5 ijiem tal-ghoti. Aktar trattament bi clofarabine, generalment b'doża aktar baxxa, jista' jitqies meta l-pazjenti ikunu stabilizzati u l-funzjoni tal-organu tkun marret lura għal-linja bażi.

Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti li jirrispondu għal clofarabine jirnexxilhom jirrispondu wara ċiklu wiehed 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-demem jew funzjoni kardjaka għandhom ikunu mmonitorjati sewwa matul it-trattament b'clofarabine (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8).

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarija

M'hemmx esperjenza minn studji kliniċi dwar l-użu f'pazjenti pedjatriċi li jbatu minn insuffiċjenza tal-kliewi (definita fl-istudji kliniċi bħala kreatinina tas-serum $\geq 2 \times$ ULN għall-età) u clofarabine fil-biċċa l-kbira tal-każi jitneħħa mill-kliewi. Dejta farmakokinetika tindika li clofarabine jista' jakkumula f'pazjenti bi tnaqqis fil-kreatinina fis-serum (ara sezzjoni 5.2). Għalhekk wiehed għandu joqgħod attent meta juża clofarabine fil-każ ta' pazjenti li jbatu minn insuffiċjenza tal-kliewi 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'insuffiċjenza severa tal-kliewi jew f'pazjenti li kienu qed jirċievu terapija tas-sostituzzjoni tal-kliewi (ara sezzjoni 4.3). L-użu konkomitanti ta' prodotti mediċinali li ġew assoċjati mat-tossiċità tal-kliewi 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-perjodu ta' għoti ta' 5 ijiem ta' clofarabine; preferenza għandha tingħata lil dawk il-prodotti

medicinali li mhumieq 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 tossiċità renali u jekk ikun meħtieġ clofarabine għandu jitwaqqaf.

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

Disturbi fil-fwied u fil-marrara

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 jiehdu parir mediku jekk ikollhom sintomi ta' sturdament, episodji ta' hażen hażin, jew tnaqqis fl-ammont ta' awrina li jipproduċu. Prodotti medicinali profilattici anti-emetici għandhom jiġu kkunsidrati.

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-tossiċità. Għalhekk clofarabine għandu jintuza 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-tossiċità epatika għandu jkun evitat kemm jista' jkun (ara sezzjonijiet 4.5 u 4.8). Jekk pazjent ikollu newtropenja ta' Grad 4 (ANC $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$) li ddum ≥ 4 ġimgħat, minhabba tossiċità ematoloġika allura d-doża għandha titnaqqas b'25% għaċ-ċiklu li jmiss.

Kwalunkwe pazjent li jkollu tossiċità mhux ematoloġika severa għat-tielet darba (tossiċità Grad 3 ta' CTC tal-NCI tal-US), tossiċità severa li ma tirkuprax fi żmien 14-il ġurnata (hlief għal dardir/rimettar) jew tossiċità mhux infettiva u mhux ematoloġika li tirriżulta f'diżabilita' jew tkun potenzjalment fatali (tossiċità Grad 4 ta' CTC tal-NCI tal-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 ogħla għal epatotossicità li hi suggestiva ta' mard okklużiv tal-vini (VOD) wara l-kura bi clofarabine (40 mg/m^2) meta jintuza flimkien ma' etoposide (100 mg/m^2) u cyclophosphamide (440 mg/m^2). Matul il-perijodu ta' wara t-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-teħid 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.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett ta' Ivozzall fih 70.77 mg ta' sodium. Dan hu ekwivalenti għal 3.08 mmol (jew 70.77 mg) ta' sodju li huwa ekwivalenti għal 3.53% tat-teħid massimu ta' kuljum rakkomandat mill-WHO ta' 2 g sodju għal adult u għandu jkun ikkunsidrat fil-każ ta' pazjenti li qegħdin fuq dieta kkontrollata tas-sodju.

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

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

Clofarabine mhuwiex metabolizzat b'mod li jingharaf bis-sistema enzimatika cytochrome P450 (CYP). Ghalhekk, x'aktarx ma jkun hemm l-ebda interazzjoni ma' sustanzi attivi li jinibixxu jew jikkagunaw l-enzimi cytochrome P450. Barra minn dan, mhux probabbli li clofarabine jinibixxi kwalunkwe wiehed mill-5 iżoformi umani magġuri CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A4) jew iħaffef 2 minn dawn l-iżoformi (1A2 u 3A4) fil-konċentrazzjonijiet tal-plażma li jintlahqu 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-enzimi.

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 jiehdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jaffettwaw l-pressjoni tad-demm jew funzjoni kardjaka 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 johorġu tqal għandhom jużaw metodieffettivi ta' kontraċezzjoni matul il-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, Ivozall m'għandux jintuza matul it-tqala, aktar u aktar matul l-ewwel trimestru, għajr meta jkun verament meħtieġ, (eż. meta l-benefiċċju potenzjali għall-omm ikun akbar mir-riskju għall-fetu). Jekk il-pazjenta issir tqila matul it-trattament bi clofarabine, għandha tkun informata dwar il-perikulu li jista' jkun hemm għall-fetu.

