

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 1 mg klofarabina.

Ena 20 ml viala vsebuje 20 mg klofarabina.

Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena 20 ml viala vsebuje 180 mg natrijevega klorida, kar je enako 3,6 mg natrija na ml (0,2 mmol).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

koncentrat za raztopino za infundiranje

Prozorna, skoraj brezbarvna raztopina s pH 4,5 do 7,5 in osmolarnostjo 270 do 310 mOsm/l.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje akutne limfoblastne levkemije (ALL) pri pediatričnih bolnikih, pri katerih se bolezen po vsaj dveh režimih zdravljenja ponovi ali je neodzivna, kadar pri nobeni drugi obliki zdravljenja ne pričakujemo trajnega odziva. Varnost in učinkovitost so ocenili v študijah na bolnikih, starih ≤ 21 let pri prvi diagnozi (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje mora začeti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem bolnikov z akutnimi levkemijami.

Odmerjanje

Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

Trenutno ni na voljo dovolj podatkov, da bi ocenili varnost in učinkovitost klofarabina pri odraslih bolnikih (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Otroci in mladostniki (≥ 1 leto)

Priporočeni odmerek za monoterapijo je 52 mg/m² telesne površine, dane v obliki intravenske infuzije; tekom 2 ur dnevno, 5 dni zaporedoma. Telesno površino je treba izračunati na podlagi dejanske višine in mase bolnika pred začetkom vsakega cikla. Cikle zdravljenja je treba ponoviti vsakih 2 do 6 tednov (od začetnega dne prejšnjega cikla) po vzpostavitvi normalne hematopoeze (tj. ANC (Absolute Neutrophile Count – absolutno število nevtrofilcev) $\geq 0,75 \times 10^9/l$) in izhodiščnega delovanja organov.

Pri bolnikih z izrazitimi toksični učinki lahko uporabite 25 % manjši odmerek (glejte spodaj). Izkušnje z bolniki, ki prejemajo več kot 3 cikle zdravljenja, so trenutno omejene (glejte poglavje 4.4).

Pri večini bolnikov, ki se odzovejo na zdravljenje s klofarabinom, do odziva pride po 1 ali 2 ciklih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih, ki po 2 ciklih zdravljenja ne kažejo hematološkega in/ali kliničnega izboljšanja, oceniti morebitne koristi in tveganja, povezana z nadaljnjim zdravljenjem (glejte poglavje 4.4).

Otroci, ki tehtajo < 20 kg

Potrebno je razmisliti o času infundiranja > 2 uri, da bi zmanjšali simptome tesnobe in razdražljivosti ter preprečili pretirano visoke maksimalne koncentracije klofarabina (glejte poglavje 5.2).

Otroci, stari < 1 leto

Podatkov o farmakokinetiki, varnosti in učinkovitosti klofarabina pri dojenčkih ni. Varna in učinkovita priporočila za odmerjanje pri bolnikih starih < 1 leto je treba še ugotoviti.

Zmanjšanje odmerka pri bolnikih, pri katerih se pojavijo hematološki toksični učinki

Če se ANC ne popravi v 6 tednih od začetka cikla zdravljenja, je treba opraviti aspiracijo/biopsijo kostnega mozga in oceniti možnost neodzivne bolezni. Če ni znakov persistentne levkemije, se po vzpostavitvi vrednosti $ANC \geq 0,75 \times 10^9/l$ priporoča zmanjšanje odmerka naslednjega cikla za 25 % prejšnjega odmerka. Če je vrednost ANC pri bolnikih več kot 4 tedne od začetka zadnjega cikla $< 0,5 \times 10^9/l$, se priporoča zmanjšanje odmerka v naslednjem ciklu za 25 %.

Zmanjšanje odmerka pri bolnikih, pri katerih se pojavijo nehematološki toksični učinki

Dogodki, povezani z okužbami

Če se pri bolniku pojavi klinično pomembna okužba, se lahko zdravljenje s klofarabinom prekine, dokler okužba ni klinično nadzorovana. Takrat lahko zdravljenje nadaljujemo s polnim odmerkom. Če znova pride do klinično pomembne okužbe, je treba zdravljenje s klofarabinom prekiniti, dokler okužba ni klinično nadzorovana, nato pa se zdravljenje lahko nadaljuje z odmerkom, zmanjšanim za 25 %.

Dogodki, ki niso povezani z okužbami

Če se pri bolniku pojavi en ali več hudih toksičnih učinkov (3. stopnje po splošnih merilih toksičnosti (CTC – Common Toxicity Criteria) Narodnega inštituta za zdravljenje raka (NCI – National Cancer Institute) v ZDA, z izjemo navzee in bruhanja), je treba zdravljenje prestaviti, dokler se toksični učinki ne vrnejo na izhodiščne parametre ali do točke, ko niso več hudi in ko je morebitna korist nadaljevanja zdravljenja s klofarabinom večja od tveganja. Potem se priporoča nadaljevanje zdravljenja z odmerkom, zmanjšanim za 25 %.

Če se pri bolniku znova pojavijo enako hudi toksični učinki, je treba zdravljenje prestaviti, dokler se toksični učinki ne vrnejo na izhodiščne parametre ali do točke, ko niso več hudi in je morebitna korist nadaljevanja zdravljenja s klofarabinom večja od tveganja. Potem se priporoča nadaljevanje zdravljenja z odmerkom, zmanjšanim za dodatnih 25 %.

Pri bolnikih, pri katerih se tudi tretjič pojavijo hudi toksični učinki, ki se ne izboljšajo v 14 dneh (glejte izjeme zgoraj), ali življenje ogrožujoči ali onesposablajoči toksični učinki (4. stopnje po CTC NCI v ZDA), je treba zdravljenje s klofarabinom prekiniti (glejte poglavje 4.4).

Posebne populacije

Bolniki z okvarjenim ledvičnim delovanjem

Maloštevilni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se klofarabin pri bolnikih z zmanjšanim kreatininskim očistkom lahko kopiči (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Uporaba klofarabina pri bolnikih s hudo okvarjenim

ledvičnim delovanjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem pa ga je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Bolniki z zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek 30 – <60 ml/min) potrebujejo 50 % zmanjšanje odmerka (glejte poglavje 5.2).

Bolniki z okvaro jeter

Ni izkušenj z uporabo pri bolnikih z okvaro jeter (serumski bilirubin > 1,5 x ULN plus AST in ALT > 5 x ULN) in jetra so potencialni tarčni organ za toksične učinke. Zato je uporaba klofarabina pri bolnikih s hudo okvaro jeter kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter pa ga je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

Način uporabe

Priporočeni odmerek je treba dajati v obliki intravenske infuzije, čeprav ga v kliničnih preskušanjih dajejo prek centralnega venskega katetra. Zdravila Evoltra ne smete mešati ali ga istočasno dajati po isti intravenski liniji z drugimi zdravili (glejte poglavje 6.2). Za navodila glede filtriranja in redčenja zdravila pred dajanjem (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Uporaba pri bolnikih s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem ali hudo okvaro jeter.

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Evoltra je močan antineoplastik z morebitno pomembnimi hematološkimi in nehematološkimi neželenimi učinki (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki prejemajo klofarabin, je treba pozorno spremljati naslednje parametre:

- V rednih intervalih je treba opraviti pregled celotne krvne slike in štetje trombocitov, pogosteje pri bolnikih, pri katerih se pojavi citopenija.
- Delovanje ledvic in jeter pred zdravljenjem, med aktivnim zdravljenjem in po njem. Če opazite znatno povečanje kreatinina, jetrnih encimov in/ali bilirubina, morate zdravljenje s klofarabinom takoj prekiniti.
- Respiratorni status, krvni tlak, ravnotežje tekočin in telesno maso ves čas 5-dnevnega obdobja dajanja klofarabina in takoj po njem.

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Pričakovati je treba supresijo kostnega mozga. Ta je navadno reverzibilna in kaže, da je odvisna od odmerka. Pri bolnikih, ki so jih zdravili s klofarabinom, so opazili hudo supresijo kostnega mozga, vključno z nevtropenijo, anemijo in trombocitopenijo. Poročali so o krvavitvi, vključno s cerebralno, gastrointestinalno in pulmonarno krvavitvijo, ki je lahko smrtna. Večina primerov je bila povezanih s trombocitopenijo (glejte poglavje 4.8).

Poleg tega je imela večina bolnikov ob začetku zdravljenja v kliničnih študijah poslabšano hematološko stanje kot posledico levkemije. Zaradi predhodnega oslabiljenega imunskega stanja teh bolnikov in dolgotrajne nevtropenije, ki je lahko posledica zdravljenja s klofarabinom, imajo bolniki povečano tveganje hudih oportunističnih okužb, vključno s hudo sepsa z možnimi smrtnimi izidi. Bolnike je treba spremljati za znake in simptome okužbe in jo takoj zdraviti.

Med zdravljenjem s klofarabinom so poročali o pojavih enterokolitisa, vključno z nevtropeničnim kolitisom, tifilitisom in kolitisom zaradi *C. difficile*. Ta se je pogosteje pojavil v 30 dneh zdravljenja in v kombinaciji s kemoterapijo. Enterokolitis lahko povzroči nekrozo, perforacijo ali zaplete s sepsa in

ga je mogoče povezati s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov enterokolitisa.

