

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Evoltra 1 mg/ml infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jeden ml koncentráту obsahuje 1 mg klofarabínu.
Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg klofarabínu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 180 mg chloridu sodného, čo zodpovedá 3,6 mg sodíka v ml (0,2 mmol).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát

Číry, prakticky bezfarebný roztok s pH 4,5 až 7,5 a s osmolaritou 270 až 310 mOsm/l.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba akútnej lymfoblastovej leukémie (ALL) u pediatrických pacientov, ktorí relapsovali alebo sú refraktórni po podaní najmenej dvoch predchádzajúcich liečebných režimov, ak neexistuje žiadna iná možnosť liečby, od ktorej by bolo možné očakávať stabilnú odpoveď. Bezpečnosť a účinnosť sa hodnotila v štúdiách s pacientmi vo veku ≤ 21 rokov pri prvom diagnostikovaní (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečbu musí nariadiť a dohľad musí zabezpečovať lekár so skúsenosťami z liečby pacientov s akútnymi leukémiami.

Dávkovanie

Dospelá populácia (vrátane starších osôb)

V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok údajov na stanovenie bezpečnosti a účinnosti klofarabínu u dospelých pacientov (pozri časť 5.2).

Deti a dospievajúci

Deti a dospievajúci (starší ako 1 rok)

Odporúčaná dávka pri monoterapii je 52 mg na 1 m² plochy povrchu tela, podávaná intravenóznou infúziou v priebehu 2 hodín denne počas 5 po sebe nasledujúcich dní. Plocha povrchu tela sa musí vypočítať na základe aktuálnych hodnôt výšky a hmotnosti pacienta pred začiatkom cyklu. Liečebné cykly treba zopakovať vždy po 2 až 6 týždňoch (od začiatočného dňa predchádzajúceho cyklu) po

obnovení normálnej hematopoézy (t. j. $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$) a návrate k počiatočnej funkcii orgánov. U pacientov pociťujúcich závažné toxicity môže byť opodstatnené zníženie dávky o 25 % (pozri dolu). V súčasnosti existujú obmedzené skúsenosti s pacientmi, ktorí absolvovali viac ako 3 liečebné cykly (pozri časť 4.4).

Väčšina pacientov, ktorí reagujú na klofarabín, dosiahnu reakciu organizmu po 1 alebo 2 liečebných cykloch (pozri časť 5.1). Ošetrojúci lekár by preto mal zhodnotiť potenciálne prínosy a riziká spojené s pokračovaním liečby u pacientov, ktorí po 2 liečebných cykloch nevykazujú hematologické ani klinické zlepšenie (pozri časť 4.4).

Deti s hmotnosťou < 20 kg

Na pomoc pri redukcii symptómov úzkosti a podráždenosti treba zväžiť použitie infúzneho času > 2 hodiny, a takisto na predchádzanie zbytočne vysokým maximálnym koncentráciám klofarabínu (pozri časť 5.2).

Deti mladšie ako 1 rok

Žiadne údaje o farmakokinetike, bezpečnosti či účinnosti klofarabínu u dojčiat nie sú k dispozícii. Bezpečné a účinné odporúčané dávkovanie pre pacientov (mladších ako 1 rok) bude z tohto dôvodu ešte potrebné stanoviť.

Zníženie dávky u pacientov, ktorí vykazujú hematologické toxicity

Ak sa ANC neobnoví do 6 týždňov od začiatku cyklu liečby, musí sa urobiť punkcia kostnej drene/biopsia na stanovenie možného refraktórneho ochorenia. Ak nie je evidentná perzistentná leukémia, po obnovení ANC na úroveň $\geq 0,75 \times 10^9/l$ sa odporúča znížiť dávku nasledujúceho cyklu o 25 % oproti predchádzajúcej dávke. Ak by pacienti vykazovali $ANC < 0,5 \times 10^9/l$ dlhšie ako 4 týždne od začiatku posledného cyklu, odporúča sa znížiť dávku pre ďalší cyklus o 25 %.

Zníženie dávky u pacientov, ktorí vykazujú nehematologické toxicity

Infekčné príhody

Ak sa u pacienta prejaví klinicky významná infekcia, liečbu klofarabínom možno prerušiť až dovtedy, kým infekcia nebude klinicky pod kontrolou. Vtedy možno znova pokračovať v liečbe s plnou dávkou. V prípade druhej klinicky významnej infekcie treba liečbu klofarabínom prerušiť až dovtedy, kým infekcia nebude klinicky pod kontrolou a znova ju nasadiť s dávkou zníženou o 25 %.

Neinfekčné príhody

Ak pacient trpí jednou alebo viacerými závažnými toxicitami (Všeobecné kritériá toxicity Národného onkologického inštitútu USA (NCI) (CTC) Stupeň 3, okrem nauzey a vracania), liečbu je potrebné odložiť dovtedy, kým sa toxicity vrátia na východiskové parametre alebo do bodu, kde už nie sú závažné a potenciálny prínos pokračovania v liečbe klofarabínom preváži nad rizikom takéhoto pokračovania. Vtedy sa odporúča podávať klofarabín s dávkou zníženou o 25 %.

Ak by pacient pociťoval rovnako závažnú toxicitu aj pri druhej príležitosti, liečbu je potrebné odložiť až dovtedy, kým sa toxicita vráti na pôvodné parametre alebo do momentu, keď už prestane byť závažná a potenciálny prínos z pokračovania v liečbe klofarabínom preváži nad rizikom takéhoto pokračovania. Vtedy sa odporúča podávať klofarabín s dávkou zníženou o ďalších 25 %.

U každého pacienta, ktorý pociťuje závažnú toxicitu pri treťom pokuse, závažnú toxicitu, ktorá neustúpi do 14 dní (okrem hore uvedených výnimiek) alebo život ohrozujúcu toxicitu alebo toxicitu spôsobujúcu trvalé následky (toxicita 4. stupňa podľa US NCI CTC), musí sa liečba klofarabínom ukončiť (pozri časť 4.4).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Obmedzené údaje, ktoré máme k dispozícii, svedčia o možnosti hromadenia klofarabínu u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu (pozri časti 4.4 a 5.2). Kontraindikované je použitie klofarabínu u pacientov so závažnou insuficienciou obličiek (pozri časť 4.3), a u pacientov so slabou až miernou insuficienciou je potrebné postupovať opatrne (pozri časť 4.4).

Pacienti so stredne závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu 30 – < 60 ml/min) vyžadujú zníženie dávky na polovicu (pozri časť 5.2).

Pacienti s poruchou funkciou pečene

Neexistujú žiadne skúsenosti s pacientmi s poruchou funkciou pečene (bilirubín v sére $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ plus AST a ALT $> 5 \times \text{ULN}$), pritom je pečeň potenciálny cieľový orgán z hľadiska toxicity. Z tohto dôvodu je klofarabín kontraindikovaný u pacientov so závažnou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a u pacientov so slabou až mierne narušenou funkciou pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka sa podáva intravenóznou infúziou, hoci v prebiehajúcich klinických skúškach bola podávaná centrálnym venóznym katétrom. Evoltra sa nesmie zmiešať s inými liekmi ani súbežne podávať s inými liekmi použitím tej istej intravenózne hadičky (pozri časť 6.2). Pokyny na filtráciu a nariadenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Použitie u pacientov s ťažkou insuficienciou obličiek alebo závažným narušením funkcie pečene.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Evoltra je veľmi účinná antineoplastická látka s potenciálne významnými hematologickými a nehematologickými vedľajšími účinkami (pozri časť 4.8).

U pacientov liečených klofarabínom potrebné starostlivé monitorovanie nasledovných parametrov:

- V pravidelných intervaloch sa musí sledovať komplexný krvný obraz a počty krvných doštičiek, častejšie u pacientov, ktorí trpia cytopéniou.
- Funkcie obličiek a pečene pred začatím liečby, počas aktívnej liečby a po liečbe. Liečba klofarabínom sa musí okamžite ukončiť po zistení významného zvýšenia kreatinínu, pečeňových enzýmov a/alebo bilirubínu.
- Stav dýchacieho traktu, krvný tlak, rovnováha tekutín a hmotnosť po celú dobu a okamžite po päťdennom období podávania klofarabínu.

Poruchy krvi a lymfatického systému

Treba rátať s potlačením funkcie kostnej drene. Spravidla býva reverzibilné a zdá sa, že závisí od dávky. U pacientov liečených klofarabínom bola zaznamenaná závažná supresia kostnej drene vrátane neutropénie, anémie a trombocytopenie. Bolo hlásené krvácanie, vrátane mozgového, gastrointestinálneho a pľúcneho, ktoré môže byť fatálne. Väčšina prípadov súvisela s trombocytopéniou (pozri časť 4.8). Okrem toho má väčšina pacientov na začiatku liečby pri klinických štúdiách oslabenú hematológiu ako prejav leukémie. S ohľadom na predchádzajúcu zníženú imunitu týchto pacientov a dlhodobú neutropéniu, ktorá môže byť spôsobovaná klofarabínom, pacientom hrozí zvýšené riziko závažných oportúnnych infekcií vrátane sepsy s potenciálne letálnym priebehom. Pacientov je potrebné monitorovať na príznaky a symptómy infekcie a bezodkladne ich liečiť.

Popri liečbe klofarabínom bol hlásený výskyt enterokolitídy vrátane neutropenickej kolitídy, zápalu slepého čreva a kolitídy *C. difficile*. Táto sa vyskytovala častejšie do 30 dní od liečby a v podmienkach kombinovanej chemoterapie. Enterokolitída môže viesť ku komplikáciám ako nekróza, perforácia alebo sepsa a môže byť spojená s fatálnym následkom (pozri časť 4.8). Pacienti majú byť kvôli znakom a príznakom enterokolitídy monitorovaní.