Treddigh

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

Fertilità

Tossiċitajiet 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, iħossuom sturduti, każijiet ta' ħass ħazin 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 wiehed 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%), uġiġh 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 wiehed li kien marbut ma' clofarabine. Pazjent wiehed 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 tal-istudju li kienu marbuta mal-kura bi clofarabine: wiehed bi problemi respiratorji, ħsara epatoċellulari, u sindrome tat-tnixxija kapillari; pazjent wiehed minn infezzjoni VRE u insuffiċjenza ta' diversi organi; u pazjent wiehed 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 tal-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-tqeghid 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 jitnizzlu l-ewwel:

Pazjenti li kienu jinsabu fi stati avanzati 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-ghotja flimkien ta' prodotti mediċinali numerużi.

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

Infjezzjonijiet u infestazzjonijiet	<i>Komuni:</i> Xokk settiku*, sepsis, batterimja, pnemonja, herpes zoster, herpes simplex, kandidijasite tal-halq <i>Frekwenza mhux magħrufa:</i> Ċ. kolite <i>difficile</i>
Neoplażmi beninni u malinni (li jinkludu ċesti u polipi)	<i>Komuni:</i> Sindrome tal-lisi tat-tumur*
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	<i>Komuni ħafna:</i> Newtopenija bid-deni <i>Komuni:</i> Newtopenija

Disturbi fis-sistema immuni	<i>Komuni: Sensittività eċċessiva</i>
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	<i>Komuni: Anoreksja, nuqqas ta' aptit, deidratazzjoni</i> <i>Frekwenza mhux magħrufa: Iponatrimja</i>
Disturbi psikjatriċi	<i>Komuni ħafna: Ansjetà</i> <i>Komuni: Aġitazzjoni, nuqqas ta' kwiet f'għismek, tibdil fl-istat mentali</i>
Disturbi fis-sistema nervuża	<i>Komuni ħafna: Uġigh ta' ras</i> <i>Komuni: Ngħas tqil, newropatija periferali, parestesija, mejt, roġda</i>
Disturbi fil-widnejn u fis-sistema labirintika	<i>Komuni: Hypoacusis</i>
Disturbi fil-qalb	<i>Komuni: Jingema' likwidu fil-perikardju*, takikardija*</i>
Disturbi vaskulari	<i>Komuni ħafna: Fwawar*</i> <i>Komuni: Pressjoni baxxa*, sindrome tat-tnixxija kapillari, ematoma</i>
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	<i>Komuni: Problemi respiratorji, tinfarag, qtugh ta' nifs, nifs mghagħgel, sogħla</i>
Disturbi gastro-intestinali	<i>Komuni ħafna: Rimettar, nawsja, dijarea,</i> <i>Komuni: Emorragija fil-halq, hrug ta' demm ġingivali, ematemesi, uġigh addominali, stomatite, uġigh addominali fin-naħa ta' fuq, proktalgija, ulċerazzjoni tal-halq</i> <i>Frekwenza mhux magħrufa: Pankreatite, židiet fil-livelli ta' amylase u lipase fis-serum, enterokolite, kolite newtropenka, keċite</i>
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	<i>Komuni: Iperbilirubinemija, suffejra, mard okklużiv tal-vini, židiet fil-livelli ta' alanine (ALT)* u f'aspartate (AST)* aminotransferases, insuffiċjenza epatika</i> <i>Mhux komuni: Epatite</i>
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	<i>Komuni ħafna: Gheja kbira, deni, infjammazzjoni tal-mukuża</i> <i>Komuni: Insuffiċjenza ta' diversi organi, sindrome tar-rispons infjammatorju sistemiku*, uġigh, tertir ta' bard, irritabilità, edema, edema periferali, thoss is-shana, ma thossokx f'sikte</i>
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taħt il-ġilda	<i>Komuni ħafna: Sindrome tal-eritrodisestesija palmari-plantari, ħakk</i> <i>Komuni: Raxx makulo-papulari, tikek zgħar ħomor, eritema, raxx pruritiku, tqaxxir tal-ġilda, raxx ġeneralizzat, alopeċja, iperpigmentazzjoni tal-ġilda, eritema ġeneralizzat, raxx eritematuż, ġilda xotta, iperidrozi</i> <i>Frekwenza mhux magħrufa: Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS), nekrolisi epidermali ossika (TEN)</i>
Disturbi muskolu-skeletriċi tat-tessuti konnettivi u tal-ghadam	<i>Komuni: Uġigh fl-estrematijiet, majalgja, uġigh fl-ghadam, uġigh fil-ġnub tas-sider, artralġja, uġigh fl-ghonq u fid-dahar</i>
Disturbi fil-kliwi u fis-sistema urinarja	<i>Komuni: Ematurja*, insuffiċjenza renali, insuffiċjenza renali akuta</i>
Investigazzjonijiet	<i>Komuni: Tnaqqis fil-piż</i>
Korriment u avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	<i>Komuni: Kontużjoni</i>

* = ara hawn taht

**Ir-reazzjonijiet avversi kollha li sehhew mill-inqas darbtejn (i.e., 2 reazzjonijiet jew iktar (1.7%)) huma inklużi 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 trombocitopenija (80.7%; 92/114). Il-maggoranza ta' dawn l-avvenimenti kienu ta' grad ≥ 3 .

