

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Ivozall 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 70,77 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Infúzny koncentrát (sterilný koncentrát)

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

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 hodnotili 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 akútnou leukémiou.

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 aktuálnej 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 odpovedajú na klofarabín, dosiahnu odpoveď organizmu po 1 alebo 2 liečebných cykloch (pozri časť 5.1). Ošetrojúci lekár preto má 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 zvážiť 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 pacienti vykazujú 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 má pacient jednu alebo viac závažných toxicít (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 pacient pocíti rovnako závažnú toxicitu aj po druhýkrát, liečbu sa má odložiť až dovtedy, kým sa toxicita vráti na pôvodné parametre alebo do momentu, ak 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 pocíti ťažkú závažnú toxicitu po tretíkrát, 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 sú 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).

Porucha funkcie pečene

Neexistujú žiadne skúsenosti s pacientmi s poruchou funkcie 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 s ťažkou poruchou funkcie pečene (pozri časť 4.3) a u pacientov s ľahkou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene je potrebná opatrnosť (pozri časť 4.4).

Spôsob podávania

Ivozall je určený na intravenózne použitie. Odporúčaná dávka sa podáva intravenóznou infúziou, hoci v prebiehajúcich klinických skúškach bola podávaná centrálnym venóznym katétrom.

Ivozall 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 ťažkou poruchou funkcie pečene.

Dojčenie (pozri časť 4.6).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

U pacientov liečených klofarabínom je potrebné starostlivé monitorovanie týchto parametrov:

- V pravidelných intervaloch sa musí sledovať komplexný krvný obraz a počty krvných doštičiek, častejšie u pacientov s cytopéniou.
- Funkcia 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 trombocytopénie. 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 prejavy a príznaky 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 prejavom 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 pluzgierovitej 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 prejavov a príznakov syndrómu lýzy nádoru a uvoľňovania cytokínu (t.j. tachypnoe, tachykardia, hypotenzia, pľúcny edém), ktoré sa môžu rozvinúť na syndróm systémovej zápalovej odpovede organizmu (SIRS), syndróm 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 prejavov alebo príznakov SIRS alebo presakovania vlások.

Ak pacient vykazuje prvé prejavy alebo príznaky 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 keď sa pacienti stabilizujú a orgánová funkcia sa vráti do východiskového stavu.

Väčšina pacientov, ktorí odpovedajú na klofarabín, dosiahne odpoveď organizmu po 1 alebo 2 liečebných cykloch (pozri časť 5.1). Ošetrojúci lekár preto má 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 užíajúci 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 súbežnému používaniu liekov, s ktorými sa spája obličková toxicita a liekov, ktoré sa vylučujú sekréciou v tubuloch, ako sú NSAID, amfotericín B, mototrexát, aminozidy, organoplatiny, 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 tumoru (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.

U pacientov užívajúcich klofarabín sa môže vyskytnúť vracanie a hnačka; preto majú byť poučení o vhodných opatreniach proti dehydratácii. Pacienti majú byť poučení, že majú vyhľadať pomoc lekára ak pocítia príznaky závratu, záchvaty mdloby alebo znížené vylučovanie moču.

Treba zvážiť profylaktické použitie antiemetických liekov.

Poruchy pečene a žľových ciest

Neexistujú žiadne skúsenosti s pacientmi s poruchou funkcie 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, treba sa vystríhať súbežnému používaniu liekov, s ktorými sa spája hepatická toxicita (pozri časti 4.5 a 4.8). Ak má pacient hematologickú toxicitu neutropénie 4. stupňa ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$) trvajúcu ≥ 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) po tretíkrát, 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 ($40 \text{ mg}/\text{m}^2$), ak sa používa v kombinácii s etopozidom ($100 \text{ mg}/\text{m}^2$) a cyklofosfamidom ($440 \text{ mg}/\text{m}^2$). V období po udelení rozhodnutia o registrácii boli závažné hepatotoxické nežiaduce reakcie VOD u pediatrických aj dospelých pacientov po liečbe klofarabínom 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.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka lieku Ivozall obsahuje 70,77 mg sodíka. Je to ekvivalent 3,08 mmol (alebo 70,77 mg) sodíka, čo zodpovedá 3,53 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu a musí sa zohľadňovať u pacientov, ktorí majú kontrolovanú sodíkovú diétu.