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Hlásený bol tiež Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), vrátane fatálnych prípadov (pozri časť 4.8). V prípade exfoliatívnej alebo pľuzgierovitej vyrážky, alebo v prípade podozrenia na SJS alebo TEN musí byť podávanie klofarabínu prerušené.

Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)

Podávanie klofarabínu vedie k rýchlemu zníženiu počtu periférnych leukemických buniek. Počas liečby klofarabínom sa pacienti musia sledovať a vyhodnocovať z hľadiska príznakov a symptómov syndrómu lýzy nádoru a uvoľňovania cytokínu (t.j. tachypnoe, tachykardia, hypotenzia, pľúcny edém), ktoré by sa mohli rozvinúť na syndróm systémovej zápalovej odpovede organizmu (SIRS), syndrómu presakovania vlások a/alebo orgánovú dysfunkciu (pozri časť 4.8).

- Treba zvážiť profylaktické podávanie allopurinolu, ak sa očakáva hyperurikémia (lýza nádoru).
- Pacienti majú dostávať intravenózne tekutiny po celé 5. denné obdobie podávania klofarabínu na zníženie účinkov lýzy nádoru a iných príhod.
- Používanie profylaktických steroidov (napr. 100 mg/m² hydrokortizónu v prvý až tretí deň) môže byť prínosom pri prevencii symptómov alebo príznakov SIRS alebo presakovania vlások.

Ak pacient vykazuje prvé príznaky alebo symptómy SIRS/syndrómu presakovania vlások alebo závažnú orgánovú dysfunkciu, liečba klofarabínom sa musí okamžite prerušiť a musia byť zavedené vhodné podporné opatrenia. Liečbu klofarabínom treba prerušiť aj v prípade, ak sa u pacienta vyvinie hypotenzia z akéhokoľvek dôvodu počas 5 dní podávania. Ďalšiu liečbu klofarabínom, vo všeobecnosti so zníženou dávkou, možno zvážiť potom, ako sa pacienti stabilizujú a orgánová funkcia sa vráti do východiskového stavu.

Väčšina pacientov, ktorí reagujú na klofarabín, dosiahnu reakciu organizmu po 1 alebo 2 liečebných cykloch (pozri časť 5.1). Ošetrojúci lekár by preto mal zhodnotiť potenciálne prínosy a riziká spojené s pokračovaním liečby u pacientov, ktorí po 2 liečebných cykloch nevykazujú hematologické ani klinické zlepšenie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Pacienti so srdcovým ochorením a pacienti užívajúci lieky, ktoré ovplyvňujú krvný tlak alebo funkciu srdca, musia byť počas liečby klofarabínom starostlivo monitorovaní (pozri časti 4.5 a 4.8).

Poruchy obličiek a močových ciest

Neexistujú skúsenosti vo forme klinických štúdií u pediatrických pacientov s insuficienciou obličiek (definovanou v klinických štúdiách ako kreatinín v sére $\geq 2 \times$ ULN pre daný vek) a klofarabín sa vylučuje prevažne cez obličky. Z tohto dôvodu sa klofarabín musí používať so zvýšenou obozretnosťou u pacientov so slabou až miernou insuficienciou obličiek (pozri časti 4.2 a 4.3). V súčasnosti nie sú k dispozícii dostatočné údaje o farmakokinetike klofarabínu u pediatrických pacientov so zníženým klírensom kreatinínu. Obmedzené údaje, ktoré máme k dispozícii, však nasvedčujú na možnosť hromadenia klofarabínu u pacientov so zníženým klírensom kreatinínu (pozri časti 4.2 a 5.2). Predovšetkým počas päťdňového obdobia podávania klofarabínu sa treba vystríhať súbežného používania liekov, s ktorými sa spája obličková toxicita a liekov, ktoré sa vylučujú sekréciou v tubuloch, ako sú NSAID, amfotericín B, metotrexát, aminozidy, organoplatinu, foscarnet, pentamidiín, cyklosporín, tacrolimus, acyklovír a valganciklovír; prednosť treba dávať liekom, ktoré nie sú nefrotoxicke (pozri časti 4.5 a 4.8). Ako dôsledok infekcií, sepsy a syndrómu lýzy nádoru (pozri časť 4.8) bolo pozorované zlyhanie obličiek alebo akútne zlyhanie obličiek. Pacienti majú byť sledovaní kvôli toxicite obličiek a, ak je to potrebné, klofarabín sa má vysadiť.

Pri užívaní klofarabínu v kombinácii bola zaznamenaná zvýšená frekvencia a závažnosť nežiaducich reakcií, najmä infekcie, myelosupresie (neutropénia) a hepatotoxicity. V tejto súvislosti, keď sa klofarabín používa v kombinovaných režimoch, majú byť pacienti starostlivo monitorovaní.

Pacienti dostávajúci klofarabín môžu trpieť vracaním a hnačkami; preto by mali byť poučení o vhodných opatreniach proti dehydratácii. Pacienti by mali byť poučení, že majú vyhľadať pomoc lekára ak pociťujú symptómy závratu, záchvaty mdloby alebo zníženie výdaja moču.

Treba zvážiť profylaktické použitie antiemetických liekov.

Poruchy pečene a žlčových ciest

Neexistujú žiadne skúsenosti s pacientmi s narušenou funkciou pečene (bilirubín v sére $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ plus AST a ALT $> 5 \text{ ULN}$), pritom je pečeň potenciálny cieľový orgán z hľadiska toxicity. Z tohto dôvodu sa klofarabín musí používať so zvýšenou obozretnosťou u pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 4.3). Vždy ak to je možné sa treba vystríhať súbežného používania liekov, s ktorými sa spája hepatická toxicita (pozri časti 4.5 a 4.8). Ak pacient trpí hematologickou toxicitou neutropénie 4. stupňa (ANC $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$) trvajúcou ≥ 4 týždne, dávka v nasledujúcom cykle má byť znížená o 25 %.

U každého pacienta, ktorý pociťuje závažnú nehematologickú toxicitu (toxicita 3. stupňa podľa US NCI CTC) pri treťom pokuse, život ohrozujúcu toxicitu, ktorá neustúpi do 14 dní (okrem nauzey alebo vracania) alebo život ohrozujúcu neinfekčnú nehematologickú toxicitu alebo toxicitu spôsobujúcu trvalé následky (toxicita 4. stupňa podľa US NCI CTC), musí byť liečba klofarabínom ukončená (pozri časť 4.2).

Pacientom, ktorí predtým dostali transplantáciu kmeňových buniek krvotvorby (HSCT), môže hroziť zvýšené riziko hepatotoxicity pripomínajúcej veno-okluzívne ochorenie (VOD) po liečbe klofarabínom (40 mg/m^2), ak sa používa v kombinácii s etopozidom (100 mg/m^2) a cyklofosfamidom (440 mg/m^2). V post-marketingovom období po liečbe klofarabínom boli závažné hepatotoxické nežiaduce reakcie VOD u pediatrických aj dospelých pacientov spojené s fatálnymi následkami. Pri liečbe klofarabínom boli hlásené prípady hepatitídy a zlyhania pečene, vrátane fatálnych následkov (pozri časť 4.8).

Väčšina pacientov prijala udržiavacie liečby, ktoré zahŕňali busulfan, melfalan, a/alebo kombináciu cyklofosfamidu a celkové ožiarenie tela. V kombinovanej štúdii klofarabínu fázy 1/2 boli u pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktórnou akútnou leukémiou zaznamenané závažné hepatotoxické príhody.

V súčasnosti sú k dispozícii obmedzené údaje o bezpečnosti a účinnosti klofarabínu, ak sa podáva dlhšie ako počas 3 liečebných cyklov.

Každá injekčná liekovka Evoltry obsahuje 180 mg chloridu sodného. Je to ekvivalent 3,08 mmol (alebo 70,77 mg) sodíka a musí sa zohľadňovať u pacientov, ktorí majú kontrolovanú sodíkovú diétu.

Evoltra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 72 mg sodíka v jednej injekčnej liekovke, čo zodpovedá 3,6 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka. Maximálna denná dávka tohto lieku zodpovedá 23,4 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka.

Evoltra sa považuje za liek s vysokým obsahom sodíka. To je zvlášť dôležité, ak sa liek podáva pacientom na diéte s nízkym obsahom sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Neexistujú žiadne známe klinicky významné interakcie s inými liekmi alebo laboratórnymi testami.

Klofarabín nie je detekovateľne metabolizovaný enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP). Z tohto dôvodu nie je pravdepodobné, že bude interagovať s liečivami, ktoré inhibujú alebo indukujú enzýmy cytochrómu P450. Okrem toho nie je pravdepodobné, aby klofarabín inhiboval ktoréhokoľvek z 5 najvýznamnejších ľudských izoform CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4), alebo aby indukoval 2 z týchto izoform (1A2 a 3A4) pri koncentráciách v plazme dosahovaných po intravenózne infúzii 52 mg/m²/deň. V súvislosti s tým sa neočakáva, že by ovplyvňoval metabolizmus liečiv, ktoré sú známymi substrátmi pre tieto enzýmy.

Klofarabín sa vylučuje hlavne cez obličky. To znamená, že predovšetkým počas päťdňového obdobia podávania klofarabínu sa treba vystríhať súbežného používania liekov, s ktorými sa spája obličková toxicita a liekov, ktoré sa vylučujú tubulárnou sekréciou, ako sú NSAIDs, amfotericín B, metotrexát, aminozidy, organoplatiny, foskarnet, pentamidín, cyklosporín, takrolimus, acyklovír a valganciklovír (pozri časti 4.5, 4.8 a 5.2).