Matul il-perijodu ta' wara t-tqeghid fis-suq, ġew irrappurtati citopeniji fit-tul (trombocitopenija, anemija, newtopenija u lewkopenija) u insuffiċjenza tal-mudullun tal-ghadam. Episodji ta' fsada ġew osservati fl-isfond ta' trombocitopenija. 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 tal-anqas reazzjoni avversa waħda ta' disturbi vaskulari. Tlieta u ghoxrin 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 tal-anqas reazzjoni avversa waħda 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 kardjaku 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 tar-reazzjonijiet avversi kardijaċi kienu rrapportati fl-ewwel 2 ċikli.

Effużjoni perikardjali u perikardite kienu rrapportati bħala reazzjoni avversa 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 tal-ebda sinifikat kliniku skont assessjament ekokardjografiku. Imma, effużjoni perikardjali kienet klinikament 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 rċevew 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 ghoxrin (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 tal-anqas reazzjoni avversa waħda ta' disturbi fil-kliwi u tas-sistema urinaria. L-iktar tossiċità tal-kliwi komuni f'pazjenti pedjatriċi kienet zieda fil-livelli tal-kreatinina. Zieda 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' reazzjonijiet 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 ghat-tossicita' ta' clofarabine u 25.2% tal-pazjenti batew minn tal-anqas reazzjoni avversa wahda ta' disturbi fil-fwied u fil-marrara (ara sezzjonijiet 4.3 u 4.4). Sitt kaži kienu meqjusa bhala marbuta ma' clofarabine li minnhom kien hemm kolecistite akuta (kaž 1), kolelitijasi (kaž 1), hsara epatoċelluri (kaž 1; il-pazjent miet (ara hawn fuq)) u iperbilirubinemia (kaž 1; il-pazjent ma kompliex it-terapija (ara hawn fuq) kienu meqjusa serji. Żewġ rapporti ta' pazjenti pedjatriċi (1.7 %) ta' mard okklużiv tal-vini (VOD) kienu kkunsidrati li huma marbuta mal-medicina li kienet qed tiġi studjata.

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

Barra minn dan, 50/113-il pazjent li ngħataw clofarabine kellhom tal-anqas ALT elevat b' mod qawwi (tal-anqas Grad 3 ta' CTC tal-NCI tal-US), 36/100 AST elevat u 15/114 livelli elevati tal-bilirubin. Il-biċċa l-kbira ta' elevazzjonijiet f' ALT u AST ġraw fi żmien 10 ijiem minn meta ngħata l-clofarabine u reġġu lura għal $\leq$ grad 2 fi żmien 15-il jum. Fejn hemm dejta follow-up disponibbli, il-maġġoranza taż-żidiet fil-bilirubina reġġu 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' hrug ta' cytokines, eż., takipnea, takikardija, pressjoni baxxa, edema pulmonari) kienu rrapportati bhala reazzjoni avversa f' 5% (6/115) tal-pazjenti pedjatriċi (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 bhala serji), sindrom ta' nixxija kapillari (4 kaži; 3 minnhom kienu kkunsidrati li huma serji u marbuta mal-medicina), u sindrom ta' lisi ta' tumor (7 kaži; 6 minnhom kienu kkunsidrati li kienu marbuta mal-medicina u 3 minnhom kienu serji).

Każijiet ta' sindrome ta' tnixxija kapillari rrapportati matul il-perjodu ta' wara t-tqeghid fis-suq ġew assoċjati 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 komplikazzjonijiet relatati ma' sepsis u tista' tkun assoċjata ma' riżultat fatali (ara sezzjoni 4.4).

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

Is-sindrome ta' Stevens-Johnson (SJS) u nekrolizi epidermali tossika (TEN), li jinkludu każijiet fatali, ġew irrappurtati f' pazjenti li kienu qed jirċievu 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 medicinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott medicinali. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa ssuspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Sintomi

L-ebda każ ta' doża eċċessiva ma ġie rrapportat. Imma, possibbilment is-sintomi ta' doża eċċessiva 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, analogi purini, Kodiċi ATC: L01BB06

Mekkanizmu ta' azzjoni

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

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

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

Barra minn dan, clofarabine fiha 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 ribonukleotid reduktejs 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 ematoloġikali li joktru malajr. Kien attiv wkoll kontra limfoċiti passivi u makrofaġi. 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-Reviżjoni tar-Rispons Indipendenti (IRRP) mhux għami, iddetermina dawn ir-rati ta' risponsi li ġejjin ibbażati fuq id-definizzjonijiet ipproċessati mill-Grupp tal-Onkoloġija 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' Rkupru Komplet ta' Pjastrini	• Pazjenti li jissodisfaw il-kriterji kollha tal-RK barra mill-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 rċewew 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 rikaduta 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 gronet minn kull 2 sa 6 ġimgħat dejjem jiddependi mit-tossicità 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'dozi varji. Tossicitajiet limitati mid-doża f'dan l-istudju kienu iperbilirubinemja, livelli elevati ta' transaminasi u raxx makulo-papulari li nhassu 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 tal-użu tal-klassifika Françiża-Amerikana-Brittanika. Id-doża massima ttollerata identifikata fl-istudju ta' fażi I deskritt hawn fuq ta' 52 mg/m²/kuljum ta' clofarabine għet mogħtija permezz ta' infużjoni għal ġol-vini għal 5 gronet 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 oghla u jridu jkunu fit-tieni rikaduta jew dawk sussegwenti u/jew refrattorji i.e. ma rnexxilhomx li jkollhom remissjoni wara tal-anqas żewġ regimien ta' qabel. Qabel ma nkitbu għal din il-prova, 58 minn 61 pazjent (95%) kienu rċewew minn 2 sa 4 regimien differenti ta' induzzjoni u 18/61 (30%) minn dawn il-pazjenti kienu rċewew minn qabel tal-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-ghoti 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 hin medjan ta' sopravivenza ta' 66.6 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. Ghalkemm ir-rata ta' trapjanti ma kienx l-għan aħhari tal-istudju, 10/61 pazjenti (16 %) komplew sejrini u rċewew 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 rċewew HSCT.