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, že by klofarabín inhiboval ktorékoľvek z 5 najvýznamnejších ľudských izoforiem CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A4) alebo, že by indukoval 2 z týchto izoforiem (1A2 a 3A4) pri koncentráciách v plazme dosahovaných po intravenózne infúzií

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 súbežnému používaniu liekov, s ktorými sa spája obličková toxicita a liekov, ktoré sa vylučujú tubulárnou sekréciou, ako sú NSAID, amfotericín B, metotrexát, aminozidy, organoplatiny, foscarnet, 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 súbežnému používaniu liekov, s ktorými sa spája hepatická toxicita (pozri časti 4.4 a 4.8).

Pacienti užívajúci 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 má Ivozall 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 liekom Ivozall, počas liečby a 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 Ovplyvnenie 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 sú 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 udalosť, 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 príhodu súvisiacu s klofarabínom. Jeden pacient prerušil liečbu preto, že pocítil hyperbilirubinémiu 4. stupňa, považovanú za súvisiacu s klofarabínom po podaní 52 mg/m² klofarabínu. Traja pacienti zomreli na nežiaduce udalosti 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 (≥1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100); zriedkavé (≥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 príznaky súvisiace so základným ochorením, jeho postupom a súčasným podávaním veľkého počtu liekov.

Nežiaduce reakcie považované za súvisiace s klofarabínom zaznamenané s frekvenciou ≥ 1/1000 (t.j. u > 1/115 pacientov) pri klinických skúškach a po uvedení lieku na trh	
Infekcie a nákazy	<i>Časté:</i> septický šok*, sepsa, bakterémia, pneumónia, herpes zoster, herpes simplex, orálna kandidóza <i>Neznáme:</i> kolitída spôsobená <i>C. difficile</i>
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)	<i>Časté:</i> syndróm rozpadu nádoru*
Poruchy krvi a lymfatického systému	<i>Veľmi časté:</i> febrilná neutropénia <i>Časté:</i> neutropénia
Poruchy imunitného systému	<i>Časté:</i> precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	<i>Časté:</i> anorexia, znížená chuť do jedla. Dehydratácia <i>Neznáma frekvencia:</i> hyponatrémia
Psychické poruchy	<i>Veľmi časté:</i> pocit úzkosti <i>Časté:</i> vzrušenie, nepokoj, zmeny duševného stavu
Poruchy nervového systému	<i>Veľmi časté:</i> bolesť hlavy <i>Časté:</i> chorobná spavosť, periférna neuropatia, parestézia, závraty, tras
Poruchy ucha a labyrintu	<i>Časté:</i> hypoakúzia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	<i>Časté:</i> perikardiálna efúzia*, tachykardia*
Poruchy ciev	<i>Veľmi časté:</i> návaly horúčavy* <i>Časté:</i> hypotenzia*, syndróm presakovania vlások,

	hematóm
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	Časté: respiračný distress, epistaxia, dyspnoe, tachypnoe, kašeľ
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté: vracanie, nauzea, hnačka Časté: krvácanie z úst, krvácanie ďasien, 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: hematuria*, zlyhanie obličiek, akútne zlyhanie obličiek
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté: zníženie telesnej hmotnosti
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Časté: pomliaždenina

* = Pozri ďalej.

**V tejto tabuľke sú uvedené všetky nežiaduce reakcie, 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 trombocytopénia (80,7 %; 92/114). Väčšina týchto príhod boli klasifikované do kategórie ≥ 3 .

V období po uvedení lieku na trh bola hlásená dlhodobá cytopenia (trombocytopenia, anémia, neutropénia a leukopénia) a zlyhanie kostnej drene. V prípade trombocytopenie boli pozorované krvácajúce 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 reakciu vaskulárnej poruchy. Dvadsaťtri zo 115 pacientov malo vaskulárnu poruchu považovanú 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 mali aj závažné infekcie.