Bolezni kože in podkožja

Poročali so o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN), vključno s smrtnimi primeri (glejte poglavje 4.8). Ob nastanku eksfolativnih ali buloznih izpuščajev ali če se sumi na SJS ali TEN, je treba z zdravljenem s klofarabinom prenehati.

Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi) in bolezni imunskega sistema

Uporaba klofarabina povzroči hitro zmanjšanje perifernih levkemičnih celic. Pri bolnikih, ki se zdravijo s klofarabinom, je treba ocenjevati ter spremljati znake in simptome sindroma tumorske lize in sproščanja citokinov (tj. tahipneja, tahikardija, hipotenzija, pljučni edem), ki lahko povzročijo sindrom sistemskega vnetnega odziva (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS), sindrom kapilarnih razpok in/ali nepravilno delovanje organov (glejte poglavje 4.8).

- Če sumite na hiperurikemijo (tumorsko lizo), je treba razmisliti o profilaktični uporabi alopurinola.
- Za zmanjšanje učinkov tumorske lize in drugih dogodkov naj bolniki med 5-dnevnim obdobjem prejetja klofarabina dobivajo intravenske tekočine.
- Uporaba profilaktičnih steroidov (npr. 100 mg/m² hidrokortizona od 1. do 3. dne) lahko koristi pri preprečevanju znakov ali simptomov SIRS ali kapilarne krvavitve.

Če se pri bolnikih pojavijo zgodnji znaki ali simptomi sindroma SIRS, sindroma kapilarnih razpok ali znatnega nepravilnega organov, je treba zdravljenje s klofarabinom takoj prekiniti, nato pa izvajati ustrezne podporne ukrepe. Poleg tega je treba zdravljenje s klofarabinom prekiniti, če se pri bolniku med 5-dnevnim odmerjanjem razvije hipotenzija zaradi kateregakoli vzroka. Ko so bolniki stabilizirani in se delovanje organov vrne na izhodiščno vrednost, se lahko razmisli o nadaljevanju zdravljenja s klofarabinom, ponavadi z manjšimi odmerki.

Pri večini bolnikov, ki se odzovejo na zdravljenje s klofarabinom, do odziva pride po 1 ali 2 ciklih zdravljenja (glejte poglavje 5.1). Zato mora lečeči zdravnik pri bolnikih, ki po 2 ciklih zdravljenja ne kažejo hematološkega in/ali kliničnega izboljšanja, oceniti morebitne koristi in tveganja, povezana z nadaljnjim zdravljenjem.

Srčne bolezni

Bolnike s srčnimi boleznimi in bolnike, ki jemljejo zdravila, za katere je znano, da vplivajo na krvni tlak ali delovanje srca, je treba med zdravljenjem s klofarabinom skrbno spremljati (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Bolezni sečil

Ni izkušenj iz kliničnih študij pri pediatričnih bolnikih z okvarjenim ledvičnim delovanjem (v kliničnih študijah opredeljeno kot serumski kreatinin $\geq 2 \times$ ULN za starost bolnika), klofarabin pa se izloča pretežno skozi ledvice. Farmakokinetični podatki kažejo, da se lahko klofarabin kopiči pri bolnikih z zmanjšanim kreatininskim očistkom (glejte poglavje 5.2). Zato je treba klofarabin pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenimi ledvicami uporabljati previdno (glejte poglavje 4.2 za prilagoditev odmerka). Varnostni profil klofarabina pri bolnikih s hudo okvaro ledvic oz. pri bolnikih, ki prejemajo ledvično nadomestno terapijo, ni bil določen (glejte poglavje 4.3). Sočasni uporabi zdravil, ki so povezana s toksičnim učinkom na ledvice, in zdravil, ki se izločajo s tubularno sekrecijo, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), amfotericin B, metotreksat, aminoglikozidi, organske spojine s platino, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir in valganciklovir, se je treba izogibati, zlasti med 5-dnevnim obdobjem odmerjanja klofarabina; prednost je treba dati tistim zdravilom, za katere je znano, da niso nefrotoksična (glejte poglavji 4.5 in 4.8). Kot posledico okužb, sepse in sindroma lize tumorja so opazili odpoved ledvic ali akutno odpoved ledvic (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede toksičnosti za ledvice in, če je potrebno, prekiniti zdravljenje s klofarabinom.

Ugotovljeno je bilo, da se pogostnost in resnost neželenih učinkov, zlasti okužbe, mielosupresija (nevtropenija) in hepatotoksičnost, poveča, če se klofarabin uporablja v kombinaciji. Zato je treba bolnike skrbno spremljati, kadar je klofarabin uporabljen v kombiniranih režimih.

Pri bolnikih, ki prejemajo klofarabin, se lahko pojavita bruhanje in diareja, zato jim je treba svetovati o ustreznih ukrepih proti dehidraciji. Bolnikom je treba naročiti, naj se posvetujejo z zdravnikom, če imajo simptome omotice, omedlevice ali zmanjšane uriniranja. Razmisliti je treba o profilaktičnih antiemetičnih zdravilih.

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Ni izkušenj z uporabo pri bolnikih z okvaro jeter (serumski bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ plus AST in ALT $> 5 \times \text{ULN}$) in jetra so potencialna tarča za toksične učinke. Zato je treba klofarabin pri bolnikih z blago do zmerno okvaro jeter uporabljati previdno (glejte poglavji 4.2 in 4.3). Sočasni uporabi zdravil, ki so povezana s toksičnimi učinki na jetra, se je treba izogibati, kadarkoli je to mogoče (glejte poglavji 4.5 in 4.8).

Če se pri bolniku pojavi hematološka toksičnost v obliki 4. stopnje nevtropenije ($\text{ANC} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$), ki traja ≥ 4 tedne, potem zmanjšajte odmerek za 25 % pri naslednjem ciklu.

Pri bolnikih, pri katerih se tudi tretjič pojavijo hudi nehematološki toksični učinki (3. stopnje po CTC NCI v ZDA), ki se ne izboljšajo v 14 dneh (z izjemo navzeje/bruhanja), ali življenje ogrožujoči ali onesposabljaajoči nenalezljivi nehematološki toksični učinki (4. stopnje po CTC NCI v ZDA), je treba zdravljenje s klofarabinom prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Bolniki s predhodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (hematopoietic stem cell transplant, HSCT) so lahko izpostavljeni povišanemu tveganju za hepatotoksično sugestivno venookluzivno bolezen (veno-occlusive disease, VOD) po zdravljenju s klofarabinom (40 mg/m^2), kadar se le-ta uporablja skupaj z etopozidom (100 mg/m^2) in ciklofosfamidom (440 mg/m^2). Med spremljanjem zdravila po dajanju le tega v promet so pri pediatrični populaciji in pri odraslih po zdravljenju s klofarabinom poročali o hudih hepatotoksičnih dogodkih (VOD), povezanih s smrtnim izidom.

Med zdravljenjem s klofarabinom so bili opisani primeri hepatitisa in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.8).

Večina bolnikov je prejela pripravljeno zdravljenje z busulfanom, melfalanom in/ali kombinacijo ciklofosfamida in obsevanjem celotnega telesa. Poročali so o hudih hepatotoksičnih dogodkih v fazi 1/2 združene klinične študije s klofarabinom pri pediatričnih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno akutno levkemijo.

Podatki o varnosti in učinkovitosti klofarabina, kadar se odmerja več kot 3 cikle zdravljenja, so trenutno omejeni.

Zdravilo Evoltra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 72 mg natrija na vialo, kar je enako 3,6% največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO. Največji dnevni odmerek tega zdravila je enak 23,4% največjega dnevnega vnosa natrija, ki ga priporoča SZO.

Zdravilo Evoltra ima visoko vsebnost natrija. To je treba še posebej upoštevati pri bolnikih, ki imajo dieto z majhnim vnosom soli.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij interakcij do sedaj še niso opravili. Vendar ni znanih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili ali laboratorijskimi preiskavami.

Klofarabin se ne presnavlja z encimskim sistemom citokrom P450 (CYP) v količini, ki bi jo bilo mogoče zaznati. Zato ni verjetno, da bi medsebojno deloval z zdravilnimi učinkovinami, ki zavirajo ali sprožajo delovanje encimov citokroma P450. Poleg tega ni verjetno, da bi klofarabin zaviral katerokoli od 5 glavnih izoform CYP pri človeku (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4) ali da bi sprožil delovanje 2 od

teh izoform (1A2 in 3A4) pri doseženih koncentracijah v plazmi po intravenski infuziji 52 mg/m²/dan. Zato ni pričakovati, da bi vplival na presnovo zdravilnih učinkovin, za katere je znano, da so substrati teh encimov.