Riżultati tal-effikaċja minn studju pivotali f'pazjenti (≤ 21 sena fid-dijanjosi inizjali) b'ALL rikadut jew refrattarju wara tal-anqas żewġ reġimeni li nghataw 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 jinghata kura				
** Pazjenti hajjin u f' remissjoni fil-perijodu tal-aħħar follow-up 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

Il-prodott mediċinali ta' referenza li fih clofarabine kien awtorizzat taħt 'ċirkustanzi eċċezzjonali'. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari ma kienx possibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar il-prodott mediċinali ta' referenza. 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 kif xieraq skont l-SmPC tal-prodott mediċinali ta' referenza.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Assorbiment 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'fazi waħda I (n = 12) jew żewġ fazijiet II (n = 14/ n = 14) ta' studji tas-sigurtà u effikaċja, u rċevew 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-ġholi ta' aktar minn doża waħda ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal ġol-vini		
Parametru	Estimi bbażati fuq analizi non-kompartementali (n = 14 / n = 14)	Estimi bbażati fuq analizi iehor
<i>Distribuzzjoni:</i>		
Volum ta' distribuzzjoni (rata stabbli)	172 l/m ²	
Irbid 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 tagħhom ta' WBC. Infużjoni għal ġol-vini ta' 52 mg/m² ta' clofarabine ipproduċiet esponiment ekwivalenti li kien mifruq fuq firxa wiesgħa ta' piżijiet. Imma, C_{max} hu proporzjonalment invers għall-piż tal-pazjent u, għalhekk, tfal iżgħar għandhom mnejn ikollhom C_{max} oġġla fit-tmiejn tal-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 hafna oġġla mir-rati tal-filtrazzjoni glomerulari li jissuggerixxi li l-filtrazzjoni u t-tnixxija tubulari huma mekkanizmi tat-tnehhija mill-kliwi. Biss, peress li clofarabine mhux metabolizzat b'mod li jidher bis-sistema tal-enzim cytochrome P450 (CYP), s'issa għadna ma nafux fejn huma l-passaġġi tat-tnehhija li ma jinvolvu il-kliwi.

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-ghoti ta' doża waħda ta' 40 mg/m² ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal ġol-vini fuq perijodu ta' siegħa kienu komparabbli ma' daww deskritti hawn fuq f'pazjenti ta' bejn is-sentejn u 19-il sena b'ALL jew AML rikadut jew refrattarju wara l-ghoti ta' 52 mg/m² ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal ġol-vini fuq perijodu ta' sagħtejn għal 5 ġranet konsekuttivi.

Anzjani (≥ 65 sena)

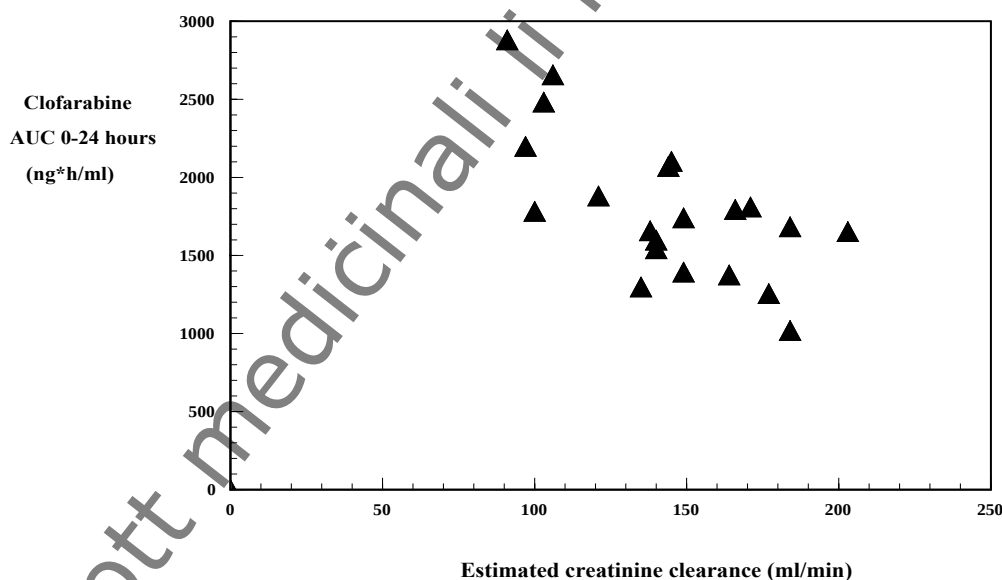
Bħalissa m'hemmx tagħrif suffiċjenti biex tkun stabbilita s-sigurtà u l-effikaċja ta' clofarabine f'pazjenti ta' 65 sena jew akbar.