Poruchy srdca a srdcovej činnosti

Päťdesiat percent pacientov malo najmenej jednu nežiaducu reakciu 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 reakcií z triedy porúch srdca bola hlásená v prvých dvoch cykloch.

Perikardiálna efúzia a perikarditída sa zaznamenali ako nežiaduce reakcie 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 náказы

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

U štyridsaťjeden zo 115 pacientov (35,7 %) sa zaznamenala aspoň jedna nežiaduca reakcia z kategórie poruchy obličiek a močových ciest. Najrozsirenejšou 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 žľazových ciest

Pečeň je potenciálny cieľový orgán pre toxicitu klofarabínu a 25,2 % pacientov malo najmenej jednu nežiaducu reakciu spadajúcu do porúch funkcie pečene a žľazových ciest (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 zo 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 prípadov zvýšenej hladiny 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 k 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 reakcie 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 kľofarabínom 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 kľofarabínom. 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 príznaky 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, analógy purínov ATC kód: L01BB06.

Mechanizmus účinku

Kľofarabín je antimetabolit purín nukleozidu. 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 spojenej s uvoľňovaním cytochrómu C a iných proapoptotických faktorov, čo vedie k naprogramovanej smrti bunky dokonca aj v nedeliacich 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 adenosíndeaminázou 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 hodnotili 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 $11,25 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$ a postupne sa zvyšovalo na 15, 30, 40, 52 a $70 \text{ mg/m}^2/\text{deň}$, 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/m^2 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 refraktórni, 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 66,6 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.				
**Pacienti prežívajúci v štádiu remisie v čase poslednej následnej kontroly boli v tomto čase cenzurovaní pre účely analýzy.				

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

Referenčný liek obsahujúci klofarabín bol registrovaný za takzvaných „mimoriadnych okolností“. To znamená, že v dôsledku zriedkavosti ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o prínosoch a rizikách referenčného lieku.

Európska lieková agentúra bude každý rok posudzovať nové informácie o lieku, ktoré budú dostupné a tento súhrn charakteristických vlastností bude podľa potreby aktualizovaný v súlade so súhrnom charakteristických vlastností referenčného lieku.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a distribúcia

Farmakokinetika klofarabínu 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 klofarabínu intravenóznou infúziou (pozri časť 5.1).

Farmakokinetika klofarabínu u pacientov 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 sa zistilo, že na farmakokinetiku klofarabínu má vplyv počet bielych krviniek (WBC), nezdá sa byť dostatočné 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.

V tejto populácii 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)

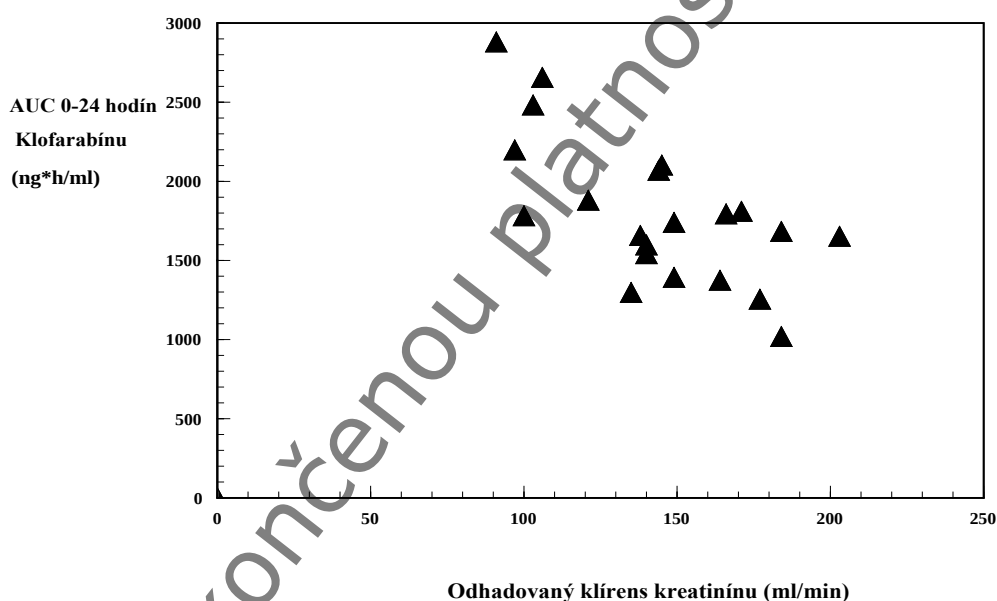
V súčasnosti nie je k dispozícii dostatok údajov na stanovenie bezpečnosti a účinnosti klofarabínu u pacientov vo veku 65 alebo viac rokov.