Pečeň je potenciálny cieľový orgán pre toxicitu. Preto vždy, ak to je možné, sa treba vystríhať súbežného používania liekov, s ktorými sa spája hepatická toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pacienti užívajúcí lieky, ktoré ovplyvňujú krvný tlak alebo funkciu srdca, musia byť počas liečby klofarabínom starostlivo monitorovaní (pozri časti 4.4 a 4.8).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Z dôvodu genotoxického rizika klofarabínu (pozri časť 5.3) musia ženy vo fertilnom veku používať účinnú antikoncepciu počas liečby klofarabínom a 6 mesiacov po ukončení liečby.

Muži musia používať účinné metódy antikoncepcie a má sa im odporučiť, aby počas liečby klofarabínom, a ani 3 mesiace po ukončení liečby, nepočali dieťa.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití klofarabínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu vrátane teratogenicity (pozri časť 5.3). Klofarabín môže spôsobiť závažné vrodené chyby, keď je podávaný počas gravidity. Z tohto dôvodu sa Evoltra má užívať počas gravidity, predovšetkým počas prvého trimestra, iba v nevyhnutných prípadoch (t.j. iba ak potenciálne prínosy pre matku prevažujú nad rizikom pre plod). Ak pacientka otehotnie počas liečby klofarabínom, musí byť oboznámená s možnými nebezpečenstvami pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa klofarabín alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Vylučovanie klofarabínu do mlieka sa neštudovalo na zvieratách. S ohľadom na potenciálne vážne nežiaduce reakcie u dojčiat však dojčenie treba prerušiť pred začatím liečby Evoltrou, počas liečby a v priebehu 2 týždňov po jej ukončení (pozri časť 4.3).

Fertilita

Toxicita v závislosti od dávky pre mužské reprodukčné orgány sa pozorovala u myší, potkanov a psov a toxicita na ženské reprodukčné orgány sa pozorovala u myší (pozri časť 5.3). Pretože účinok liečby klofarabínom na ľudskú plodnosť je neznámy, podľa potreby sa treba s pacientmi porozprávať o plánovaní rodičovstva.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch klofarabínu na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacientov treba poučiť, že počas liečby môžu pociťovať nežiaduce účinky, ako je točenie hlavy, závrat alebo epizóda mdloby a že za takýchto okolností nemajú viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Takmer všetci pacienti (98 %) pociťovali najmenej jednu nežiaducu reakciu, ktorú realizátor štúdie považoval za súvisiacu s klofarabínom. Medzi najčastejšie zaznamenané patria nauzea (61 % pacientov), vracanie (59 %), febrilná neutropénia (35 %), bolesti hlavy (24 %), vyrážka (21 %), hnačka (20 %), svrbenie (20 %), pyrexia (19 %), syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie (15 %), únava (14 %), úzkosť (12 %), zápal sliznice (11 %) a návaly tepla (11 %). Šesťdesiat osem pacientov (59 %) pocítilo najmenej jednu závažnú nežiaducu prírodu súvisiacu s klofarabínom. Jeden pacient prerušil liečbu preto, že pocítil hyperbilirubinémiu 4. stupňa, považovanú za súvisiacu s klofarabínom po podaní 52 mg/m² klofarabínu. Tria pacienti zomreli na nežiaduce účinky považované realizátorom štúdie za súvisiace s liečbou klofarabínom: jeden na syndróm dýchacích ťažkostí, hepatocelulárne poškodenie a syndróm presakovania vlások; jeden pacient na sepsu VRE a multiorgánové zlyhanie; a jeden pacient na septický šok a multiorgánové zlyhanie.

Zoznam nežiaducich reakcií v tabuľke

Poskytované informácie sú založené na údajoch získaných z klinických skúšok, pri ktorých 115 pacientov (vo veku > 1 a < 21 rokov), ktorí mali ALL alebo akútnu myeloblastovú leukémiu (AML), dostalo najmenej jednu dávku klofarabínu s odporúčaným dávkovaním 52 mg/m² za deň x 5. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa tried orgánových systémov a frekvencie (veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až < 1/10), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až < 1/100); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až < 1/1 000) a veľmi zriedkavé (< 1/10 000)) v tabuľke uvedenej ďalej. Nežiaduce reakcie hlásené po uvedení lieku na trh sú tiež uvedené v nasledujúcej tabuľke vo frekvenčnej kategórii „neznáme“ (z dostupných údajov). V rámci jednotlivých skupín frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí klesajúcej závažnosti.

Pacienti v pokročilých štádiách ALL alebo AML mohli byť v pomerne nejasnom zdravotnom stave, ktorý komplikoval hodnotenie kauzality nežiaducich účinkov s ohľadom na rôzne symptómy súvisiace so základným ochorením, jeho postupom a súčasným podávaním veľkého počtu liekov.

Nežiaduce reakcie považované za súvisiace s klofarabínom zaznamenané s frekvenciou $\geq 1/1000$ (t.j. u > 1/115 pacientov) pri klinických skúškach a po uvedení lieku na trh	
Infekcie a nákazy	Časté: septický šok*, sepsa, bakterémia, pneumónia, herpes zoster, herpes simplex, orálna kandidóza Neznáme: kolitída spôsobená <i>C. difficile</i>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	Časté: syndróm rozpadu nádoru*
Poruchy krvi a lymfatického systému	Veľmi časté: febrilná neutropénia Časté: neutropénia
Poruchy imunitného systému	Časté: precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	Časté: anorexia, znížená chuť do jedla. Dehydratácia Neznáma frekvencia: hyponatrémia
Psychické poruchy	Veľmi časté: pocit úzkosti Časté: vzrušenie, nepokoj, zmeny duševného stavu
Poruchy nervového systému	Veľmi časté: bolesť hlavy

	Časté: chorobná spavosť, periférna neuropatia, parestézia, závraty, tras
Poruchy ucha a labyrintu	Časté: hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté: perikardiálna efúzia*, tachykardia*
Poruchy ciev	Veľmi časté: návaly horúčavy* Časté: hypotenzia*, syndróm presakovania vlások, hematóm
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: respiračný distres, epistaxia, dyspnoe, tachypnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: vracanie, nauzea, hnačka Časté: krvácanie z úst, krvácanie d'asien, hemateméza, bolesti brucha, stomatitída, bolesti v hornej časti brušnej dutiny, proktalgia, ulcerácia úst Neznáme: Pankreatitída, zvýšená sérová amyláza a lipáza, enterokolitída, neutropenická kolitída, zápal slepého čreva
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté: hyperbilirubinémia, žltáčka, veno-okluzívna choroba, zvýšenie alanín- (ALT)* a aspartát- (AST)* aminotransferázy, zlyhanie pečene Menej časté: Hepatitída
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Veľmi časté: únava, pyrexia, zápal sliznice, Časté: multiorgánová porucha, syndróm systémovej zápalovej odpovede*, bolesť, triaška, dráždivosť, edém, periférny edém, pocit tepla, abnormálny pocit
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Veľmi časté: syndróm palmárno-plantárnej erytrodysestézie, pruritus Časté: makulopapulárny exantém, petechia, erytém, pruritický exantém, exfoliácia kože, generalizovaný exantém, alopecia, hyperpigmentácia kože, generalizovaný erytém, erytematózny exantém, suchá pokožka, hyperhidróza Neznáme: Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN)
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté: bolesti končatín, myalgia, bolesti kostí, bolesti prsnej steny, artralgia, bolesti krku a chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Časté: hematúria* Časté: Zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté: zníženie telesnej hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: pomliaždenina

* = pozri dolu

**V tejto tabuľke sú uvedené všetky nežiaduce príznaky, ktoré sa vyskytli najmenej dva razy (t.j. 2 alebo viac reakcií (1,7 %))

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Poruchy krvi a lymfatického systému

Najčastejšie hematologické laboratórne abnormality pozorované u pacientov liečených klofarabínom boli anémia (83,3 %; 95/114); leukopénia (87,7 %; 100/114); lymfopénia (82,3 %; 93/113), neutropénia (63,7 %; 72/113), a trombocytopenia (80,7 %; 92/114). Väčšina týchto príhod boli klasifikované do kategórie ≥ 3 .

V období po uvedení lieku na trh bola hlásená dlhodobá cytopénia (trombocytopenia, anémia, neutropénia a leukopénia) a zlyhanie kostnej drene. V prípade trombocytopenie boli pozorované

krvácavé udalosti. Bolo hlásené krvácanie, vrátane mozgového, gastrointestinálneho a pľúcneho. Môže byť spojené s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Poruchy ciev

Šesťdesiatštyri zo 115 pacientov (55,7 %) malo najmenej jednu nežiaducu udalosť vaskulárnej poruchy. Dvadsaťtri zo 115 pacientov trpelo vaskulárnou poruchou považovanou za súvisiacu s klofarabínom, pričom najčastejšie boli hlásené návaly tepla (13 príhod, nie závažných) a hypotenzia (5 príhod, z ktorých boli všetky považované za závažné, pozri časť 4.4). Väčšina týchto hypotenzných príhod bola hlásená u pacientov, ktorí súčasne trpeli aj závažnými infekciami.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Päťdesiat percent pacientov malo najmenej jednu nežiaducu udalosť poruchy srdca. Jedenásť príhod u 115 pacientov bolo považovaných za súvisiace s klofarabínom, žiadna z nich nebola ťažká a najčastejšie bola hlásená tachykardia (35 %) (pozri časť 4.4). 6,1 % (7/115) týchto príhod tachykardie u pacientov bola považovaná za súvisiacu s klofarabínom. Väčšina nežiaducich účinkov z triedy porúch srdca bola hlásená v prvých dvoch cykloch.