Indeboliment renali

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

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

Clofarabine AUC₀₋₂₄ sigħat bit-tnehhija kkalkulata tal-kreatinina skont il-linjabazi f'pazjenti ta' bejn 2 sa 19-il sena li għandhom ALL jew AML rikadut jew refrattarji (n = 11 / n = 12) wara l-ghoti ta' aktar minn doża waħda ta' clofarabine permezz ta' infużjoni għal ġol-vini (tnehhija 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) = Tnehhija 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 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Studji tossikologiċi ta' clofarabine fi grieden, 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 hxuna minuri tal-glomerular bejsment membren bi hsara minima tubulari u ma kinitx assoċjata mat-tibdil fil-kimika tas-serum.

Effetti epatiċi kienu osservati fil-firien wara l-ghoti kroniku ta' clofarabine. Dawn x'aktarx jirrapprezentaw is-superimpozzjoni ta' tibdil deġenerattiv u rigenerattiv bħala riżultat taċ-ċikli ta' trattament, u ma kinix assoċjati ma' tibdil fil-kimika tas-serum. Xheda istologikali ta' effetti epatiċi kienet osservata fil-klieb wara l-ghoti 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-grieden, firien u klieb. Dawn l-effetti kienu jinkludu deġenerazzjoni bilaterali ta' epiteljum seminiferus bi spermatidi miżmuma u atrofija ta' ċelluli interstitjali fil-firien f'livelli esagerati ta' esponiment ($150 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$) u deġenerazzjoni ta' cellula tal-epididimis u deġenerazzjoni tal-epiteljum seminiferus fil-klieb f'livelli ta' esponiment rilevanti kliniku ($\geq 7.5 \text{ mg/m}^2/\text{kuljum}$ ta' clofarabine).

Atrofija ovarjana postposta jew deġenerazzjoni u apoptozi mukosali uterina kienu osservati fi grieden femminili fil-livell tal-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-gisem foetali u tnaqqis fid-daqs tal-boton flimkien ma' zieda fin-numru ta' malformazzjonijiet (esterni grossi, tessuti rotob), tibdil skelettrali (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 tal-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 tal-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 Inkompatibbiltajiet

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

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

3 snin

Wara d-dilwizzjoni

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sebat ijiem fit-temperatura tal-kamra u meta kien fi friġġ (2°C - 8°C) f' medda tal-koncentrazzjoni ta' 0.15 mg/ml sa 0.83 mg/ml wara d-dilwizzjoni b'sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

Mill-lat mikrobioloġikali, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax immedjatament, il-hin 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 hlief meta tkun saret id-dilwazzjoni taħt kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Tagħmlux fil-friza.

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

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

Tip I kunjett tal-ħġieġ b'tapp tal-lastiku griż tal-chlorobutyl miksi bi fluoropolymer, għatu tal-polipropijlene li tiflippijah u sigill sekondarju tal-aluminju.

Il-kunjetti fihom 20 ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni u jkunu ppakkjati f'kaxxa. Kull kaxxa fiha kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali li għandhom jittiehdu meta jintrema u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet speċjali għal meta jingħata

Ivozall 1 mg/ml ta' konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni għandu jkun dilwit qabel ma jingħata. Għandu jkun filtrat permezz ta' filter ta' siringa sterili ta' 0.2 mikrometru (huwa rakkomandat l-użu ta' filter ta' siringa PVDF idrofiliku) u mbagħad dilwit f'boroż tal-infużjoni għal ġol-vina ta' sodium chloride ta' 9 mg/ml (0.9%) ta' PVC trasparenti jew polyolefine (polypropylene) biex tjiiproduċi volum totali skont l-eżempji li ngħataw fit-tabella t'hawn taħt. Imma, il-volum finali tad-dilwazzjoni għandu mnejn ivarja u dan jiddependi mill-istatus kliniku tal-pazjent u diskrezzjoni tat-tabib.

L-iskeda ssuġġerita ta' dilwazzjoni ibbażata fuq id-dożaġġ irrakkomandat ta' clofarabine ta' 52 mg/m²/kuljum		
L-erja tas-superfiċje tal-ġisem (m²)	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 m², il-kontenuti parzjali ta' kunjett ser ikunu meħtieġa biex jipproduċi id-dożaġġ irrakkomandat ta' kuljum ta' clofarabine. Għalhekk, fil-każ tal-pazjenti li għandhom erja ta' superfiċje tal-ġisem ta' > 0.38 m², 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 jinghata.

Il-hażna f'temperaturi baxxi, jiġifieri taħt il-15°C, tista' twassal għall-formazzjoni tal-partikuli, li jistgħu jerġghu jinhallu billi thalli l-kunjett jishon għal temperatura tal-kamra u ddawru bil-mod sakemm il-partikuli viżibbli kollha jkunu nhallu.

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-hwejjeġ protettivi hu rrakkomandat meta tkun qed tmiss Ivozall. Jekk ikun hemm kuntatt tal-prodott ma' l-għajnejn, gilda, membrani mukuża, laħlaq immedjament bi kwantità kbira ta' ilma.

Nisa tqal m'għandhomx imissu Ivozall.