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 stabilnou stredne ťažkou poruchou 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 s ťažkou poruchou 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 myši, potkanov a psov. Medzi tieto účinky patrili bilaterálna degenerácia semenonosného epitelu so zadržanými spermatidmi a atrofia intersticiálnych buniek u potkanov pri nadmerných úrovniach expozície (150 mg/m²/deň) a degenerácia buniek nadsemenníka a degenerácia semenonosného epitelu u psov pri klinicky relevantných úrovniach expozície ($\geq 7,5$ mg/m² klofarabínu za deň).

U samičiek myši sa pozorovala oneskorená atrofia alebo degenerácia vaječníkov a apoptóza sliznice maternice pri jedinej použitej dávke 225 mg/m² klofarabínu za deň.

Klofarabín mal teratogénne účinky u potkanov a králikov. U potkanov, ktorí dostávali dávky predstavujúce približne dvoj- až trojnásobok klinickej expozície (54 mg/m²/deň) a u králikov, ktorí dostávali 12 mg/m² 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 osifikácie). (Nie sú k dispozícii žiadne údaje o expozícii u králikov). Za prah vývojovej toxicity bola považovaná dávka 6 mg/m²/deň u potkanov a 1,2 mg/m²/deň u králikov. Úroveň nespozorovateľných účinkov na materskú toxicitu u potkanov bola 18 mg/m²/deň a u králikov viac ako 12 mg/m²/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

chlóríd 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

Neotvorená injekčná liekovka
3 roky

Po riedení

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas siedmich dní pri izbovej teplote a za chladenia (pri teplote 2 °C až 8 °C) pri rozsahu koncentrácie 0,15 mg/ml až 0,83 mg/ml po zriedení chloridom sodným 9 mg/ml (0,9 %).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek 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

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Podmienky uchovávania po riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I so sivou gumovou zátkou, potiahnutou chlórbutyl fluoropolymérom, polypropylénovým vyklápacím viečkom a vonkajším hliníkovým tesnením.

Injekčné liekovky obsahujú 20 ml infúzneho koncentráту a sú zabalené v škatuli.
Každá škatuľa obsahuje 1 liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Špeciálne opatrenia na podávanie

Infúzny koncentrát Ivozall 1 mg/ml sa musí byť pred podávaním rozriediť. Musí sa prefiltrovať cez sterilný 0,2 mikrometrový filter injekčnej striekačky (odporúča sa použiť hydrofilný filter na striekačku z PVDF) a potom rozriediť v priehľadnom intravenóznom infúznom vaku z PVC alebo polyolefinu (polypropylénu) s chloridom sodným 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.

Odporúčaná schéma riedenia na základe odporúčaného dávkovania 52 mg klofarabínu na m ² a deň		
Plocha povrchu tela (m ²)	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 koncentrátu 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. Pre pacientov s plochou povrchu tela > 0,38 m ² však 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.

Uchovávanie pri nízkych teplotách, t. j. pod 15 °C, môže viesť k tvorbe častíc, ktoré sa môžu znovu rozpustiť ohriatím liekovky na izbovú teplotu a jemným pretáčaním, kým sa všetky viditeľné častice nerozpustia.

Návod na použitie

Ivozall 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 liekom Ivozall 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 liekom Ivozall.