Perikardiálna efúzia a perikarditída sa zaznamenali ako nežiaduce účinky u 9 % (10/115) pacientov. Tri z týchto udalostí boli následne vyhodnotené ako súvisiace s klofarabínom: perikardiálna efúzia (2 príhody; z ktorých 1 bola ťažká) a perikarditída (1 príhoda; nie ťažká). U väčšiny pacientov (8/10) bola perikardiálna efúzia a perikarditída považovaná za asymptomatickú a s nízkou alebo žiadnou klinickou významnosťou podľa echokardiografického hodnotenia. Perikardiálna efúzia však bola klinicky významná u 2 pacientov s určitým súvisiacim zhoršením hemodynamiky.

Infekcie a nákazy

Štyridsať osem percent pacientov malo pred podaním liečby klofarabínom jednu alebo niekoľko pokračujúcich infekcií. Celkovo 83 % pacientov malo najmenej jednu infekciu po liečbe klofarabínom, vrátane hubových, vírusových a bakteriálnych infekcií (pozri časť 4.4). Dvadsať jeden (18,3 %) príhod sa považovalo za súvisiace s klofarabínom, z toho infekcia súvisiaca s katétrom (1 príhoda), sepsa (2 príhody) a septický šok (2 príhody; 1 pacient zomrel – pozri vyššie) boli považované za ťažké.

V období po uvedení lieku na trh boli hlásené prípady bakteriálnych, fungálnych a vírusových infekcií, ktoré môžu byť fatálne. Tieto infekcie môžu viesť k septickému šoku, zlyhaniu dýchania, zlyhaniu funkcie obličiek a/alebo zlyhaniu viacerých orgánov.

Poruchy obličiek a močových ciest

štyridsať jeden zo 115 pacientov (35,7 %) zaznamenalo najmenej jednu nežiaducu udalosť z kategórie poruchy obličiek a močových ciest. Najrozšírenejšou renálnou toxicitou u pediatrických pacientov bol zvýšený kreatinín. Zvýšenie kreatinínu 3. alebo 4. stupňa sa vyskytlo u 8 % pacientov. K renálnej toxicite môžu prispievať nefrotoxické lieky, lýza tumoru a lýza tumoru s hyperurikémiou (pozri časti 4.3 a 4.4). Hematúria bola pozorovaná celkom u 13 % pacientov. Štyri nežiaduce reakcie u 115 pacientov bolo považovaných za súvisiace s klofarabínom, žiadna z nich nebola ťažká; hematúria (3 príhody) a akútna porucha funkcie obličiek (1 príhoda) (pozri časti 4.3 a 4.4).

Poruchy pečene a žlčových ciest

Pečeň je potenciálny cieľový orgán pre toxicitu klofarabínu a 25,2 % pacientov malo najmenej jednu príhodu nežiaduceho účinku na pečeň a žlčové cesty (pozri časti 4.3 a 4.4). Šesť príhod bolo považovaných za súvisiace s klofarabínom, z toho boli považované za ťažké akútna cholecystitída (1 príhoda), cholelitiáza (1 príhoda), hepatocelulárne poškodenie (1 príhoda; pacient zomrel – pozri vyššie) a hyperbilirubinémia (1 príhoda; pacient predčasne ukončil liečbu – pozri vyššie). Dve pediatrické hlásenia (1,7 %) veno-okluzívneho ochorenia (VOD) boli považované za súvisiace so skúmaným liekom.

Prípady VOD hlásené v období po uvedení lieku na trh boli u detí a dospievajúcich a dospelých pacientov spojené s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Navyše 50/113 pacientov, ktorým sa podával klofarabín, malo aspoň závažne (najmenej 3. triedy podľa US NCI CTC) zvýšené hladiny ALT, 36/100 zvýšené hladiny AST a 15/114 zvýšené hladiny bilirubínu. Väčšina zvýšených hladín ALT a AST sa zistila do 10 dní od podávania klofarabínu a do 15 dní sa vrátila na ≤ 2 . stupeň. Zvýšené hladiny bilirubínu, hoci menej často sa vyskytujúce, sa ukázali ako trvajúce dlhšie. V tých prípadoch, kde sú dispozícii údaje z následného sledovania, väčšina zvýšených hladín bilirubínu sa vrátila na ≤ 2 . stupeň do 10 dní.

Syndróm systémovej zápalovej odpovede organizmu (SIRS) alebo syndróm presakovania vlások

SIRS alebo syndróm presakovania vlások (príznaky a symptómy uvoľňovania cytokínu, napr. tachypnoe, tachykardia, hypotenzia, pľúcny edém) sa zaznamenali ako nežiaduce účinky u 5 % (6/115) pediatrických pacientov (5 ALL, 1 AML) (pozri časť 4.4). Bolo zaznamenaných trinásť udalostí syndrómu lýzy tumoru, syndrómu presakovania vlások alebo SIRS; SIRS (2 príhody; obe boli považované za ťažké), syndróm presakovania vlások (4 príhody; z ktorých 3 boli považované za ťažké) a syndróm lýzy nádoru (7 príhod; 6 z nich boli považované za súvisiace a 3 z nich boli ťažké).

Prípady syndrómu presakovania vlások hlásené v období po udelení rozhodnutia o registrácii boli spojené s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Poruchy gastrointestinálneho traktu

Popri liečbe klofarabínom bol hlásený výskyt enterokolitídy vrátane neutropenickej kolitídy, zápalu slepého čreva a kolitídy *C. difficile*. Enterokolitída môže viesť ku komplikáciám ako nekróza, perforácia alebo sepsa a môže byť spojená s fatálnym následkom (pozri časť 4.4).

Poruchy kože a podkožného tkaniva

Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN), vrátane fatálnych prípadov boli tiež hlásené u pacientov, ktorí užívali, alebo boli v poslednom období liečení klofarabínom. Hlásené boli tiež iné exfoliatívne stavy.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

Nebol hlásený žiaden prípad predávkovania. Predpokladá sa však, že medzi možné symptómy predávkovania možno zaradiť nauzeu, vracanie, hnačku a závažnú supresiu kostnej drene. Dosiaľ bola najvyššia denná dávka podaná človeku 70 mg/m² počas 5 po sebe nasledujúcich dní (2 pediatrickí pacienti s ALL). K toxicite pozorovanej u týchto pacientov patrilo vracanie, hyperbilirubinémia, zvýšené hladiny transaminázy a makulopapulárny exantém.

Liečba

Neexistuje žiadna špecifická antitoxická terapia. Odporúča sa okamžité prerušenie terapie, dôkladné pozorovanie a nasadenie vhodných podporných opatrení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, antimetabolity ATC kód: L01BB06.

Mechanizmus účinku

Klofarabín je antimetabolit purínnukleozidu. Predpokladá sa, že jeho protinádorový účinok vyvolávajú 3 mechanizmy:

- Inhibícia DNA polymerázy α , v dôsledku čoho sa ukončuje predlžovanie reťazca DNA a/alebo syntéza/oprava DNA.
- Inhibícia ribonukleotid reduktázy s redukciou celulárnych akumulácií deoxynukleotid trifosfátu (dNTP).
- Porušenie celistvosti mitochondriálnej membrány spojené s uvoľňovaním cytochrómu C a iných proapoptotických faktorov, čo vedie k naprogramovanej smrti bunky dokonca aj v nedeliaciach sa lymfocytoch.

Najprv musí dôjsť k difúzii alebo transportu klofarabínu do cieľových buniek, kde sa postupne vnútrobunkovými kinázami fosforyluje na mono- a bifosfát a nakoniec na aktívny konjugát klofarabín 5'-trifosfát. Klofarabín má vysokú afinitu na jeden z aktivačných fosforylačných enzýmov, deoxycytidínkinázu, ktorá prevyšuje afinitu jeho prírodného substrátu – deoxycytidínu.

Okrem toho klofarabín má vyššiu odolnosť proti bunkovej degradácii adenosindeaminázou a znížený sklon k fosforolytickému štiepeniu ako iné liečivá jeho triedy, zatiaľ čo afinita klofarabín trifosfátu na DNA polymerázu α a na ribonukleotidreduktázu je podobná alebo väčšia ako afinita deoxyadenozín trifosfátu.

Farmakodynamické účinky

Štúdie *in vitro* preukázali, že klofarabín inhibuje rast rýchlo proliferujúcich bunkových radov hematologických a solídnych nádorov a je voči nim cytotoxický. Tiež prejavoval aktivitu proti inaktívnym lymfocytom a makrofágom. Navyše klofarabín spomaľoval rast nádoru a v niektorých prípadoch spôsobil regresiu nádoru vo vybraných ľudských a myšiacich xenoimplantátoch implantovaným myšiam.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Klinická účinnosť: Aby bolo možné systematické hodnotenie odpovedí zaznamenaných u pacientov, stanovil nezaslepený nezávislý panel na hodnotenie odpovedí (IRRP) nasledujúce miery odpovedí na základe definícií vypracovaných Skupinou detskej onkológie (Children's Oncology Group):

CR = Celková remisia	Pacienti, ktorí splnia všetky nasledujúce kritériá: • Žiadne dôkazy blastov v obehú alebo extramedulárnej choroby • Kostná dreň M1 ($\leq 5\%$ blastov) • Obnovenie periférnych počtov (krvné doštičky $\geq 100 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Celková remisia pri absencii úplnej obnovy krvných doštičiek	• Pacienti, ktorí splnia všetky kritériá pre CR okrem obnovy počtov krvných doštičiek na $> 100 \times 10^9/l$
PR = Čiastočná remisia	Pacienti, ktorí splnia všetky nasledujúce kritériá: • Úplné zmiznutie blastov v obehú • Kostná dreň M2 ($\geq 5\%$ a $\leq 25\%$ blastov) a objavenie sa normálnych progenitorových buniek • Kostná dreň M1, ktorá nespĺňa požiadavky na CR alebo CRp
Miera celkovej remisie (OR)	$(\text{Počet pacientov s CR} + \text{počet pacientov s CRp}) \div \text{Počet vhodných pacientov, ktorí dostávali klofarabín}$

Bezpečnosť a účinnosť klofarabínu sa hodnotila v otvorenej nekomparatívnej štúdii fázy I so zvyšovaním dávky na 25 pediatrických pacientoch s relapsujúcou alebo refraktórnou leukémiou

(17 ALL; 8 AML), u ktorých štandardná terapia nezabrala, alebo pre ktorých neexistovala žiadna iná terapia. Dávkovanie sa začínalo pri 11,25 mg/m²/deň a postupne sa zvyšovalo na 15, 30, 40, 52 a 70 mg/m²/deň, podávané intravenóznou infúziou počas 5 dní jedenkrát za 2 až 6 týždňov v závislosti od toxicity a od reakcie. Deväť zo 17 pacientov ALL bolo liečených klofarabínom 52 mg/m² za deň. Zo 17 pacientov ALL 2 dosiahli celkovú remisiu (12 %; CR) a 2 čiastočnú remisiu (12 %; PR) pri rôznych dávkach. Toxicitami obmedzujúcimi dávku boli v tejto štúdii hyperbilirubinémia, zvýšené hladiny transaminázy a makulopapulárny exantém, ktorý bol zaznamenaný pri 70 mg/m²/deň (2 pacienti ALL; pozri časť 4.9).