Klofarabin se izloča pretežno skozi ledvice, zato se je treba izogibati sočasni uporabi zdravil, ki so povezana s toksičnim učinkom na ledvice, in zdravil, ki se izločajo s tubularno sekrecijo, kot so nesteroidna protivnetna zdravila (NSAIDs), amfotericin B, metotreksat, aminoglikozidi, organske spojine s platino, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir in valganciklovir, zlasti med 5-dnevnim obdobjem odmerjanja klofarabina (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

Jetra so potencialni tarčni organ za toksičnost, zato se je treba izogibati sočasni uporabi zdravil, ki so povezana s toksičnimi učinki na jetra, kadarkoli je to mogoče (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

Bolnike, ki jemljejo zdravila, za katere je znano, da vplivajo na krvni tlak ali delovanje srca, je treba med zdravljenjem s klofarabinom skrbno spremljati (glejte poglavji 4.4 in 4.8).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Zaradi genotoksičnega tveganja klofarabina (glejte poglavje 5.3) morajo ženske v rodni dobi med zdravljenjem s klofarabinom in še 6 mesecev po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo.

Moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo in naročiti jim je treba, da med zdravljenjem s klofarabinom in še 3 mesece po končanem zdravljenju ne smejo zaploditi otrok.

Nosečnost

Ni podatkov o uporabi klofarabina pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja, vključno s teratogenostjo (glejte poglavje 5.3). Klofarabin lahko povzroča resne okvare ploda, če ga jemljejo nosečnice. Zato se zdravilo Evoltra ne sme uporabljati med nosečnostjo, zlasti ne v prvem trimesečju, razen če je nujno potrebno (tj. samo, če koristi zdravljenja matere odtehtajo tveganje za plod). Če bolnice med zdravljenjem s klofarabinom zanosijo, jih je treba obvestiti o morebitnih tveganjih za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se klofarabin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Izločanja klofarabina v mleko pri živalih niso raziskovali. Vendar je zaradi možnosti resnih neželenih učinkov pri dojenčkih treba dojenje prekiniti pred zdravljenjem z zdravilom Evoltra, med njim in še 2 tedna po zaključku zdravljenja z njim (glejte poglavje 4.3).

Plodnost

Toksične učinke na moške reproduktivne organe, odvisne od odmerka, so opazili pri miših, podganah in psih, toksične učinke na ženske reproduktivne organe pa pri miših (glejte poglavje 5.3). Učinek klofarabina na plodnost pri človeku ni znan, zato se je treba z bolnikom posvetovati o načrtovanju družine, kadar je to primerno.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu klofarabina na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli. Vendar je treba bolnike obvestiti, da se med zdravljenjem lahko pojavijo neželeni učinki, kot so omotica, vrtoglavica ali omedlevica, ter jim svetovati, naj v takšnih primerih ne vozijo ali upravljajo strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Pri skoraj vseh bolnikih (98 %) se je pojavil najmanj en neželeni dogodek, za katerega je raziskovalec v klinični študiji menil, da je povezan s klofarabinom. Najpogostejše so poročali o navzei (61 % bolnikov), bruhanju (59 %), febrilni nevtropeniji (35 %), glavobolu (24 %), osipu (21 %), diareji (20 %), srbenju (20 %), pireksiji (19 %), sindromu palmarno-plantarne eritrodisestezije (15 %), utrujenosti (14 %), tesnobi (12 %), vnetju sluznice (11 %) in oblišanju (11 %). Vsaj en resen, s klofarabinom povezan neželeni dogodek, se je pojavil pri osemindesetih bolnikih (59 %). Zdravljenje je bilo prekinjeno pri enem bolniku, potem ko se je po prejemanju odmerka klofarabina 52 mg/m²/dan razvila hiperbilirubinemija 4. stopnje, ki naj bi bila povezana s klofarabinom. Trije bolniki so umrli zaradi neželenih dogodkov, za katere je raziskovalec v klinični študiji menil, da so posledica zdravljenja s klofarabinom: en bolnik zaradi respiratornega distresa, okvare jetrnih celic in sindroma kapilarnih razpok; en bolnik zaradi sepse VRE in odpovedi več organov; in en bolnik zaradi septičnega šoka in odpovedi več organov.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Informacije o neželenih učinkih temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj, pri katerih je 115 bolnikov (starih > 1 in ≤ 21 let) z ALL ali akutno mieloidno levkemijo (AML) prejelo vsaj en odmerek klofarabina v priporočenem odmerku 52 mg/m² dnevno x 5. V spodnji tabeli so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in pogostnosti (zelo pogosti (≥1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in zelo redki (<1/10.000)). Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, so prav tako vključeni v spodnjo tabelo, pod kategorijo pogostnosti »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Bolniki z napredovalimi stopnjami ALL ali AML imajo lahko bolezni, ki lahko otežujejo oceno vzrokov neželenih učinkov, zaradi različnih simptomov, povezanih z obstoječo boleznijo, njenim napredovanjem in sočasno uporabo številnih zdravil.

Neželeni učinki, za katere so v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja ocenili, da so povezani z uporabo klofarabina in so o njih poročali s pogostnostjo $\geq 1/1.000$ (tj. pri $> 1/115$ bolnikov)	
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Pogosti:</i> septični šok*, sepsa, bakteremija, pljučnica, herpes zoster, herpes simpleks, oralna kandidoza <i>Pogostnost neznana:</i> kolitis zaradi <i>C. difficile</i>
Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<i>Pogosti:</i> sindrom tumorske lize*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Zelo pogosti:</i> febrilna nevtropenija <i>Pogosti:</i> nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	<i>Pogosti:</i> preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti:</i> anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija <i>Pogostnost neznana:</i> hiponatriemija
Psihiatrične motnje	<i>Zelo pogosti:</i> tesnoba <i>Pogosti:</i> agitacija, nemirnost, spremembe mentalnega stanja
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> glavobol <i>Pogosti:</i> somnolenca, periferna nevropatija, parestezija, omotica, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>Pogosti:</i> naglušnost
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> perikardni izliv*, tahikardija*
Žilne bolezni	<i>Zelo pogosti:</i> obliivanje* <i>Pogosti:</i> hipotenzija*, sindrom kapilarnih razpok, hematoma
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Pogosti:</i> respiratorni distres, epistaksa, dispneja, tahipneja, kašelj
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti:</i> bruhanje, navzea, diareja <i>Pogosti:</i> krvavitve v ustih, krvavitve iz dlesni, hematemeza, bolečina v trebuhu, stomatitis, bolečina v zgornjem delu trebuha, proktalgija, razjede v ustih <i>Pogostnost neznana:</i> pankreatitis, povečanje amilaze in lipaze v serumu, enterokolitis, nevtropenični kolitis, tiflitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Pogosti:</i> hiperbilirubinemija, zlatenica, venookluzivna bolezen, povečanje vrednosti alanin- (ALT)* in aspartat- (AST)* aminotransferaz, jetrna odpoved <i>Občasni:</i> hepatitis
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	<i>Zelo pogosti:</i> utrujenost, pireksija, vnetje sluznice <i>Pogosti:</i> odpoved več organov, sindrom sistemskega vnetnega odziva*, bolečina, mrzlica, razdražljivost, edem, periferni edem, občutek vročine, nenormalno počutje
Bolezni kože in podkožja	<i>Zelo pogosti:</i> sindrom palmarno-plantarne eritrosidestezije, srbenje <i>Pogosti:</i> makulo-papularni izpuščaj, petehije, eritem, srbeči izpuščaji, luščenje kože, generalizirani osip, alopecija, hiperpigmentacija kože, splošni eritem, eritematozni izpuščaji, suha koža, čezmerno znojenje <i>Pogostnost neznana:</i> Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	<i>Pogosti:</i> bolečina v okončinah, mialgija, bolečina v kosteh, bolečina v prsni steni, artralgijska, bolečina v vratu

	in hrbtu
Bolezni sečil	<i>Pogosti:</i> hematurija* <i>Pogosti:</i> odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic
Preiskave	<i>Pogosti:</i> znižanje telesne mase
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<i>Pogosti:</i> kontuzija

* = glejte spodaj

** V tabeli zgoraj so vključeni vsi neželeni učinki, ki so se pojavili najmanj dvakrat (tj., 2 ali več neželenih učinkov (1,7 %))

Opis izbranih neželenih učinkov

Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Najpogostejše hematološke laboratorijske nenormalnosti, ki so jih opazili pri bolnikih, ki so se zdravili s klofarabinom, so bile anemija (83,3 %; 95/114), levkopenija (87,7 %; 100/114), limfopenija (82,3 %; 93/113), nevtropenija (63,7 %; 72/113) in trombocitopenija (80,7 %; 92/114). Večina teh dogodkov je bila ≥ 3 . stopnje.

Med spremljanjem zdravila po dajanju le tega v promet so poročali o podaljšani citopeniji (trombocitopenija, anemija, nevtropenija in levkopenija) ter odpovedi kostnega mozga. Ob pojavu trombocitopenije so opazili krvavitve. Poročali so o krvavitvi, vključno s cerebralno, gastrointestinalno in pulmonarno krvavitvijo, ki je lahko smrtna. (glejte poglavje 4.4).

Žilne bolezni

Pri štirinšestdesetih bolnikih izmed 115 (55,7 %) je prišlo do vsaj enega neželenega dogodka v povezavi z žilnimi boleznimi. Pri triindvajsetih bolnikih izmed 115 so se pojavile žilne bolezni, za katere so menili, da so povezane z uporabo klofarabina. Najpogostejše so poročali o oblišanju (13 dogodkov; niso bili resni) in hipotenziji (5 dogodkov; vsi so bili ocenjeni kot resni; glejte poglavje 4.4). O večini teh dogodkov hipotenzije so poročali pri bolnikih, ki so imeli mešane hude okužbe.