Rimi

Ivozall 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

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Franza

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

EU/1/19/1396/001

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

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 14 ta' Novembru 2019

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

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

Prodott mediċinali li m'għadux awtorizzati

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 MEDICINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

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

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
5Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Il-Ġermanja

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

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

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 OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti perjodiċi ta' aġġornament dwar is-sikurezza (PSURs)

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati 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 ddettaljati 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).

Jekk il-prezentazzjoni ta' PSUR u l-aġġornament ta' RMP jikkoinċidu, dawn jistgħu jiġu pprezentati fl-istess hin.

Prodott medċinali li m'għadux awtorizzati

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

Prodott medičinali li m'ghadux awtorizzat

A.TIKKETTA

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Ivozall 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. Ara l-fuljett għal aktar tagħrif.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
20 mg/20 ml

1 kunjett

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal għol-vini wara d-dilwizzjoni

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

Armi l-kontenut mhux użat kif xieraq.

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

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Franza

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/19/1396/001

kunjett 1

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 inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA 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

Ivozall 1 mg/ml konċentrat sterili
clofarabine
Għall-użu minn ġol-vina wara d-dilwizzjoni.

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

ORPHELIA Pharma

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Ivozall 1 mg/ml konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzzjoni clofarabine

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

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Din il-medicina 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 effetti sekondarju kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

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

1. X'inhum Ivozall u għalxiex jintuża

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

Ivozall 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 hadmux jew ma baqghux jahdmu. Lewkimja akuta limfoblastika hi kkawżata minn żvilupp anormali ta' xi tipi ta' ċelluli bojod tad-demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Ivozall

Tużax Ivozall

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

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

Twissijiet u prekawzjonijiet

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

Ivozall għandu mnejn ma jkunx jgħodd għalik:

- **jekk int batejt minn reazzjoni severa** wara li li tkun użajt din il-medicina qabel;
- **jekk għandek mard tal-kliwi**, 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 wahda minn dawn il-kondizzjonijiet li ġejjin għax għandek mnejn ikollok bżonn twaqqaf it-trattament:

- jekk ikollok id-deni jew temperatura għolja – għax clofarabine inaqas 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 tħabbat qalbek;
- jekk tbaṭi minn sturdament (mhux f'sikktek) jew jaqbdet haṣṣ 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-dejdrazzjoni.
- jekk tiżviluppa raxx bl-infafet jew ulċeri tal-halq
- jekk imurlek l-aptit, għandek id-dardir (thossok imqalla'), remettar, dijarea, l-awrina tkun ta' kulur skur u l-ippurgar ikun ta' kulur ċar, uġiġh fl-istonku, suffejra (il-ġilda u l-għajnejn jisfaru), jew jekk b'mod ġenerali thossok ma tiflaħx, dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infjammazzjoni tal-fwied (epatite) jew ta' hsara fil-fwied (insuffiċjenza epatika).
- jekk tgħaddi flit 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-kliwi / insuffiċjenza tal-kliwi).

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

Matul it-trattament b'Ivozall, 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 treddiġh" hawn taht. Ivozall għandu mnejn jagħmel hsara 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 Ivozall

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

- mediċini ta' kontra mard tal-qalb (eż. amiodarone, valsartan);
- kwalunkwe medicina li tiddel il-pessjoni tad-demmi tiegħek (eż. captopril, propranolol);
- mediċini li jistgħu jaffettwaw il-fwied (eż. paracetamol, diclofenac) jew il-kliwi tiegħek (eż. ibuprofen, amphotericin B);
- kwalunkwe mediċini oħra anki dawk mingħajr riċetta.

Tqala u treddiġh

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

Nisa li jistgħu jsiru tqal: int trid tuża bilfors kontraċettivi effettivi matul it-trattament bil-clofarabine u għal 6 xhur wara a li jkun intemm it-trattament. Clofarabine għandu mnejn jagħmel hsara fi trabi li għadhom ma twieldux meta jkun użat minn nisa tqal. Jekk int tqala jew sirt tqala 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 j qed jirċievu clofarabine, u għal 3 xhur wara li jkun intemm it-trattament.

Jekk int qed tredda', it-treddiġh għandu jitwaqqaf qabel ma jibda t-trattament, u m'għandekx tredda' la matul it-trattament u lanqas fi żmien tliet xhur 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'sikktek jew jagħtik haṣṣ hażin.

Ivozall fih sodium

Kull kunjett fih 70.77 mg sodium (il-komponent ewlieni ta' melh tat-tisjir/tal-ikel). Dan hu ekwivalenti ghal 3.53 % tat-tehid massimu ta' kuljum rakkomandat mill-WHO ta' sodium ghal adult. Int trid tahseb ghal dan jekk int tinsab fuq dieta ikkontrollat ta' sodium .

3. Kif ghandek tuza Ivozall

It-trattament tieghek b'Ivozall kien moghti lilek minn tabib ikkwalifikat li ghandu esperjenza fit-trattament tal-lewkimja.

It-tabib tieghek ser jikkalkula d-doza li tghodd ghalik u dan ser jiddependi fuq it-tul, piż tieghek u kemm thossok tajjeb. Qabel ma tinghata Ivozall, ser ikun dilwit f'soluzzjoni ta' sodium chloride (melh u ilma). Ghid lit-tabib tieghek jekk int fuq dieta ikkontrollata ta' sodium ghax dan jista' jaffettwa kif ser tinghata l-medicina tieghek.