Uskutočnila sa otvorená nekomparatívna štúdia klofarabínu fázy II na určenie celkovej miery remisie (OR) u pacientov, ktorí v minulosti absolvovali náročnú liečbu (vo veku ≤ 21 rokov pri počiatočnom stanovení diagnózy) s relapsujúcou alebo refraktórnou ALL definovanou použitím francúzsko-americko-britskej klasifikácie. Maximálna tolerovaná dávka 52 mg/m²/deň klofarabínu, stanovená vo vyššie popisovanej štúdii fázy I, bola podávaná intravenóznou infúziou počas 5 po sebe nasledujúcich dní každé 2 až 6 týždňov. Nasledujúca tabuľka uvádza zhrnutie najdôležitejších výsledkov tejto štúdie z hľadiska účinnosti.

Pacienti s ALL nesmeli byť vhodní pre terapiu s vyšším liečivým potenciálom a museli byť v druhom alebo ďalšom relapse a/alebo byť refraktórmi, t.j. nedosiahli remisiu po najmenej dvoch predchádzajúcich protokoloch. Pred zaradením do štúdie dostávalo 58 zo 61 pacientov (95 %) 2 až 4 rôzne indukčné protokoly a 18/61 (30 %) týchto pacientov predtým absolvovalo najmenej 1 transplantáciu hematologických kmeňových buniek (HSCT). Priemerný vek liečených pacientov (37 mužského a 24 ženského pohlavia) bol 12 rokov.

Podávanie klofarabínu viedlo k dramatickému a rýchlemu zníženiu periférnych leukémických buniek u 31 z 33 pacientov (94 %), ktorí mali merateľný absolútny počet blastov na začiatku liečby. 12 pacientov, ktorí dosiahli celkovú remisiu (CR + CRp), dosiahlo ku dňu ukončenia zberu údajov priemernú dobu prežitia 69,5 týždňov. Reakcie sa pozorovali v rôznych imunofenotypoch ALL, vrátane buniek pre-B a T. Hoci podiel transplantácií nepredstavoval konečný bod štúdie, 10/61 pacientov (16 %) pokračovalo transplantáciou HSCT po liečbe klofarabínom (3 po dosiahnutí CR, 2 po CRp, 3 po PR, 1 pacient, ktorého liečbu vyhodnotil IRRP ako neúspešnú a 1 pacient, ktorý podľa IRRP sa považoval za nevhodného na hodnotenie). Doba trvania reakcie je skresľujúca u pacientov, ktorí dostali HSCT.

Výsledná účinnosť z hlavnej štúdie u pacientov (vo veku ≤ 21 rokov pri počiatočnom stanovení diagnózy) s relapsujúcou alebo refraktórnou ALL najmenej po dvoch predchádzajúcich protokoloch				
Kategória reakcie	Pacienti ITT* (n = 61)	Priemerná dĺžka trvania remisie (v týždňoch) (95 % CI)	Priemerný čas do progresie (v týždňoch)** (95 % CI)	Priemerná doba prežitia (v týždňoch) (95 % CI)
Celková remisia (CR + CRp)	12 (20 %)	32,0 (9,7 až 47,9)	38,2 (15,4 až 56,1)	69,5 (58,6 až -)
CR	7 (12 %)	47,9 (6,1 až -)	56,1 (13,7 až -)	72,4 (66,6 až -)
CRp	5 (8 %)	28,6 (4,6 až 38,3)	37,0 (9,1 až 42)	53,7 (9,1 až -)
PR	6 (10 %)	11,0 (5,0 až -)	14,4 (7,0 až -)	33,0 (18,1 až -)
CR + CRp + PR	18 (30 %)	21,5 (7,6 až 47,9)	28,7 (13,7 až 56,1)	66,6 (42,0 až -)
Neúspešná liečba	33 (54 %)	N/A	4,0 (3,4 až 5,1)	7,6 (6,7 až 12,6)
Nevhodný na vyhodnotenie	10 (16 %)	N/A		
Všetci pacienti	61 (100 %)	N/A	5,4 (4,0 až 6,1)	12,9 (7,9 až 18,1)

*ITT = zámer liečiť.

**Živí pacienti živí v štádiu remisie v čase poslednej následnej kontroly boli v tomto čase pre účely analýzy cenzurovaní.

Individuálne údaje o trvaní remisie a o prežívaní pacientov, ktorí dosiahli CR alebo CRp			
Najlepšia odpoveď	Čas do celkovej remisie (v týždňoch)	Dĺžka trvania remisie (v týždňoch)	Celkové prežívanie (v týždňoch)
Pacienti, ktorí sa podrobili transplantácii			
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
Pacienti, ktorí sa podrobili transplantácii počas trvania remisie*			
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+
Pacienti, ktorí sa podrobili transplantácii po alternatívnej terapii alebo relapse*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***
* Dĺžka trvania remisie cenzurovaná v čase transplantácie ** Pacient sa podrobil transplantácii po alternatívnej terapii *** Pacient sa podrobil transplantácii po relapse			

Tento liek bol registrovaný za takzvaných „mimoriadnych okolností“. To znamená, že v dôsledku zriedkavosti ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o prínosoch a rizikách tohto lieku. Európska lieková agentúra bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Adsorpcia a distribúcia

Farmakokinetika kľofarabínu sa študovala na 40 pacientoch vo veku od 2 do 19 rokov s relapsujúcou alebo refraktórnou ALL alebo AML. Pacienti boli zaradení do jednofázovej I (n = 12) alebo do dvojfázových II (n = 14 / n = 14) štúdií bezpečnosti a účinnosti a dostávali opakované dávky kľofarabínu intravenóznou infúziou (pozri časť 5.1).

Farmakokinetika klofarabínu u pacientoch vo veku od 2 do 19 rokov s relapsujúcou alebo refraktórnou ALL alebo AML po podaní opakovaných dávok klofarabínu intravenóznou infúziou		
Parameter	Odhady na základe nekompartmentizačnej analýzy (n = 14 / n = 14)	Odhady založené na inej analýze
<i>Distribúcia:</i>		
Objem distribúcie (stabilizovaný stav)	172 l/m ²	
Viazanie na proteíny plazmy		47,1 %
Albumín v sére		27,0 %
<i>Vylučovanie:</i>		
β polčas klofarabínu	5,2 hodiny	
Polčas trifosfátu klofarabínu		> 24 hodín
Celkový klírens	28,8 l/h/m ²	
Obličkový klírens	10,8 l/h/m ²	
Dávka vylučovaná cez moč	57 %	

Multivariačná analýza ukázala, že farmakokinetika klofarabínu závisí od hmotnosti a hoci bolo zistené, že na farmakokinetiku klofarabínu má vplyv počet bielych krviniek (WBC), nezdá sa byť dostatočný na určovanie individuálneho protokolu pre pacienta na základe jeho počtu bielych krviniek. Intravenózna infúzia 52 mg/m² klofarabínu spôsobila ekvivalentnú expozíciu v rámci širokého rozsahu hmotností. C_{max} je však nepriamo úmerné hmotnosti pacienta, z tohto dôvodu majú malé deti po skončení infúzie vyššie C_{max} ako typické 40 kg dieťa po podaní tej istej dávky klofarabínu na 1 m². Z uvedeného vyplýva, že u detí s hmotnosťou < 20 kg treba uvažovať s dlhšími časmi infúzie (pozri časť 4.2).

Biotransformácia a eliminácia

Klofarabín sa vylučuje kombináciou renálnej a nerenálnej exkrécie. Po 24 hodinách sa približne 60 % dávky vylúči bez zmeny v moči. Rýchlosť klírensu klofarabínu sa zdá byť oveľa vyššia ako sú rýchlosti glomerulárnej filtrácie, čo naznačuje, že mechanizmami vylučovania cez obličky sú filtrácia a tubulárna sekrécia. Nakoľko sa však klofarabín detekovateľne nemetabolizuje enzýmovým systémom cytochrómu P450 (CYP), cesty nerenálneho vylučovania zostávajú nateraz neznáme.

Nezistili sa žiadne zjavné rozdiely vo farmakokinetike medzi pacientmi s ALL alebo AML, ani medzi mužmi a ženami.

U tejto populácie nebola stanovená žiadna závislosť medzi expozíciou klofarabínu alebo trifosfátu klofarabínu a účinnosťou alebo toxicitou.