Srčne bolezni

Pri petdesetih odstotkih bolnikov je prišlo do vsaj enega neželenega dogodka v povezavi s srčnimi boleznimi. Za enajst dogodkov pri 115 bolnikih so menili, da so povezani z uporabo klofarabina. Med njimi nobeden ni bil resen. Med srčnimi boleznimi so najpogostejše poročali o tahikardiji (35 %) (glejte poglavje 4.4); 6,1 % (7/115) pojavov tahikardije povezujejo s klofarabinom. Večino neželenih dogodkov, povezanih s srčnimi boleznimi, so poročali med prvima 2 cikli.

O perikardnem izlivu in perikarditisu so poročali pri 9 % (10/115) bolnikov. Tri izmed teh dogodkov so naknadno ocenili, da so povezani s klofarabinom: perikardni izliv (2 dogodka; od tega 1 resen) in perikarditis (1 dogodek; ni bil resen). Pri večini bolnikov (8/10) so perikardni izliv in perikarditis ocenili kot asimptomatična in kot klinično nepomembna ali malo pomembna po ehokardiografski oceni. Perikardni izliv je bil klinično pomemben pri 2 bolnikih, pri katerih je bil do določene mere povezan z ogroženo hemodinamiko.

Infekcijske in parazitske bolezni

Oseminštirdest odstotkov bolnikov je pred zdravljenjem s klofarabinom imelo eno ali več aktivnih okužb. Pri 83 % bolnikov je prišlo do najmanj 1 pojava okužbe po zdravljenju s klofarabinom, vključno z glivičnimi, virusnimi in bakterijskimi okužbami (glejte poglavje 4.4). Za enaindvajset dogodkov (18,3 %) so menili, da so povezani z zdravljenjem s klofarabinom, med njimi so za okužbo, povezano s katetrom (1 dogodek), sepsa (2 dogodka) in septični šok (2 dogodka; 1 bolnik je umrl (glejte zgoraj) menili, da so resni.

Med spremljanjem zdravila po dajanju le tega v promet so poročali o bakterijskih, glivičnih in virusnih okužbah, ki so lahko smrtno nevarne. Te okužbe lahko povzročijo septični šok, odpoved dihal, odpoved ledvic in/ali odpoved več organov.

Bolezni sečil

Pri enainštiridesetih bolnikih izmed 115 (35,7 %) so poročali o vsaj enem neželenem dogodku bolezni ledvic ali sečil. Prevladujoča oblika ledvične toksičnosti pri pediatričnih bolnikih je bila povišana vrednost kreatinina. Pri 8 % bolnikov je prišlo do povišanja vrednosti kreatinina 3. ali 4. stopnje. Nefrotoksična zdravila, tumorska liza in tumorska liza s hiperurikemijo lahko prispevajo k ledvični toksičnosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Skupno so opazili hematurijo pri 13 % bolnikov. Za štiri neželene dogodke izmed 115 bolnikov so menili, da so povezani z uporabo klofarabina, med njimi nobeden ni bil resen: hematurija (3 dogodki) in akutna ledvična odpoved (1 dogodek) (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

Jetra so potencialna tarča za toksične učinke klofarabina. Pri 25,2 % bolnikov je prišlo do vsaj enega neželenega dogodka bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Za šest dogodkov so menili, da so povezani z uporabo klofarabina, med njimi so akutni holecistitis (1 dogodek), holelitiaz (1 dogodek), okvare jetrnih celic (1 dogodek; bolnik je umrl (glejte zgoraj)) in hiperbilirubinemija (1 dogodek; bolnik je prekinil zdravljenje (glejte zgoraj)) ocenili kot resne. Dve poročili venookluzivne bolezni (VOD) pri pediatričnih bolnikih (1,7 %) naj bi bili povezani z zdravilom v študiji.

Primeri venookluzivne bolezni jeter (VOD), o katerih so poročali med spremljanjem zdravila po dajanju le tega v promet pri pediatričnih in odraslih bolnikih so bili povezani s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Poleg tega je 50/113 bolnikov, ki so prejeli klofarabin, imelo vsaj hujše (vsaj 3. stopnje po CTC NCI v ZDA) povišane vrednosti ALT, 36/100 povišane vrednosti AST, 15/114 pa povišane vrednosti bilirubina. Do večine pojavov povišanih vrednosti ALT in AST je prišlo v 10 dneh po odmerjanju klofarabina ter so se znižale na ≤ 2 . stopnjo v 15 dneh. Podatki iz nadaljnjega spremljanja, kjer so na voljo, kažejo, da se je večina povišanih vrednosti bilirubina znižala na ≤ 2 . stopnjo v 10 dneh.

Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS) ali sindrom kapilarnih razpok

O sindromu SIRS, sindromu kapilarnih razpok (znaki in simptomi izločanja citokinov, npr. tahipneja, tahikardija, hipotenzija, pljučni edem) kot o neželenem učinku so poročali pri 5 % (6/115) pediatričnih bolnikov (5 ALL, 1 AML) (glejte poglavje 4.4). Poročali so o trinajstih primerih sindroma tumorske lize, sindroma kapilarnih razpok ali SIRS; SIRS (2 dogodka; oba so ocenili kot resna), sindrom kapilarnih razpok (4 dogodki; 3 izmed njih so ocenili kot resne in povezane z zdravljenjem) in sindrom tumorske lize (7 dogodkov; 6 izmed njih so ocenili kot povezane z zdravljenjem in 3 izmed njih kot resne).

Primeri sindroma kapilarne krvavitve med spremljanjem zdravila po dajanju le tega v promet so bili povezani s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Bolezni prebavil

Med zdravljenjem s klofarabinom so opazili pojav enterokolitisa, vključno z nevtropeničnim kolitisom, tiflitisom in kolitisom zaradi *C. difficile*. Enterokolitis lahko povzroči nekrozo, perforacijo ali zaplete s sepsa in ga je mogoče povezati s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.4).

Bolezni kože in podkožja

Pri bolnikih, ki so prejeli ali so bili pred kratkim zdravljeni s klofarabinom, so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN) vključno s smrtnimi primeri. Poročali so tudi o drugih eksfoliativnih stanjih na koži.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

Ni poročil o primerih prevelikega odmerjanja. Med možnimi simptomi prevelikega odmerjanja so navzea, bruhanje, diareja in huda supresija kostnega mozga. Največji odmerek, ki so ga odmerili pri človeku, je 70 mg/m² 5 dni zaporedoma (2 pediatrična bolnika z ALL). Med toksičnimi učinki, ki so jih opazili pri teh bolnikih, so bili bruhanje, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti transaminaz in makulo-papularni izpuščaj.

Ukrepanje

Specifičnega antidota ni. Priporočeni so prekinitve zdravljenja, skrbno spremljanje bolnika in izvajanje ustreznih podpornih ukrepov.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Pripravki za zdravljenje novotvorb, zaviralci celične presnove (antimetaboliti), oznaka ATC: L01BB06.

Način delovanja

Klofarabin je antimetabolit nukleozida purina. Njegovo protitumorsko delovanje je zasnovano na treh mehanizmi:

- Inhibicija DNA polimeraze α , zaradi katere pride do terminacije elongacije verige DNA in/ali sinteze/popravljanja DNA.
- Inhibicija ribonukleotid reduktaze z zmanjšanjem zalog celičnih deoksinukleotid trifosfatov (dNTP).
- Motnje integritete mitohondrijske membrane s sproščanjem citokroma C in drugih proapoptotičnih faktorjev, kar povzroči programirano celično smrt, tudi pri limfocitih, ki se ne delijo.

Klofarabin mora najprej difundirati ali se transportirati v ciljne celice, kjer ga znotrajcelične kinaze zaporedno fosforilirajo v mono- in difosfate, in na koncu v aktivni konjugat, klofarabin 5'-trifosfat. Klofarabin ima veliko afiniteto do enega izmed aktivirajočih fosforilirajočih encimov, deoksicitidin kinaze. Ta afiniteta je večja od afinitete naravnega substrata, deoksicitidina.

Poleg tega je klofarabin odpornejši na razgradnjo z adenzin deaminazo v celici in je manj dovzeten za fosforolitično cepljenje kot druge zdravilne učinkovine v tej skupini zdravil, medtem ko je afiniteta klofarabin trifosfata za DNA-polimerazo α in ribonukleotid-reduktazo podobna ali večja kot pri deoksiadenozin trifosfatu.

Farmakodinamični učinki

Študije *in vitro* so pokazale, da klofarabin zavira celično rast in da je citotoksičen za različne hitro proliferirajoče celične linije hematoloških in solidnih tumorjev. Učinkovit je bil tudi proti mirujočim limfocitom in makrofagom. Poleg tega je klofarabin upočasnil rast tumorjev ter v nekaterih primerih povzročil regresijo tumorjev pri različnih človeških in glodavskih heterolognih transplantatih, presajenih na miši.