Likvidácia

Ivozall je iba na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARÍŽ
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1396/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE / PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 14. novembra 2019

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 UVOĽNENIE 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**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Meno a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 582515 Wolfratshausen
Nemecko

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
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 je viazaný na lekársky 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

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti 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).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Ivozall 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. Pre ďalšie informácie pozri písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Infúzny koncentrát
20 mg/20 ml

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODANIA

Intravenózne použitie po riedení

Pred použitím prefiltrujte a rozried'te.
Len 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

Neuchovávajte v mrazničke.

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

Nepoužitý obsah zlikvidujte vhodným spôsobom.

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARÍŽ
Francúzsko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/19/1396/
1 injekčná liekovka

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

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

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC:
SN:
NN:

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

ETIKETA INJEKČNEJ LIEKOVKY

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODANIA

Ivozall 1 mg/ml sterilný koncentrát
klofarabín
intravenózne použitie po riedení

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

ORPHELIA Pharma

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Liek s ukončenou platnosťou registrácie

Písomná informácia pre používateľa

Ivozall 1 mg/ml infúzny koncentrát klofarabín

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

1. Čo je Ivozall a na čo sa používa

Ivozall 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 najúčinnjší proti bunkám, ktoré sa rýchlo rozmnožujú – ako sú rakovinové bunky.

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

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Ivozall

Nepoužívajte Ivozall:

- **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 pečeňou.**

Ak sa vás niektoré z týchto podmienok týkajú, povedzte to svojmu lekárovi. Ak ste rodičom dieťaťa, ktoré je liečené Ivozallom, **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. Ivozall pre vás nemusí byť vhodný:

- **ak ste už po predošlom použití tohto lieku mali závažnú reakciu;**
- **ak máte ochorenie obličiek** alebo ak ste ho mali v minulosti;
- **ak máte ochorenie pečene** alebo ak ste ho mali v minulosti;
- **ak máte ochorenie srdca** alebo ak ste ho mali v minulosti.

Ak začnete pociťovať niektoré z nasledujúcich príznakov, **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 máte závraty (točí sa vám hlava) alebo mdloby – 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 pocit na vracanie (cítite sa chorý), vraciate, máte hnačku, tmavo sfarbený moč a svetlo sfarbenú stolicu, bolesť žalúdka, žltáčku (zožltnutie 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 Ivozallom, povedzte lekárovi, ak sa čokoľvek z vyššie uvedeného týka vášho dieťaťa.

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

Iné lieky a Ivozall

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

- lieky na srdcové ochorenie (napr. amiodarón, valsartán);
- akýkoľvek liek, ktorý mení váš krvný tlak (napr. kaptopril, propranolol);
- lieky, ktoré majú vplyv na pečeň (napr. paracetamol, diklofenak) alebo obličky (napr. ibuprofén, amphotericín B);
- akékoľvek iné lieky vrátane liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky 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 dojčenie prerušiť pred začiatkom liečby a nesmiete dojčiť počas liečby, ani 3 mesiace po ukončení liečby.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

Ivozall obsahuje sodík

Každá injekčná liekovka obsahuje 70,77 mg sodíka (hlavná prísada na varenie/kuchynská soľ). Zodpovedá to 3,53 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka pre dospelého človeka. Toto množstvo musíte zohľadniť, ak máte kontrolovanú sodíkovú diétu.

3. Ako používať Ivozall

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

Váš lekár určí dávku, ktorá je pre vás správna, v závislosti od vašej výšky, telesnej hmotnosti a od toho, ako sa cítite. Pred podaním sa Ivozall rozriedi v roztoku chloridu sodného (soľ 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 Ivozall každý deň počas 5 dní. Bude vám podávaný 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, infúzny 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 Ivozallu ako máte

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

Ak zabudnete použiť Ivozall

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 Ivozall 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 Ivozall môže znižovať počet určitých typov krviniek vo vašom organizme;
- kožné vyrážky, ktoré môžu byť svrbivé, červené, bolestivé alebo odlupovanie kože, vrátane kože dlaní a chodidiel alebo malé červenkasté alebo fialové 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 zápal 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 telesnej hmotnosti;