Osobitné skupiny pacientov:

Dospelí (vo veku od 21 do 65 rokov)

V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok údajov na stanovenie bezpečnosti a účinnosti klofarabínu u dospelých pacientov. Farmakokinetika klofarabínu u dospelých s relapsujúcou alebo refraktórnou AML po podaní jednej dávky 40 mg/m² klofarabínu intravenóznou infúziou v priebehu jednej hodiny bola porovnateľná s farmakokinetikou popisovanou vyššie pre pacientov vo veku od 2 do 19 rokov s relapsujúcou alebo refraktórnou ALL alebo AML po podaní 52 mg/m² klofarabínu intravenóznou infúziou v priebehu viac ako 2 hodín po 5 po sebe nasledujúcich dňoch.

Staršie osoby (vo veku nad 65 rokov)

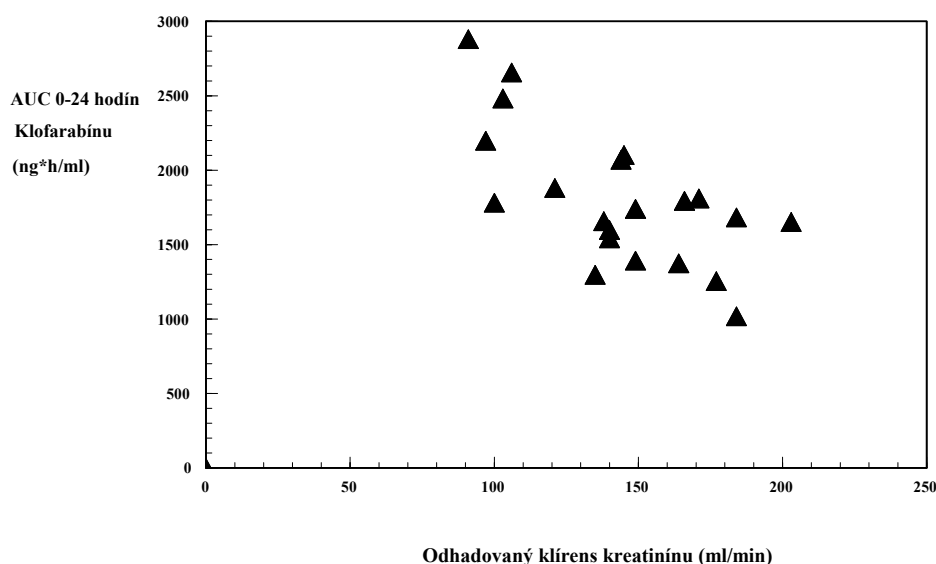
V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok údajov na stanovenie bezpečnosti a účinnosti klofarabínu u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov.

Pacienti s poruchou funkcie obličiek:

Neexistujú skúsenosti vo forme klinických štúdií u pediatrických pacientov s insuficienciou obličiek (definovanou v klinických štúdiách ako kreatinín v sére $\geq 2 \times \text{ULN}$ pre daný vek) a klofarabín sa vylučuje prevažne cez obličky (pozri časti 4.3 a 4.4). V súčasnosti sú v obmedzenom rozsahu k dispozícii údaje o farmakokinetike klofarabínu u pediatrických pacientov so zníženým klírensom kreatinínu. Tieto údaje však nasvedčujú na možnosť hromadenia klofarabínu u takýchto pacientov (pozri nasledujúci diagram a časti 4.2 a 4.4).

Farmakokinetické údaje pre populácie dospelých a pediatrických pacientov naznačujú, že pacienti so stabilným stredne závažným poškodením funkcie obličiek (klírens kreatinínu $30 - < 60 \text{ ml/min}$), ktorí dostávajú dávku zníženú na polovicu, dosahujú podobnú expozíciu klofarabínu, ako pacienti, ktorí s normálnou funkciou obličiek dostávajú štandardnú dávku. Bezpečnostný profil klofarabínu nebol stanovený u pacientov so závažným poškodením funkcie obličiek alebo pacientov s mimotelovou eliminačnou liečbou.

Závislosť $\text{AUC}_{0-24 \text{ hodín}}$ klofarabínu od odhadovaného počiatočného klírensu kreatinínu u pacientov vo veku od 2 do 19 rokov s relapsujúcou alebo refraktórnou ALL alebo AML ($n = 11 / n = 12$) po podaní viacerých dávok klofarabínu intravenóznou infúziou (klírens kreatinínu odhadovaný použitím Schwartzovho vzorca)



Pacienti s poruchou funkcie pečene

Neexistujú žiadne skúsenosti s pacientmi s poruchou funkcie pečene (bilirubín v sére $\geq 1,5 \times \text{ULN}$ a AST a ALT $> 5 \times \text{ULN}$) a pečeň je potenciálny cieľový orgán pre toxicitu (pozri časti 4.3 a 4.4).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie klofarabínu na myšiach, potkanoch a psoch preukázali, že primárnymi cieľovými orgánmi toxicity boli rýchlo proliferujúce tkanivá.

U potkanov sa pozorovali účinky na srdce, zodpovedajúce kardiomyopatii, ktoré prispeli k príznakom srdcovej slabosti po opakovaných cykloch liečby. Výskyt týchto toxicít bol závislý od podávanej

dávky klofarabínu aj od dĺžky liečby. Zaznamenali sa úrovne expozície (C_{max}) približne 7- až 13-násobne vyššie (po 3 alebo viacerých dávkovacích cykloch), resp. 16- až 35-násobne vyššie (po jednom alebo viacerých dávkovacích cykloch) oproti klinickej expozícii. Minimálne účinky pozorované pri nižších dávkach nasvedčujú tomu, že existuje určitá prahová úroveň toxicít na srdce a nelineárna plazmová farmakokinetika u potkanov môže v pozorovaných účinkoch zohrávať určitú úlohu. Potenciálne riziko pre ľudí nie je známe.

Glomerulonefropatia bola hlásená u potkanov pri úrovniach expozícii, ktoré sú tri- až päťnásobne vyššie ako klinická plocha pod krivkou (AUC) po 6 dávkovacích cykloch klofarabínu. Prejavovala sa malým zhrubnutím glomerulárnej bazálnej membrány s minimálnym poškodením tubulov a nesúvisela s chemickými zmenami séra.

Účinky na pečeň sa u potkanov pozorovali po chronickom podávaní klofarabínu. Je pravdepodobné, že predstavovali superpozíciu degeneratívnych a regeneratívnych zmien vyvolaných liečebnými cyklami a nesúviseli s chemickými zmenami séra. Histologické dôkazy účinkov na pečeň sa zaznamenali u psov po akútnom podaní vysokých dávok, ani v tomto prípade však neboli sprevádzané chemickými zmenami séra.

Toxicity na mužské pohlavné orgány, závislé od dávky, sa pozorovali u myší, potkanov a psov. Medzi tieto účinky patrila bilaterálna degenerácia semenonosného epitelu so zadržanými spermatidmi a atrofia intersticiálnych buniek u potkanov pri nadmerných úrovniach expozície ($150 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$) a degenerácia buniek nadsemenníka a degenerácia semenonosného epitelu u psov pri klinicky relevantných úrovniach expozície ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2$ klofarabínu za deň).

U samičiek myší sa pozorovala oneskorená atrofia alebo degenerácia vaječníkov a apoptóza sliznice maternice pri jedinej použitej dávke 225 mg/m^2 klofarabínu za deň.

Klofarabín mal teratogénne účinky u potkanov a králikov. U potkanov, ktorí dostávali dávky predstavujúce približne dvoj- až trojnásobok klinickej expozície ($54 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$) a u králikov, ktorí dostávali 12 mg/m^2 klofarabínu za deň, boli hlásené zvýšené postimplantačné straty, zníženie telesnej hmotnosti plodu a zníženie celkovej hmotnosti vrhu spolu so zvýšením počtu malformácií (veľkých externých malformácií, malformácií mäkkých tkanív) a skeletálnych zmien (vrátane retardovanej ossifikácie). (Nie sú k dispozícii žiadne údaje o expozícii u králikov). Za prah vývojovej toxicity bola považovaná dávka $6 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ u potkanov a $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ u králikov. Úroveň nespozorovateľných účinkov na materskú toxicitu u potkanov bola $18 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a u králikov viac ako $12 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$. Neuskutočnili sa žiadne štúdie plodnosti.

Štúdie genotoxicity preukázali, že klofarabín nemal mutagénne účinky v analýze reverznej mutácie na baktériách, vyvolal však klastogénne účinky v teste chromozómových aberácií na bunkách vaječníkov čínskeho škrečka (CHO) bez aktivácie a v teste potkanieho mikronukleusu *in vivo*.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie karcinogenity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Chlorid sodný
Voda na injekciu

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky.

Nariedený koncentrát je chemicky a fyzikálne stabilný 3 dni v rozsahu od 2°C do 8°C a pri izbovej teplote (až do 25°C). Z mikrobiologického hľadiska by sa mal použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávania pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C, ak sa riedenie neuskutočňuje v kontrolovanom a aseptickom prostredí.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky uchovávania po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s bromobutylovou gumovou zátkou, polypropylénovým vyklápacím viečkom a vonkajším hliníkovým tesnením. Injekčné liekovky obsahujú 20 ml infúzneho koncentráту a sú zabalené v škatuli.

Každá škatuľa obsahuje 1, 3, 4, 10 alebo 20 liekoviek.

Nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené na trh.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Špeciálne opatrenia na podávanie

Infúzny koncentrát Evoltra 1 mg/ml musí byť pred podávaním rozriedený. Musí byť prefiltrovaný cez sterilný 0,2 mikrometrový filter injekčnej striekačky a potom rozriedený intravenóznou infúziou chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby sa dosiahol celkový objem podľa príkladov uvádzaných v tabuľke nižšie. Konečný nariedený objem sa však môže líšiť v závislosti od klinického stavu pacienta a podľa uváženia lekára. (Ak nie je možné použiť 0,2 mikrometrový filter injekčnej striekačky, koncentrát sa musí najprv prefiltrovať 5 mikrometrovým filtrom, potom sa rozriediť a nakoniec podávať cez zabudovaný 0,22 mikrometrový filter.)