Klinična učinkovitost in varnost

Klinična učinkovitost: Da bi omogočili sistematično oceno odzivov pri bolnikih, so v neodvisni panelni raziskavi odzivov (Independent Response Review Panel – IRRP) določili naslednje stopnje odziva, glede na opredelitve Skupine za otroško onkologijo (Children's Oncology Group):

PR = Popolna remisija	Bolniki, ki izpolnjujejo vsa naslednja merila: • ni znakov blastov v krvnem obtoku ali ekstramedularne bolezni • kostni mozeg M1 ($\leq 5\%$ blastov) • periferna obnovitev števila krvnih celic (trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$ in ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
PRt = Popolna remisija brez popolne obnovitve števila trombocitov	• Bolniki, ki izpolnjujejo vsa merila za PR, razen obnovitve števila trombocitov na $> 100 \times 10^9/l$
DR = Delna remisija	Bolniki, ki izpolnjujejo vsa naslednja merila: • popolno izginotje blastov v krvnem obtoku • kostni mozeg M2 ($\geq 5\%$ in $\leq 25\%$ blastov) in pojav normalnih progenitornih celic • kostni mozeg M1, ki ni izpolnil pogojev za PR ali PRt
Stopnja skupne remisije (SR)	• $(\text{število bolnikov s PR} + \text{število bolnikov s PRt}) \div \text{število primernih bolnikov, ki so prejeli klofarabin}$

Varnost in učinkovitost klofarabina so ocenili v odprti, neprimerjalni študiji s povečevanjem odmerka 1. faze, pri 25 pediatričnih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno levkemijo (17 ALL; 8 AML), pri katerih standardno zdravljenje ni bilo uspešno ali pri katerih ni bilo drugega zdravljenja. Odmerjanje se je začelo pri 11,25, odmerek pa so nato povečevali na 15, 30, 40, 52 in 70 mg/m²/dan z intravensko infuzijo 5 dni zaporedoma, vsakih 2 do 6 tednov, glede na toksične učinke in odziv. Devet izmed 17 bolnikov z ALL je prejelo 52 mg/m² klofarabina na dan. Od 17 bolnikov z ALL je pri različnih odmerkih prišlo do popolne remisije pri 2 (12 %; PR), do delne remisije pa pri 2 (12 %; DR). Toksični učinki, ki so omejevali odmerjanje v tej študiji, so bili hiperbilirubinemija, povečane ravni transaminaz in makulo-papularni izpuščaj, ki so se pojavili pri odmerku 70 mg/m²/dan (2 bolnika z ALL; glejte poglavje 4.9).

Za določanje stopnje skupne remisije (SR) pri bolnikih, ki so prejeli intenzivno predhodno zdravljenje (starih ≤ 21 let ob prvi diagnozi) s ponovljeno ali neodzivno ALL, opredeljeno po francosko-ameriško-britanski klasifikaciji, so opravili večcentrično, odprto, neprimerjalno študijo klofarabina 2. faze. Največji odmerek klofarabina, ki so ga bolniki prenašali, določen v zgoraj opisani študiji 1. faze, 52 mg/m²/dan, so dajali z intravensko infuzijo 5 dni zaporedoma, vsakih 2 do 6 tednov. V tabeli spodaj je povzetek ključnih rezultatov učinkovitosti, pridobljenih v tej študiji.

Bolniki z ALL niso smeli biti primerni za zdravljenje z večjo možnostjo ozdravitve in so morali biti najmanj v drugem relapsu in/ali imeti neodzivno bolezen, tj. pri njih ni prišlo do remisije po najmanj dveh prejšnjih zdravljenjih. Pred sodelovanjem v preskušanju je 58 od 61 bolnikov (95 %) prejelo 2 do 4 različna indukcijska zdravljenja, 18/61 (30 %) teh bolnikov pa je imelo vsaj 1 predhodno presaditev krvotvornih matičnih celic (HSCT). Mediana starosti sodelujočih bolnikov (37 moških, 24 ženskih) je bila 12 let.

Uporaba klofarabina je dramatično in hitro zmanjšala število perifernih levkemičnih celic pri 31 od 33 bolnikov (94 %), ki so na začetku zdravljenja imeli merljivo absolutno število blastov. Pri 12 bolnikih, pri katerih je prišlo do skupne remisije (PR + PRt), je bila mediana časa preživetja 69,5 tednov od datuma zbiranja podatkov. Odzive so videli pri vseh imunofenotipih ALL, vključno s pre-B- in T-celično. Čeprav stopnja transplantacije ni bila končna točka študije, je po zdravljenju s klofarabinom 10/61 bolnikov (16 %) prejelo HSCT (3 po PR, 2 po PRt, 3 po DR, zdravljenje 1 bolnika

je bilo ocenjeno kot neuspelo po IRRP, zdravljenje enega po so pri IRRP označili kot zdravljenje, ki ga ni mogoče oceniti). Trajanje odziva pri bolnikih, ki so prejeli HSCT, je mešano.

Rezultati učinkovitosti iz ključne študije pri bolnikih (starih ≤ 21 let ob prvi diagnozi) s ponovljeno ali neodzivno ALL po vsaj dveh predhodnih zdravljenjih				
Kategorija odziva	Bolniki ITT* (n = 61)	Mediana trajanja remisije (tedni) (IZ 95 %)	Mediana časa do napredovanja bolezni (tedni)** (IZ 95 %)	Mediana skupnega preživetja (tedni) (IZ 95 %)
Skupna remisija (PR + PRt)	12 (20 %)	32,0 (9,7 do 47,9)	38,2 (15,4 do 56,1)	69,5 (58,6 do -)
PR	7 (12 %)	47,9 (6,1 do -)	56,1 (13,7 do -)	72,4 (66,6 do -)
PRt	5 (8 %)	28,6 (4,6 do 38,3)	37,0 (9,1 do 42)	53,7 (9,1 do -)
DR	6 (10 %)	11,0 (5,0 do -)	14,4 (7,0 do -)	33,0 (18,1 do -)
PR + PRt + DR	18 (30 %)	21,5 (7,6 do 47,9)	28,7 (13,7 do 56,1)	66,6 (42,0 do -)
Neuspešno zdravljenje	33 (54 %)	ni na voljo	4,0 (3,4 do 5,1)	7,6 (6,7 do 12,6)
Ni mogoče oceniti	10 (16 %)	ni na voljo		
Vsi bolniki	61 (100 %)	ni na voljo	5,4 (4,0 do 6,1)	12,9 (7,9 do 18,1)
* ITT = namera zdravljenja (angl. intention to treat).				
** Podatke o bolnikih, ki so bili ob času zadnjega sledenja živi in v remisiji, so ob času analize cenzurirali.				

Posamično trajanje remisije in podatki o preživetju za bolnike, ki so dosegli PR ali PRt

najboljši odgovor	čas do SR (tedni)	trajanje remisije (tedni)	celokupno preživetje (tedni)
bolniki brez presaditve			
PR	5,7	4,3	66,6
PR	14,3	6,1	58,6
PR	8,3	47,9	66,6
PRt	4,6	4,6	9,1
PR	3,3	58,6	72,4
PRt	3,7	11,7	53,7
bolniki s presaditvijo med trajajočo remisijo*			
PRt	8,4	11,6+	145,1+
PR	4,1	9,0+	111,9+
PRt	3,7	5,6+	42,0
PR	7,6	3,7+	96,3+
bolniki s presaditvijo po alternativnem zdravljenju ali relapsu*			
PRt	4,0	35,4	113,3+**
PR	4,0	9,7	89,4***
* Trajanje remisije preverjeno ob času presaditve			
** Pri bolniku je bila izvedena presaditev po alternativnem zdravljenju			
*** Pri bolniku je bila izvedena presaditev po relapsu			

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v "izjemnih okoliščinah". To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke, ki bodo na voljo in posodobila povzetek glavnih značilnosti zdravila, če bo potrebno.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in porazdelitev

Farmakokinetiko klorarabina so preučevali pri 40 bolnikih, starih od 2 do 19 let s ponovljeno ali neodzivno ALL ali AML. Bolniki so sodelovali v eni študiji varnosti in učinkovitosti I. faze (n = 12) ali dveh študijah varnosti in učinkovitosti II. faze (n = 14 / n = 14), kjer so z intravensko infuzijo prejeli več odmerkov klorarabina (glejte poglavje 5.1).

Farmakokinetika pri bolnikih, starih od 2 do 19 let s ponovljeno ali neodzivno ALL ali AML po intravenskem infundiranju več odmerkov klorarabina		
Parameter	Ocena, ki temelji na nekompartmentalni analizi (n = 14/n = 14)	Ocena, ki temelji na drugi analizi
Porazdelitev:		
Volumen porazdelitve (ravnatežno stanje)	172 l/m ²	
Vezava na beljakovine v plazmi		47,1 %
Serumski albumin		27,0 %
Izločanje:		
β-razpolovni čas klorarabina	5,2 ure	
razpolovni čas klorarabin trifosfata		> 24 ur
Sistemiški očistek	28,8 l/h/m ²	
Ledvični očistek	10,8 l/h/m ²	
Odmerek, izločen z urinom	57 %	

Multivariantna analiza je pokazala, da je farmakokinetika klorarabina odvisna od telesne mase in čeprav so ugotovili, da število belih krvnih celic vpliva na farmakokinetiko klorarabina, ta učinek ni bil zadosten, da bi odmerjanje za posameznega bolnika določili na podlagi števila belih krvnih celic. Pri intravenskem infundiranju 52 mg klorarabina/m² je bila izpostavljenost pri bolnikih z zelo različno telesno maso enaka. Vendar je vrednost C_{max} obratno sorazmerna s telesno maso bolnika, zato je pri majhnih otrocih vrednost C_{max} na koncu infundiranja lahko večja kot pri tipičnem 40 kg otroku, ki prejme enak odmerek klorarabina na m². Temu ustrezno je treba pri otrocih, ki tehtajo < 20 kg, razmisliti o daljšem času infundiranja (glejte poglavje 4.2).