It-tabib tieghek ser jaghtik Ivozall darba kuljum ghal 5 ijiem. Ser jinghatalek bhala infużjoni permezz ta' tubu twil irqiq imdahhal fil-vina (drip), jew f'tagħmir mediku żgħir li jiddahhal taht il-gilda (port-a-kat) jekk inti (jew it-tifel/tifla tieghek) ghandkom wiehed impjantat. L-infużjoni ser tinghata fuq firxa ta' saghtejn. Jekk int (jew it-tifel/tifla tieghek) tiznu inqas minn 20 kg, il-hin tal-infużjoni ghandu mnejn ikun itwal.

It-tabib tieghek ser jimmonitorja s-sahha tieghek u ghandu mnejn ibiddel id-doza tieghek dejjem jiddependi mir-rispons tieghek lejn it-trattament. Hu importanti li tixrob hafna ilma biex tevita deidrazzjoni.

Jekk tuza Ivozall aktar milli suppost

Jekk tahseb li ghandek mnejn inghatajt aktar medicina milli suppost, ghid lit-tabib tieghek mill-ewwel.

Jekk tinsa tuza Ivozall

It-tabib tieghek ser jghidlek meta ghandek bzonn tinghata din il-medicina. Jekk tahseb li ghandek mnejn insejt tiehu d-doza, ghid lit-tabib tieghek minnufih.

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

4. Effetti sekondarji possibbli

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

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

- ansjeta, ugħigh ta' ras, deni, gheja;
- thossok u tkun marid, dijarea (tagħmel imsarnek);
- hmura fil-wieċ, hakk, gilda infjammata, infjammazzjoni tal-linji mukuži (niedjin) bhal halq u partijiet oħra;
- int ghandek mnejn ikollok aktar infezzjonijiet minn normal ghax Ivozall jista' jibaxxi n-numru ta' ċerti tipi ta' celluli tad-demmi;
- raxx tal-gilda, li jista' jkun bil-hakk, aħmar u bl-ugħigh jew tistelaħ il-gilda, li jinkludi l-kefef tal-idejn u l-qiegh tas-saqajn, jew tikek żgħar homor jew vjola taht il-gilda;

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

- infezzjonijiet fid-demm, pnemonja, hruq ta' Sant' Antnin, infezzjonijiet tal-impjant, infezzjonijiet fil-halq bhal ngħidu ahna hrar u 'cold sores'
- tibdil fil-kimika tad-demm, tibdil fiċ-ċelluli bojod tad demm;
- reazzjonijiet allergiċi;
- thossok bil-ghatx 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'għismu
- thoss dirghajk u riglejk imtarrxin u debboli, tirziġ fil-ġilda, thoss li trid torqod, thossok sturdut, roġha;
- problemi tas-smigh
- l-ilma jingema' madwar il-qalb, taħbit mghagħgel tal-qalb;
- pressjoni tad-demm baxxa, nefha minhabba tbengil serju;
- tnixxija minn vini żgħar hafna, tiehu nifs mghagħgel, tinfaṡ, issibha bi tqila biex tiehu n-nifs, qtugħ ta' nifs, sogħla;
- tirremetti d-demm, uġiġh fl-istonku, uġiġh fis-sorm;
- demm ġewwa r-ras, stonku, imsaren jew pulmuni, fil-halq jew fil-harek, ulċeri tal-halq, linjament tal-halq iffjammat;
- il-ġilda u l-ġhajnejn jisfaru (magħrufa bħala suffejra), jew mard ieħor tal-fwied;
- tbengil, telf ta' xagħar, tibdil fil-kulur tal-ġilda, tagħraq aktar, ġilda niexfa, jew problemi oħra tal-ġilda;
- uġiġh fil-qafas ta' sidrek jew l-ghadam, uġiġh fl-ghonq jew fid-dahar, uġiġh fl-idejn jew riglejn, fil-muskoli, jew il-ġogi;
- demm fl-awrina;
- falliment fl-organi, uġiġh, zieda fit-tensjoni tal-muskoli, zamma tal-ilma u nefha f'partijiet tal-ġisem, inkluz id-dirghajn u r-riglejn, tibdil fl-istat mentali, thoss shana, thoss il-kesha jew thossok anormali;
- clofarabine għandu mnejn jolqot il-livelli ta' certi sustanzi fid-demm. It-tabib tiegħek ser jagħmel testijiet regolari tad-demm halli jara jekk għismek ikunx qed jaħdem sewwa;
- hsara fil-fwied (insuffiċjenza tal-fwied);
- ftit 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 (jistgħu 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 sekondarji li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizzla 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 l-vożall

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 għurnata ta' dak ix-xahar.

Tagħmlux fil-friza.

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet għal sebat ijiem fit-temperatura tal-kamra u meta kien fi friġġ (2°C - 8°C) f' medda tal-konċentrazzjoni ta' 0.15 mg/ml sa 0.83 mg/ml wara d-dilwizzjoni b' sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

Mil-lat mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, il-hin tal-ħażna waqt l-użu u l-kondizzjonijiet qabel l-użu huma r-responsabbiltà ta' min juża l-prodott u normalment ma jkunux aktar minn 24 siegħa f' minn 2°C sa 8°C hlief meta tkun saret id-dilwizzjoni taħt kondizzjonijiet aseptiċi kkontrollati u validati.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ. 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 Ivozall

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. Ara sezzjoni 2 "Ivozall fih sodium".