Odporúčaná schéma riedenia na základe odporúčaného dávkovania 52 mg klofarabínu na m² a deň		
Plocha povrchu tela (m²)	Koncentrát (ml)*	Celkový nariedený objem
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 až 2,40	75,4 až 124,8	150 ml
2,41 až 2,50	125,3 až 130,0	200 ml
*Jeden ml koncentráту obsahuje 1 mg klofarabínu. Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg klofarabínu. Z tohto dôvodu pre pacientov s plochou povrchu tela ≤ 0,38 m ² bude potrebná na získanie odporúčanej dennej dávky klofarabínu časť obsahu jednej injekčnej liekovky. Avšak pre pacientov s plochou povrchu tela > 0,38 m ² bude na získanie odporúčanej dennej dávky klofarabínu potrebná 1 až 7 injekčných liekoviek.		

Nariedený koncentrát má byť číry, bezfarebný roztok. Roztok sa má pred podávaním vizuálne skontrolovať na prítomnosť pevných častíc a zmenu sfarbenia.

Návod na použitie

Evoltra je iba na jedno použitie. Všetok nepoužitý liek musí byť zlikvidovaný.

Dodržiavajte postupy na správne zaobchádzanie s antineoplastickými látkami. S cytotoxickými liekmi sa musí zaobchádzať opatrne.

Pri manipulácii s Evoltrou odporúčame používať rukavice na jedno použitie a ochranné odevy. Ak sa liek dostane do kontaktu s očami, kožou alebo sliznicami, okamžite postihnuté miesto vymyte dostatočným množstvom vody.

Tehotné ženy nesmú manipulovať s Evoltrou.

Likvidácia

Evoltra je iba na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku má byť zlikvidovaný v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/334/001 3 injekčné liekovky
EU/1/06/334/002 4 injekčné liekovky
EU/1/06/334/003 10 injekčných liekoviek
EU/1/06/334/004 20 injekčných liekoviek
EU/1/06/334/005 1 injekčná liekovka

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. máj 2006
Dátum posledného predĺženia registrácie: 14. január 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku viazaný na lekárske predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII ZA MIMORIADNYCH OKOLNOSTÍ

Táto registrácia bola schválená za mimoriadnych okolností, a preto má podľa článku 14 ods. 8 nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu splniť nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Držiteľ rozhodnutia o registrácii má každoročne poskytnúť ročnú aktualizáciu o akýchkoľvek nových informáciách ohľadom účinnosti a bezpečnosti lieku	Ročne, súčasne

u pediatrických pacientov s akútnou lymfoblastovou leukémiou, ktorí relapsovali alebo sú refraktórni po podaní najmenej dvoch predchádzajúcich liečebných režimov a ak neexistuje žiadna iná možnosť liečby, od ktorej je možné očakávať stabilnú odpoveď.	s podaním Periodicky aktualizovane j správy o bezpečnosti
--	---

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE
VONKAJŠIA ŠKATUEA

1. NÁZOV LIEKU

Evoltra 1 mg/ml infúzny koncentrát
klofarabín

2. LIEČIVÁ

Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg klofarabínu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Chlorid sodný a voda na injekciu. Vysoký obsah sodíka. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
20 mg/20 ml

1 injekčná liekovka
3 injekčné liekovky
4 injekčné liekovky
10 injekčných liekoviek
20 injekčných liekoviek

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intravenózne použitie.

Pred použitím prefiltrujte a rozried'te.
Iba na jedno použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Neuchovávajú v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Všetky nepoužité lieky alebo odpad vzniknutý z liekov musia byť zlikvidované v súlade s miestnymi požiadavkami.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

EU/1/06/334/001 3 injekčné liekovky
EU/1/06/334/002 4 injekčné liekovky
EU/1/06/334/003 10 injekčných liekoviek
EU/1/06/334/004 20 injekčných liekoviek
EU/1/06/334/005 1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže:

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojmerný áarový kód so špecifickým identifkátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM
--

PC:

SN:

NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Evoltra 1 mg/ml infúzny koncentrát
klofarabín
Intravenózne použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP:

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot:

**5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO V KUSOVÝCH
JEDNOTKÁCH**

20 mg/20 ml

6. INÉ

Sanofi B.V.

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Evoltra 1 mg/ml infúzny koncentrát klofarabín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Evoltra a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Evoltru
3. Ako používať Evoltru
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Evoltru
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Evoltra a na čo sa používa

Evoltra obsahuje liečivo klofarabín. Klofarabín patrí do skupiny liekov nazývaných protirakovinové lieky. Jeho účinok spočíva v brzdení rastu abnormálnych bielych krviniek a nakoniec ich zabije. Je najúčinnnejší proti bunkám, ktoré sa rýchlo rozmnožujú – ako sú rakovinové bunky.

Evoltra sa používa na liečbu detí (starších ako 1 rok), dospievajúcich a mladých dospelých pacientov do 21 rokov s akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL), ak predchádzajúce terapie neboli účinné alebo stratili účinnosť. Akútna lymfoblastová leukémia je spôsobená abnormálnym rastom niektorých druhov bielych krviniek.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Evoltru

Nepoužívajte Evoltru

- **ak ste alergický** (precitlivený) na klofarabín alebo na niektorú z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6);
- **ak dojčíte** (prečítajte si, prosím, nižšie uvedenú časť „Tehotenstvo a dojčenie“);
- **ak máte závažné problémy s obličkami alebo s pečťou.**

Ak sa vás niektoré z týchto podmienok týkajú, povedzte to svojmu lekárovi. Ak ste rodičom dieťaťa, ktoré je liečené Evoltrou, **povedzte lekárovi, ak sa niektoré z týchto podmienok týkajú vášho dieťaťa.**

Upozornenia a opatrenia

Ak sa vás niečo z nižšie uvedeného týka, povedzte to svojmu lekárovi. Evidencia pre vás nemusí byť vhodná:

- ak ste už po predošlom použití tohto lieku mali závažnú reakciu;
- ak máte chorobu obličiek, alebo ak ste ju v minulosti mali;
- ak máte chorobu pečene, alebo ak ste ju v minulosti mali;
- ak máte chorobu srdca, alebo ak ste ju v minulosti mali.

Ak začnete pociťovať niektoré z nasledujúcich symptómov, povedzte to okamžite svojmu lekárovi alebo opatrovateľovi, pretože možno budete musieť ukončiť liečbu:

- ak dostanete horúčku alebo vysokú teplotu – pretože klofarabín znižuje počet krviniek produkovaných v kostnej dreni, môžete sa ľahšie infikovať;
- ak máte problémy pri dýchaní, zrýchlené dýchanie alebo sťažené dýchanie;
- ak pociťujete zmenu tepovej frekvencie;
- ak budete trpieť závratmi (točí sa vám hlava) alebo mdlobami – môže to byť príznak nízkeho krvného tlaku;
- ak cítite nevoľnosť alebo máte hnačku (riedku stolicu);
- ak je váš moč tmavší ako obvyčajne – dôležité je piť veľa vody, aby ste predišli dehydratácii;
- ak sa u vás objaví vyrážka s pľuzgiermi alebo vredy v ústach.
- ak strácate chuť do jedla, máte nauzeu (cítite sa chorý), vraciate, máte hnačku, tmavo sfarbený moč a svetlo sfarbenú stolicu, bolesť žalúdka, žltáčku (ožltnutie pokožky a očí) alebo ak sa celkovo necítite dobre, môžu to byť príznaky zápalu pečene (hepatitída) alebo poškodenia pečene (zlyhanie pečene);
- ak močíte málo alebo vôbec alebo máte pocit ospalosti, pocit na vracanie, vraciate, dýchavičnosť, stratu chuti do jedla a/alebo slabosť (môžu to byť príznaky akútneho zlyhania obličiek alebo zlyhania obličiek).

Ak ste rodičom dieťaťa, ktoré je liečené Evoltrom, povedzte lekárovi, ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného týka vášho dieťaťa.

Počas liečby Evoltrom bude váš lekár robiť pravidelné krvné testy a ďalšie testy na monitorovanie vášho zdravia. S ohľadom na spôsob, akým tento liek účinkuje, bude mať vplyv na vašu krv a iné orgány.

Porozprávajte sa s vaším lekárom o antikoncepcii. Mladí muži a ženy musia počas liečby a po jej skončení používať účinnú antikoncepciu. Pozri ďalej v časti „Tehotenstvo a dojčenie“. Evidencia môže poškodiť mužské i ženské reprodukčné orgány. Požiadajte vášho lekára, aby vám vysvetlil, čo môžete urobiť na svoju ochranu alebo na to, aby ste mohli mať rodinu.

Iné lieky a Evidencia

Povedzte svojmu lekárovi, ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali:

- lieky na srdcové ochorenie;
- akýkoľvek liek, ktorý mení váš krvný tlak;
- lieky, ktoré majú vplyv na pečeň alebo obličky;
- akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekárske predpis.

Tehotenstvo a dojčenie

Počas tehotenstva sa klofarabín nemá používať pokiaľ to nie je absolútne nevyhnutné.

Ženy vo fertilnom veku: počas liečby klofarabínom a 6 mesiacov po ukončení liečby musíte používať účinnú antikoncepciu. Klofarabín môže poškodiť nenarodené deti, ak ho používajú tehotné ženy. Ak ste tehotná alebo otehotníte počas liečby klofarabínom, **bezodkladne sa poraďte s lekárom.**

Aj muži musia používať účinnú antikoncepciu a majú byť poučení, aby počas liečby klofarabínom, a ani 3 mesiace po ukončení liečby, nepočali dieťa.