Biotransformacija in izločanje

Klorarabin se izloča s kombinacijo ledvičnega in neledvičnega izločanja. Po 24 urah se približno 60 % odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Hitrost očistka klorarabina je videti večja kot hitrost glomerularne filtracije, kar kaže na filtracijo in tubularno sekrecijo kot mehanizma izločanja skozi ledvice. Klorarabin se ne presnavlja z encimskim sistemom citokrom P450 (CYP) v količini, ki bi jo bilo mogoče zaznati, pot neledvičnega izločanja trenutno ostaja neznana.

Vidne razlike v farmakokinetiki med bolniki z ALL in AML ter med moškimi in ženskami niso opazili.

V tej populaciji niso ugotovili razmerja med izpostavljenostjo klorarabinu ali klorarabin trifosfatu ter učinkovitostjo ali toksičnostjo.

Posebne skupine bolnikov

Odrasli (stari > 21 in < 65 let)

Trenutno ni na voljo dovolj podatkov, da bi ocenili varnost in učinkovitost klofarabina pri odraslih bolnikih. Farmakokinetika pri odraslih bolnikih s ponovljeno ali neodzivno AML po intravenskem infundiranju enkratnega odmerka klofarabina 40 mg/m² v 1 uri je bila primerljiva z zgoraj opisano farmakokinetiko pri bolnikih, starih od 2 do 19 let, s ponovljeno ali neodzivno ALL ali AML po intravenskem infundiranju 52 mg klofarabina/m² v 2 urah 5 dni zaporedoma.

Starejši bolniki (≥ 65 let)

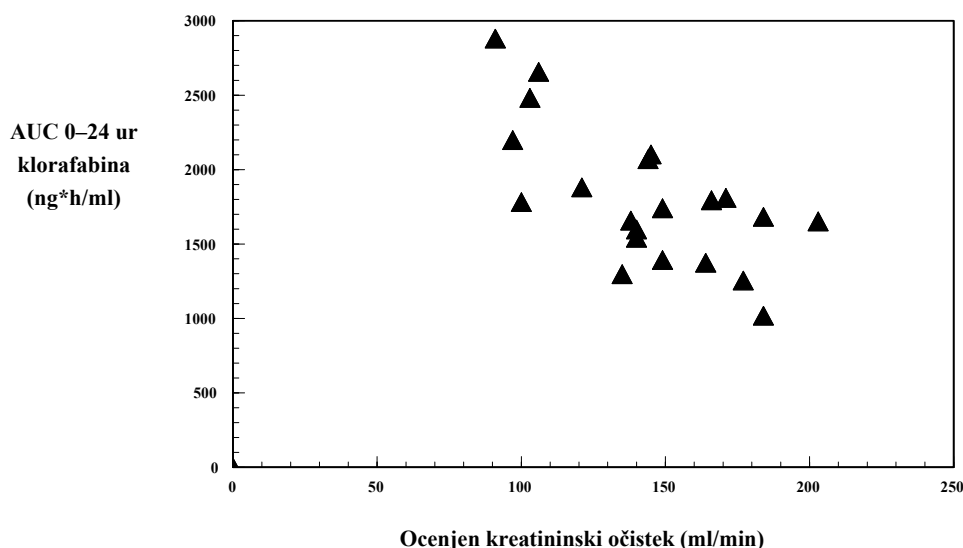
Trenutno ni na voljo dovolj podatkov, da bi ocenili varnost in učinkovitost klofarabina pri bolnikih, starih 65 ali starejših.

Okvara ledvic

Do sedaj še ni dovolj podatkov o farmakokinetiki klofarabina pri pediatričnih bolnikih z zmanjšanim kreatininskim očistkom. Vendar ti podatki kažejo, da se lahko klofarabin pri teh bolnikih kopiči (glejte prikaz spodaj).

Populacijski farmakokinetični podatki, pridobljeni pri odraslih in pediatričnih bolnikih, kažejo, da bolniki s stabilno zmerno okvaro ledvic (kreatininski očistek 30 – <60 ml/min), ki prejemajo za 50 % manjši odmerek, dosežejo podobno izpostavljenost klofarabinu kot bolniki z normalnim ledvičnim delovanjem, ki prejemajo standardni odmerek.

AUC_{0–24 ur} klofarabina po ocenjenem izhodiščnem kreatininskem očistku pri bolnikih, starih 2 do 19 let s ponovljeno ali neodzivno ALL ali AML (n = 11/n = 12) po intravenskem infundiranju več odmerkov klofarabina (kreatininski očistek je bil ocenjen po Schwartzovi formuli)



Okvara jeter

Ni izkušenj z uporabo pri bolnikih z okvarjenim delovanjem jeter (serumski bilirubin > 1,5 x ULN plus AST in ALT > 5 x ULN) in jetra so potencialna tarča za toksične učinke (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksikološke študije klofarabina na miših, podganah in psih so pokazale, da so bila hitro proliferajoča tkiva primarni ciljni organi za toksične učinke.

Pri podganah so opazili učinke na srce, ki so sovpadali s kardiomiopatijo in so prispevali k znakom srčne odpovedi po več ciklih zdravljenja. Pogostost teh toksičnih učinkov je bila odvisna od odmerka

klofarabina in trajanja zdravljenja. O toksičnih učinkih so poročali pri izpostavljenosti ($C_{\max}$), ki je bila približno 7- do 13-krat (po 3 ali več ciklih odmerjanja) ali 16- do 35-krat (po enem ali več ciklih odmerjanja) večja od klinične. Minimalni učinki, ki so jih opazili pri manjših odmerkih, kažejo, da obstaja prag toksičnosti za srce in da ima lahko nelinearna farmakokinetika v plazmi pri podganah pomembno vlogo pri teh učinkih. Potencialno tveganje za ljudi ni znano.

Pri podganah so pri odmerkih, ki so bili 3- do 5- krat večji od kliničnih vrednosti AUC, po 6 ciklih odmerjanja poročali o glomerulonefropatiji. Zanje je bila značilna majhna odebelitev glomerularne bazalne membrane z rahlo okvaro tubulov, ni pa bila povezana s kemičnimi spremembami v serumu.

Pri podganah so po kroničnem odmerjanju klofarabina opazili učinke na jetra. Ti učinki so verjetno posledica degenerativnih in regenerativnih sprememb, ki so rezultat ciklov zdravljenja in niso povezani s kemičnimi spremembami v serumu. Po akutnem odmerjanju velikih odmerkov so pri psih opazili histološke dokaze učinkov na jetra, vendar tudi njih niso spremljale spremembe v serumski kemiji.

Pri miših, podganah in psih so opazili toksične učinke na moške reproduktivne organe, ki so bili odvisni od odmerka. Med njimi je bila bilatelarna degeneracija seminifernega epitela z zadržanjem spermatid in atrofija intersticialnih celic pri podganah pri pretirani izpostavljenosti ($150 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$) ter celična degeneracija epididimisa in degeneracija seminifernega epitela pri psih pri klinično ustrezni izpostavljenosti ($\geq 7,5 \text{ mg klofarabina/m}^2/\text{dan}$).

Pri mišjih samicah so pri edinem uporabljenem odmerku, $225 \text{ mg klofarabina/m}^2/\text{dan}$, opazili zapozneno atrofijo jajčnikov ali degeneracijo in apoptozo maternične sluznice.

Pri podganah in kuncih je bil klofarabin teratogen. Pri podganah, ki so prejemale odmerke, ki so bili približno 2- do 3-krat večji od klinične izpostavljenosti ($54 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$), ter pri kuncih, ki so prejemali $12 \text{ mg klofarabina/m}^2/\text{dan}$, so poročali o povečanju postimplantacijske izgube, zmanjšanju telesne mase ploda in zmanjšanju velikosti mladičev, skupaj s povečanjem števila malformacij (zunanje, mehka tkiva) ter spremembami na skeletu (vključno z zaostalo osifikacijo). (Za kunce ni podatkov o izpostavljenosti.) Odmerek, pri katerem je prišlo do razvojne toksičnosti, je bil $6 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ pri podganah in $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ pri kuncih. Odmerek, pri katerem niso opazili toksičnih učinkov na mater, je bil pri podganah $18 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$, pri kuncih pa več kot $12 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$. Študij plodnosti niso opravili.

Študije genotoksičnosti so pokazale, da klofarabin pri preizkusu reverzne mutacije pri bakterijah ni bil mutagen, vendar je sprožil klastogene učinke pri preizkusu neaktivirane kromosomske aberacije na celicah ovarijev kitajskega hrčka (CHO – Chinese Hamster Ovary) in pri testu mikronukleusa na podganah *in vivo*.