- rozrušenie, podráždenosť, nepokoj;
- pocit necitlivosti alebo slabosti rúk a nôh, necitlivosť kože, ospalosť, závrat, tras;
- sluchové problémy;
- hromadenie 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, zadržiavanie vody a opuchnutie častí tela vrátane ramien a nôh, zmeny duševného stavu, pocit tepla, chladu alebo abnormálne pocity;
- klofarabín môže ovplyvňovať hladiny určitých látok v krvi. Váš lekár bude vykonávať 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 Ivozall

Tento liek uchovávajte 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 danom mesiaci.

Neuchováajte v mrazničke.

Chemická a fyzikálna stabilita pri používaní bola preukázaná počas siedmich dní pri izbovej teplote a za chladenia (pri teplote 2 °C až 8 °C) pri rozsahu koncentrácie 0,15 mg/ml až 0,83 mg/ml po zriedení chloridom sodným 9 mg/ml (0,9 %).

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek 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.

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Ivozall 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. Pozri časť 2, v ktorej sa uvádza, že Ivozall obsahuje sodík.

Ako vyzerá Ivozall a obsah balenia

Ivozall je infúzny koncentrát. Je to číry, 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 liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARÍŽ
Francúzsko

Výrobca

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Nemecko

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

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

België/Belgique/Belgien

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

България

ORPHELIA Pharma
Тел.: + 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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

ORPHELIA Pharma
Tél/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

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

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ivozall obsahuje rovnakú účinnú látku a účinkuje rovnakým spôsobom ako tzv. referenčný liek, ktorý už je v EÚ povolený. Referenčný liek pre Ivozall bol schválený za takzvaných mimoriadnych okolností. To znamená, že kvôli zriedkavosti tohto ochorenia nebolo možné získať kompletne informácie o referenčnom lieku. Európska lieková agentúra bude každý rok posudzovať nové informácie o referenčnom lieku a akékoľvek informácie o referenčnom lieku sa riadne zahrnú do informácií o lieku Ivozall, ako napr. do tejto písomnej informácie.

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

Infúzny koncentrát Ivozall 1 mg/ml sa musí pred podávaním rozriediť. Musí sa prefiltrovať cez sterilný 0,2 mikrometrový filter injekčnej striekačky (odporúča sa použiť hydrofílny filter pre striekačku z PVDF) a potom rozriediť intravenóznou infúziou s chloridom sodným 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 má najskôr prefiltrovať cez 5 mikrometrový filter, zriediť a potom podať cez 0,22 mikrometrový in-line filter.)

Odporúčaná schéma riedenia na základe odporúčaného dávkovania 52 mg klofarabínu na m ² a deň		
Plocha povrchu tela (m ²)	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. Pre pacientov s plochou povrchu tela > 0,38 m ² bude však na získanie odporúčanej dennej dávky klofarabínu potrebná 1 až 7 injekčných liekoviek.		

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

Rozpustený koncentrát je chemicky a fyzikálne stabilný počas siedmich dní pri izbovej teplote a za chladenia (pri teplote 2 °C až 8 °C) pri rozsahu koncentrácie 0,15 mg/ml až 0,83 mg/ml po zriedení chloridom sodným 9 mg/ml (0,9%).

Z mikrobiologického hľadiska má byť použitý 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 validovanom aseptickom prostredí.

Neuchovávajú sa v mrazničke.

Uchovávanie pri nízkych teplotách, t. j. pod 15 °C môže viesť k tvorbe častíc, ktoré sa môžu znovu rozpustiť ohriatím liekovky na izbovú teplotu a jemným pretáčaním, kým sa všetky viditeľné častice nerozpustia.

Návod na použitie

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

Pri manipulácii s Ivozallom 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 Ivozallom.

Likvidácia

Ivozall je iba na jednorazové použitie. Nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Liek s ukončenou platnosťou registrácie