Ak dojčíte, musíte s dojčením prestať pred začiatkom liečby a nesmiete dojčiť počas liečby ani v priebehu 2 týždňov po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Neved'te vozidlá, nepoužívajte žiadne nástroje ani neobsluhujte stroje ak cítite závrat, nevoľnosť alebo mdloby.

Evoltra obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 72 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 3,6 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika, ak potrebujete užívať 5 alebo viac injekčných liekoviek denne počas predĺženého obdobia, zvlášť ak vám bola odporúčaná diéta s nízkym obsahom soli (sodíka).

3. Ako používať Evoltru

Liečbu Evoltrou vám predpísal kvalifikovaný lekár so skúsenosťami z liečby leukémie.

Váš lekár určí dávku, ktorá je pre vás správna, v závislosti od vašej telesnej výšky, hmotnosti a od toho, ako dobre sa cítite. Pred podaním sa Evoltra rozriedi v roztoku chloridu sodného (soli a vody). Ak máte kontrolovanú sodíkovú diétu, povedzte to svojmu lekárovi, pretože to môže mať vplyv na spôsob, ako vám bude liek podávaný.

Váš lekár vám bude podávať Evoltru každý deň počas 5 dní. Bude vám podávaná vo forme infúzie cez dlhú tenkú hadičku, ktorá vedie do žily (kvapkaním), alebo do malého zdravotníckeho aplikátora vloženého pod kožu (port-a-cath), ak ho vy (alebo vaše dieťa) máte implantovaný. Infúzia bude podávaná v priebehu 2 hodín. Ak vy (alebo vaše dieťa) vážite menej ako 20 kg, infúzný čas môže byť dlhší.

Váš lekár bude monitorovať váš zdravotný stav a v závislosti od reakcie na liečbu môže zmeniť vašu dávku. Je dôležité piť veľa vody, aby ste predišli dehydratácii.

Ak použijete viac Evoltry ako máte

Ak si myslíte, že vám bolo podaného príliš veľa lieku, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Ak zabudnete použiť Evoltru

Lekár vám povie, kedy vám má byť podaný tento liek. Ak si myslíte, že ste premeškali dávku, ihneď to oznámte svojmu lekárovi.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj Evoltra môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- úzkosť, bolesti hlavy, horúčka, pocit únavy;
- pocit nevoľnosti a skutočná nevoľnosť, hnačka (riedka stolica);
- návaly horúčavy, svrbenie a zápal kože, zápal sliznicového (vlhkého) tkaniva, ako sú ústa a iné oblasti;
- môžete mať viac infekcií ako obvyčajne, pretože Evoltra môže znižovať počet určitých typov krviniek vo vašom organizme;
- kožné vyrážky, ktoré môžu byť svrbivé, červené, bolestivé alebo odlupovanie kože vrátane dlaní rúk a chodidiel na nôh, alebo malé červené alebo purpurové bodky pod kožou.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- infekcie krvi, pneumónia, pásový opar, infekcie implantátu, infekcie úst, ako sú aftózne zápaly a opar na ústach;
- chemické zmeny krvi, zmeny bielych krviniek;
- alergické reakcie;
- pocit smädu a vylučovanie tmavšieho moču alebo menšieho množstva moču ako obvyčajne, znížená chuť do jedla alebo strata chuti do jedla, pokles hmotnosti;
- vzrušenie, podráždenosť, nepokoj;
- pocit necitlivosti alebo slabosti rúk a nôh, necitlivosť kože, ospalosť, závrat, tras;
- sluchové problémy;
- akumulácia vody okolo srdca, zrýchlený srdcový tep;
- nízky krvný tlak, hrče spôsobené ťažšími odreninami;
- presak z malých krvných ciev, zrýchlené dýchanie, krvácanie z nosa, dýchacie ťažkosti, dýchavičnosť, kašeľ;
- vracanie krvi, bolesti žalúdka, bolesti konečníka;
- krvácanie vnútri hlavy, žalúdka, čreva alebo pľúc, krvácanie z úst alebo z ďasien, vriedky v ústach, zapálená sliznica úst;
- zožltnutie kože a očí (nazývané aj žltacka) alebo iné poruchy funkcie pečene;
- podliatiny, vypadávanie vlasov, zmena farby pokožky, zvýšená potivosť, suchá koža alebo iné kožné problémy;
- bolesti steny hrudníka alebo kostí, bolesti krku alebo chrbta, bolesti končatín, svalov alebo kĺbov;
- krv v moči;
- zlyhanie orgánov, bolesti, zvýšené svalové napätie, retencia vody a opuchnutie častí tela vrátane ramien a nôh, zmeny duševného stavu, pocit tepla, chladu alebo abnormálne pocity;
- kľofarabín môže ovplyvňovať hladiny určitých látok v krvi. Váš lekár bude uskutočňovať pravidelné krvné testy a kontrolovať, či váš organizmus správne funguje.
- poškodenie pečene (zlyhanie pečene).
- málo moču alebo žiaden moč, ospalosť, pocit na vracanie, vracanie, dýchavičnosť, strata chuti do jedla a/alebo slabosť (možné príznaky akútneho zlyhania obličiek alebo zlyhania obličiek).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- zápal pečene (hepatitída).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Evoltru

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku a na škatuli po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v mesiaci.

Neuchovávať v mrazničke.

Pri príprave a nariedení sa Evoltra musí použiť ihneď, alebo do 24 hodín, ak sa uchováva v chladničke (pri teplote 2 °C až 8°C).

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie. .

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Evoltra obsahuje

Liečivo je klofarabín. Každý ml obsahuje 1 mg klofarabínu. Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg klofarabínu.

Ďalšie zložky sú chlorid sodný a voda na injekciu.

Ako vyzerá Evoltra a obsah balenia

Evoltra je infúzny koncentrát. Je to číry, takmer bezfarebný roztok, ktorý sa pred použitím pripravuje a riedi. Dodáva sa v 20 ml sklenených injekčných liekovkách. Injekčné liekovky obsahujú 20 mg klofarabínu a sú zabalené v škatuli. Každá škatuľa obsahuje 1, 3, 4, 10 alebo 20 liekoviek, avšak nie všetky veľkosti balenia musia byť uvedené do obehu.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Holandsko

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Malta

Sanofi S.r.l.

Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Magyarország

sanofi-aventis Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel: 0800 52 52 010

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

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel. +372 6 640 10 30

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tlf: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ

Τηλ: +30 210 900 1600

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda

Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 4035 600

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel.: +421 2 208 33 600

Italia

Suomi/Finland

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Tento liek bol schválený za takzvaných „mimoriadnych okolností“. To znamená, že kvôli zriedkavosti tohto ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o tomto lieku. Európska lieková agentúra bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku a podľa potreby aktualizovať túto písomnú informáciu.

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej liekovej agentúry <http://www.ema.europa.eu/> a na internetovej stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv <http://www.sukl.sk>. Sú tam aj odkazy na ďalšie internetové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.

Nasledujúca informácia je určená iba pre zdravotníckych pracovníkov:

Osobitné upozornenia pri podávaní

Evoltra 1 mg/ml infúzny koncentrát sa musí pred podaním nariediť. Má sa prefiltrovať cez sterilný 0,2 mikrometrový filter injekčnej striekačky a potom zriediť roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) na intravenóznú infúziu tak, aby sa pripravil celkový objem podľa príkladov uvedených v tabuľke nižšie. Konečný nariedený objem sa však môže líšiť v závislosti od klinického stavu pacienta a podľa zváženia lekára. (Ak nie je možné použiť 0,2 mikrometrový filter injekčnej striekačky, koncentrát sa má najskôr prefiltrovať cez 5 mikrometrový filter, zriediť a potom podať cez 0,22 mikrometrový in-line filter.)

Navrhovaný rozpis riedenia vychádzajúci z odporúčaného dávkovania 52 mg/m²/deň klofarabínu		
Plocha povrchu tela (m²)	Koncentrát (ml)*	Celkový nariedený objem
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 až 2,40	75,4 až 124,8	150 ml
2,41 až 2,50	125,3 až 130,0	200 ml
*Každý ml koncentrátu obsahuje 1 mg klofarabínu. Každá 20 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg klofarabínu. Preto pre pacientov s plochou povrchu tela ≤ 0,38 m ² je na prípravu dennej odporúčanej dávky potrebná iba časť obsahu jednej injekčnej liekovky. Avšak, pre pacientov s plochou povrchu tela > 0,38 m ² je na prípravu dennej odporúčanej dávky potrebný obsah 1 až 7 injekčných liekoviek klofarabínu.		

Rozriedený koncentrát má byť číry, bezfarebný roztok. Pred podaním je potrebné vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a či nedošlo k zmene farby.

Nariedený koncentrát je chemicky a fyzikálne stabilný 3 dni v rozsahu od 2°C do 8°C a pri izbovej teplote (do 25°C). Z mikrobiologického hľadiska má byť použitý okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, za čas a podmienky uchovávaní pred použitím zodpovedá používateľ. Spravidla sa nesmie uchovávať dlhšie ako 24 hodín pri 2°C - 8°C, ak sa riedenie neuskutočňuje v kontrolovanom a validovanom aseptickom prostredí. Neuchovávajú v mrazničke.

Pokyny na zaobchádzanie

Majú sa dodržiavať postupy na správne zaobchádzanie s antineoplastickými látkami. S cytotoxickými liekmi sa musí zaobchádzať opatrne.

Pri narábaní s Evoltrou sa odporúča použiť jednorazové rukavice a ochranný odev. Ak sa liek dostane do kontaktu s očami, pokožkou alebo sliznicami, ihneď opláchnite postihnuté miesto dostatočným množstvom vody.

Tehotné ženy nesmú zaobchádzať s Evoltrou.

Likvidácia

Evolutra je určená iba na jednorazové použitie. Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku musí byť zlikvidovaný v súlade s miestnymi požiadavkami.