Študij kancerogenosti niso opravili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

natrijev klorid
voda za injekcije

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Razredčeni koncentrat je kemijsko in fizikalno stabilen 3 dni pri 2 °C do 8 °C ter pri sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega stališča je treba zdravilo porabiti takoj. Če ni porabljeno takoj, je uporabnik odgovoren za čas in pogoje shranjevanja pred uporabo, ti pa ne bi smeli trajati dlje kot 24 ur pri 2 °C do 8 °C, razen če se je redčenje izvedlo v nadzorovanih in preverjeno aseptičnih okoliščinah.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume, polipropilensko dvizno zaporko in aluminijastim tesnilom. Viala vsebujejo 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje, pakirane pa so v škatlo. Vsaka škatla vsebuje 1, 3, 4, 10 ali 20 vial.

Na trgu ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Posebni pogoji za ravnanje

Zdravilo Evoltra 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred uporabo razredčiti. Filtrirati ga je treba skozi 0,2 mikrometrski filter v brizgi in nato razredčiti z 0,9 % raztopino natrijevega klorida (9 mg/ml) za intravensko infundiranje do prostornine, navedene v primerih v tabeli spodaj. Končni volumen raztopine je lahko različen, glede na bolnikovo zdravstveno stanje in zdravnikovo odločitev. (Če 0,2 mikrometrskega filtra v brizgi ni mogoče uporabiti, je treba koncentrat predhodno filtrirati s 5 mikrometrskim filtrom, ga razredčiti in nato dajati skozi 0,22 mikrometrski linijski filter.)

Predlagane razredčitve za priporočeni odmerek 52 mg klofarabina/m ² /dan		
Telesna površina (m ²)	Koncentrat (ml)*	Skupni volumen po razredčitvi
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 do 2,40	75,4 do 124,8	150 ml
2,41 do 2,50	125,3 do 130,0	200 ml
* Vsak ml koncentrata vsebuje 1 mg klofarabina. Vsaka 20 ml viala vsebuje 20 mg klofarabina. Torej, pri bolnikih s telesno površino ≤ 0,38 m ² , bo za priporočeni dnevni odmerek klofarabina zadostoval del vsebine ene viala. Vendar pa bo pri bolnikih s telesno površino > 0,38 m ² za priporočeni dnevni odmerek klofarabina potrebnih 1 do 7 vial.		

Razredčeni koncentrat mora biti bistra, brezbarvna raztopina. Raztopino pred uporabo vizualno preglejte in preverite, ali so v njej delci in ali je barva spremenjena.

Navodila za ravnanje

Upoštevati morate postopke za ustrezno ravnanje z antineoplastiki. S citotoksičnimi zdravili morate ravnati previdno.

Pri ravnanju z zdravilom Evoltra je priporočeno uporabljati rokavice za enkratno uporabo in zaščitna oblačila. Če zdravilo pride v stik z očmi, kožo ali sluznicami, takoj izperite z obilo vode.

Nosečnice ne smejo delati z zdravilom Evoltra.

Odlaganje

Zdravilo Evoltra je samo za enkratno uporabo. Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/06/334/001 3 vial
EU/1/06/334/002 4 vial
EU/1/06/334/003 10 vial
EU/1/06/334/004 20 vial
EU/1/06/334/005 1 viala

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 29. maj 2006
Datum zadnjega podaljšanja: 14. januar 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJE

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serije

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila mora biti navedeno ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM V IZJEMNIH OKOLIŠČINAH

Ker gre za odobritev v izjemnih okoliščinah in ob upoštevanju člena 14(8) Uredbe (ES) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet v določenem časovnem okvirju izvesti naslednje ukrepe:

Opis	Do datuma
Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo zagotovil letne posodobitve glede	Vsako leto, sočasno s

vseh novih informacij o učinkovitosti in varnosti zdravila pri pediatričnih bolnikih z akutno limfoblastno levkemijo, ki jim je bolezen recidivirala ali so odporni (potem ko so prejeli vsaj dve predhodni shemi) in pri katerih ni pričakovati, da bi katera koli druga terapevtska možnost prinesla trajen odziv.	predložitvijo Redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR).
--	---

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA KARTONSKA ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
klofarabin

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN

Ena 20 ml viala vsebuje 20 mg klofarabina

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Pomožne snovi: natrijev klorid in voda za injekcije. Visoka vsebnost natrija.
Za nadaljne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

koncentrat za raztopino za infundiranje
20 mg/20 ml

1 viala
3 viala
4 viala
10 vial
20 vial

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

intravenska uporaba

Pred uporabo filtrirajte in razredčite.
Samo za enkratno uporabo.

Pred uporabo preberite priloženo navodilo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Citotoksično.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Ne zamrzujte.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/06/334/001 3 vial
EU/1/06/334/002 4 vial
EU/1/06/334/003 10 vial
EU/1/06/334/004 20 vial
EU/1/06/334/005 1 viala

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI
--

PC:

SN:

NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

OZNAKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje
klofarabin
intravenska uporaba

2. POSTOPEK UPORABE

Pred uporabo preberite priloženo navodilo

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP:

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot:

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

20 mg/20 ml

6. DRUGI PODATKI

Sanofi B.V.

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Evoltra 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje klofarabin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo:

1. Kaj je zdravilo Evoltra in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Evoltra
3. Kako uporabljati zdravilo Evoltra
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Evoltra
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Evoltra in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Evoltra vsebuje učinkovino klofarabin. Klofarabin je eno izmed zdravil iz skupine zdravil proti raku. Deluje tako, da ovira rast nenormalnih belih krvnih celic in jih sčasoma ubije. Najučinkovitejše je proti celicam, ki se hitro delijo, kot so rakaste celice.

Zdravilo Evoltra se uporablja za zdravljenje otrok (≥ 1 leta starosti), najstnikov in mladih odraslih do starosti 21 let z akutno limfoblastno levkemijo (ALL), pri katerih predhodna zdravljenja niso delovala ali so prenehala delovati. Akutno limfoblastno levkemijo povzroča nenormalna rast nekaterih vrst belih krvnih celic.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Evoltra

Ne uporabljajte zdravila Evoltra:

- če ste **alergični** na klofarabin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če **dojite** (prosimo, preberite poglavje Nosečnost in dojenje spodaj);
- če imate **hude težave z ledvicami ali jetri**.

Obvestite zdravnika, če katero koli od teh stanj velja za vas. Če ste starši otroka, ki ga zdravijo z zdravilom Evoltra, obvestite zdravnika, če kar koli od njih velja za vašega otroka.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Obvestite zdravnika, če karkoli od tega velja za vas. Zdravilo Evoltra morda ni primerno za vas:

- če ste po uporabi tega zdravila v preteklosti **imeli hude reakcije**;
- če imate ali ste imeli **bolezen ledvic**;
- če imate ali ste imeli **bolezen jeter**;
- če imate ali ste imeli **srčno bolezen**.

Zdravnika ali skrbnika takoj obvestite, če imate naslednje težave, ker boste morda morali prekiniti zdravljenje:

- če imate vročino ali zvišano telesno temperaturo – ker klofarabin zmanjša število krvnih celic, ki nastajajo v kostnem mozgu, zato obstaja večja verjetnost, da boste zboleli za okužbo;
- če imate težave pri dihanju, dihate hitro ali ste zasopli;
- če čutite spremembo hitrosti bitja srca;
- če imate omotico (vrtočlavico) ali omedlevico – to so lahko znaki nizkega krvnega tlaka;
- če vam je slabo ali imate drisko;
- če je vaš urin temnejši kot ponavadi – pomembno je, da pijete veliko vode, da bi preprečili dehidracijo;
- če se pojavi izpuščaj z mehurji ali razjede ustne sluznice;
- če izgubite apetit, občutite slabost v želodcu (siljenje na bruhanje), bruhanje, imate drisko, temen urin in svetlo blato, bolečine v trebuhu, zlatenico (porumenelost kože in očesnih beločnic), ali če se na splošno slabo počutite, so to lahko simptomi vnetja jeter (hepatitisa) ali okvare jeter (odpovedi jeter).
- če odvajate malo ali nič urina, ali občutite zaspanost, slabost, bruhanje, zasoplost, izgubo apetita in/ali oslabelost (to so lahko znaki akutne odpovedi ledvic/odpovedi ledvic).

Če ste starši otroka, ki ga zdravijo z zdravilom Evoltra, **obvestite zdravnika, če katero koli od teh stanj velja za vašega otroka.**

Med zdravljenjem z zdravilom Evoltra bo zdravnik opravljal redne krvne in druge preiskave, s katerimi bo spremljal vaše zdravstveno stanje. Zdravilo bo zaradi načina delovanja vplivalo na kri in druge organe.

Posvetujte se z zdravnikom o kontracepciji. Mladi moški in ženske morajo med zdravljenjem in po njem uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Glejte poglavje »Nosečnost in dojenje« spodaj. Zdravilo Evoltra lahko škodljivo vpliva na moške in ženske spolne organe. Zdravnika vprašajte, kako se lahko zaščitite ali kaj lahko storite, če bi želeli imeti otroke.

Druga zdravila in zdravilo Evoltra

Obvestite zdravnika, če jemljete ali ste pred kratkim jemali:

- zdravila za srčne bolezni;
- kakršnakoli zdravila, ki vplivajo na krvni tlak;
- zdravila, ki vplivajo na jetra ali ledvice;
- katerokoli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

Nosečnost in dojenje

Klofarabina med nosečnostjo ne smete uporabljati, razen če je njegova uporaba neizogibno potrebna.