Kif jidher Ivozall u l-kontenut tal-pakkett

Ivozall hu konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni. Hi soluzzjoni ċara, 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 kunjett 1.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
Franza

Manifattur

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Il-Germanja

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

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika
ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Danmark
ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

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

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

Ελλάδα
ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

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

France
ORPHELIA Pharma
Tél: + 33 1 42 77 08 18

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

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

Ísland
ORPHELIA Pharma
Sími: + 33 1 42 77 08 18

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

Κύπρος
ORPHELIA Pharma
Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

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

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

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

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

Norge
ORPHELIA Pharma
Tlf: + 33 1 42 77 08 18

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

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

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

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

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

Slovenská republika
ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

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

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

United Kingdom (Northern Ireland)
ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Ivozall fih l-istess sustanza attiva u jahdem bl-istess mod bhal “prodott mediċinali ta’ referenza” diġà awtorizzat fl-UE. Il-prodott mediċinali ta’ referenza għal Ivozall ġie awtorizzat taht “ċirkustanzi eċċezzjonali”. Dan ifisser li minhabba li l-marda hija rari kien impossibbli li tinkiseb informazzjoni kompluta dwar il-mediċina ta’ referenza. L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi kull tip ta’ informazzjoni ġdida dwar il-mediċina ta’ referenza kull sena u kwalunkwe aġġornament għall-mediċina ta’ referenza jkun inkluż ukoll kif xieraq fl-informazzjoni għal Ivozall, bhal dan il-fuljett.

Informazzjoni ddettaljata dwar din il-mediċina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll holoq għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

L-informazzjoni li ġejja hija intenzjonata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħha:

Prekawzjonijiet speċjali għall-ghoti

Ivozall 1 mg/ml ta’ konċentrat għal soluzzjoni għall-infuzjoni għandu jiġi dilwit qabel ma jinghata. Għandu jiġi ffiltrat permezz ta’ filtru ta’ siringa sterili ta’ 0.2 mikrometru (huwa rakkomandat l-użu ta’ filtru ta’ siringa PVDF idrofiliku) u mbagħad għandu jiġi dilwit f’boroż tal-infuzjoni għal ġol-vina ta’ sodium chloride ta’ 9 mg/ml (0.9%) biex jipproduċi volum totali skont l-eżempji li ngħataw fit-tabella t’hawn taht. Madankollu, il-volum finali tad-dilwazzjoni għandu mnejn ivarja u dan jiddependi mill-istatus kliniku tal-pazjent u mid-diskrezzjoni 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 irrakkomandat ta’ clofarabine ta’ 52 mg/m ² /kuljum		
L-erja tas-superfiċje tal-ġisem (m ²)	Konċentrat (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 jkollhom erja ta’ superfiċje tal-ġisem ta’ ≤ 0.38 m ² , il-kontenuti parzjali ta’ kunjett wieħed ser ikunu meħtieġa biex jipproduċu d-dożaġġ irrakkomandat ta’ kuljum ta’ clofarabine. Madankollu, għal pazjenti li għandhom erja ta’ superfiċje tal-ġisem > 0.38 m ² , il-kontenuti ta’ bejn 1 sa 7 kunjetti ser ikunu meħtieġa biex jipproduċu d-dożaġġ irrakkomandat ta’ kuljum ta’ clofarabine.		

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

Il-konċentrat dilwit huwa kimikament u fizikament stabbli għal sebat ijiem f’temperatura tal-kamra u fi friġġ (2°C - 8°C) f’medda ta’ konċentrazzjoni ta’ 0.15 mg/ml sa 0.83 mg/ml wara d-dilwizzjoni b’ sodium chloride 9 mg/ml (0.9%).

Mill-aspett mikrobijoloġiku, huwa għandu jintuża immedjatament. Jekk ma jintużax immedjatament il-hinijiet 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 hlief jekk id-dilwizzjoni tkun saret f’kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u valutati.

Tagħmlux fil-friza.

Il-ħażna f' temperatura baxxi, jiġifieri taht 15°C, tista' twassal għall-formazzjoni tal-partikuli, li jistgħu jerġghu jinhallu billi l-kunjett jithalla jishon għal temperatura ambjentali u jiddawar bil-mod sakemm il-partikuli viżibbli kollha jkunu nhallu.

Istruzzjonijiet għall-immaniġġjar

Il-proċeduri għall-immaniġġjar kif suppost ta' agenti antineoplastiċi għandhom jiġu osservati. Prodotti mediċinali ċitotossiċi għandhom jiġu mmaniġġjati bir-reqqa.

L-użu ta' ingwanti li jintremew wara l-użu u l-użu ta' hwejjeġ protettivi hu rakkomandat meta tkun qed tmiss clofarabine. Jekk ikun hemm kuntatt tal-prodott mal-ghajnejn, gilda, membrani mukużi, laħlaħ immedjatament bi kwantità kbira ta' ilma. Nisa tqal m'għandhomx imissu Ivozall.

Rimi

Ivozall qieghed hemm 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-igijiet lokali.