Ženske, ki lahko zanosijo: med zdravljenjem s klofarabinom in 6 mesecev po zaključku zdravljenja s klofarabinom morate uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito. Klofarabin lahko škoduje nerojenemu otroku, če ga jemlje nosečnica. Če ste noseči ali med zdravljenjem s klofarabinom zanosite, **se takoj posvetujte z zdravnikom.**

Tudi moški morajo uporabljati učinkovito kontracepcijsko zaščito in naročiti jim je treba, da med zdravljenjem s klofarabinom in še 3 mesece po končanem zdravljenju ne smejo zaploditi otrok.

Če dojite, morate z dojenjem prekiniti pred začetkom zdravljenja in ne smete dojiti med zdravljenjem ter še 2 tedna po končanem zdravljenju.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Če imate omotico, vrtočlavico ali omedlevico, ne vozite avtomobila in ne upravljajte z orodji ali stroji.

Zdravilo Evoltra vsebuje natrij

To zdravilo vsebuje 72 mg natrija (glavna sestavina kuhinjske/namizne soli) na vialo. To je enako 3,6% priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odraslo osebo. Posvetujte se s

farmacevtom ali zdravnikom če v daljšem obdobju vašega cikla zdravljenja potrebujete 5 ali več vial zdravila Evoltra dnevno, še posebno če so vam svetovali dieto z majhnim vnosom soli (natrija).

3. Kako uporabljati zdravilo Evoltra

Zdravljenje z zdravilom Evoltra vam je predpisal zdravnik, ki ima izkušnje z zdravljenjem levkemije.

Zdravnik bo določil ustrezeni odmerek za vas glede na vašo višino, telesno maso in zdravstveno stanje. Preden vam bodo dali zdravilo Evoltra, ga bodo razredčili v raztopini natrijevega klorida (sol in voda). Povejte zdravniku, če imate dieto za nadzor natrija, ker to lahko vpliva na način dajanja zdravila.

Zdravnik vam bo dajal zdravilo Evoltra enkrat na dan 5 dni zaporedoma. Dali vam ga bodo v obliki infuzije skozi dolgo, tanko cevko, ki vstopa v veno ali v majhno medicinsko napravo, ki je vstavljena pod kožo (»port-a-cath«), če jo imate vstavljeno vi ali vaš otrok. Infundiranje bo trajalo 2 uri. Če tehtate manj kot 20 kg (ali če vaš otrok tehta manj kot 20 kg), lahko infundiranje traja dlje.

Zdravnik bo spremljal vaše zdravstveno stanje in lahko spremeni odmerek glede na vaš odziv na zdravljenje. Piti morate veliko vode, da bi preprečili dehidracijo.

Če ste uporabili večji odmerek zdravila Evoltra, kot bi smeli

Če menite, da so vam dali preveč zdravila, takoj povejte zdravniku.

Če ste pozabili uporabiti zdravilo Evoltra

Zdravnik vam bo povedal, kdaj vam bodo dali zdravilo. Če mislite, da vam niso dali odmerka, takoj povejte zdravniku.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zelo pogosti (pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 oseb):

- tesnoba, glavobol, zvišana telesna temperatura, utrujenost;
- občutek slabosti in slabost, driska;
- oblikanje, srbeča in vneta koža, vnetje (vlažnega) roba sluznic, kot so usta in na drugih mestih;
- morda boste imeli več okužb kot navadno, ker zdravilo Evoltra lahko zmanjša število določenih vrst krvnih celic v telesu;
- kožni izpuščaji, ki so lahko srbeči, rdeči, boleči, ali luščenje kože na dlaneh in podplatih ali majhne rdečkaste ali vijolične pike pod kožo.

Pogosti (pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 oseb):

- okužbe krvi, pljučnica, pasovec, okužbe vsadkov, okužbe v ustih, kot sta kandidoza in mehurčki na ustnicah;
- spremembe v krvni sliki, spremembe v belih krvnih celicah;
- alergijske reakcije;
- občutek žeje in temnejši urin kot navadno, manj urina kot navadno, zmanjšan apetit ali izguba apetita, izguba telesne mase;
- agitacija, razdražljivost ali nemir;
- občutek otrplosti ali šibkosti v rokah in nogah, otrplost kože, zaspanost, omotica, drhtenje;
- težave s sluhom;
- nabiranje vode okoli srca, hitro bitje srca;
- nizek krvni tlak, otekline zaradi hudih modric;
- krvavitve iz majhnih žil, hitro dihanje, krvavitve iz nosu, težave pri dihanju, zasoplost, kašelj;

- bruhanje krvi, bolečina v želodcu, bolečina v danki;
- krvavitve v glavi, želodcu, črevesju ali v pljučih, v ustih in iz dlesni, razjede v ustih, vnetje roba ust;
- porumenelost kože in oči (zlatenica) ali druge bolezni jeter;
- podplutbe, izguba las, spremembe barve kože, čezmerno potenje, suha koža ali druge težave s kožo;
- bolečina v steni prsnega koša ali kosteh, bolečina v vratu ali hrbtu, bolečina v okončinah, mišicah ali sklepih;
- kri v urinu;
- odpoved organov, bolečina, povečana napetost mišic, zadrževanje vode in otekanje v nekaterih delih telesa, vključno z rokami in nogami, spremembe duševnega stanja, občutek vročine, mraza ali nenormalno počutje;
- klofarabin lahko vpliva na ravni nekaterih snovi v krvi. Zdravnik bo opravljal redne krvne preiskave, da bo preveril, ali telo deluje normalno;
- okvara jeter (odpoved jeter).
- malo ali nič urina, zaspanost, slabost, bruhanje, zasoplost, izguba apetita in/ali oslabelost (možni znaki akutne odpovedi ledvic ali odpovedi ledvic).

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 oseb):

- vnetje jeter (hepatitis).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Evoltra

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom.

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki na viali in škatli poleg oznake »EXP«. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Ne zamrzujte. Ko je zdravilo Evoltra pripravljeno in razredčeno, ga je treba porabiti takoj ali v 24 urah, če je shranjeno v hladilniku (pri 2°C do 8°C).

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode. O načinu odstanjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Evoltra

Učinkovina je klofarabin. En ml koncentrata vsebuje 1 mg klofarabina. Ena 20 ml viala vsebuje 20 mg klofarabina.

Druge sestavine zdravila so natrijev klorid in voda za injekcije.

Izgled zdravila Evoltra in vsebina pakiranja

Zdravilo Evoltra je koncentrat za raztopino za infundiranje. Je bistra, skoraj brezbarvna raztopina, ki jo je treba pred uporabo pripraviti in razredčiti. Na voljo je v 20 ml steklenih vialah. Viale vsebujejo 20 mg klofarabina, pakirane pa so v škatlo. Vsaka škatla vsebuje 1, 3, 4, 10 ali 20 vial, vendar na trgu mogoče ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Nizozemska

Proizvajalec

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

België/Belgique/Belgien/

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел: +359 (0) 2 4942 480

Magyarország

sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

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

Nederland

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

Deutschland

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

Norge

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Österreich

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

Ελλάδα

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

Polska

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

España

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

Portugal

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

France

Sanofi Winthrop Industrie

România

Sanofi Romania SRL

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

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano

Zdravilo je pridobilo dovoljenje za promet v »izjemnih okoliščinah«. To pomeni, da zaradi redkosti bolezni ni bilo mogoče pridobiti vseh podatkov o zdravilu. Evropska agencija za zdravila bo vsako leto ponovno pregledala vse nove podatke o zdravilu in posodobila navodilo za uporabo, če bo potrebno.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/> in na spletni strani Javne agencije Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke <https://www.jazmp.si/>, kjer lahko najdete tudi povezave do drugih spletnih strani o redkih boleznih in zdravljenju.

Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

Posebni varnostni ukrepi za dajanje zdravila

Zdravilo Evoltra 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje je treba pred dajanjem razredčiti. Filtrirati ga je treba skozi sterilni 0,2 mikrometrski filter za injekcijsko brizgo in ga nato razredčiti z 0,9 % (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za intravensko infundiranje, tako da nastane celotna količina v skladu s primeri, navedenimi v spodnji preglednici. Vendar pa se lahko končna razredčena količina razlikuje glede na bolnikovo klinično stanje in zdravnikovo presojo. (Če ni mogoče uporabiti 0,2 mikrometrskega filtra za injekcijsko brizgo, je treba koncentrat predhodno filtrirati s 5 mikrometrskim filtrom, ga razredčiti in nato dati skozi 0,22 mikrometrski linijski filter.)

Predlagana shema razredčenja na podlagi priporočenega odmerka klofarabina 52 mg/m²/dan		
Telesna površina (m²)	Koncentrat (ml)*	Celotna razredčena količina
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
od 1,45 do 2,40	od 75,4 do 124,8	150 ml
od 2,41 do 2,50	od 125,3 do 130,0	200 ml
*En mililiter koncentrata vsebuje 1 mg klofarabina. Ena 20 ml viala vsebuje 20 mg klofarabina. Za bolnike s telesno površino ≤ 0,38 m ² je torej za pripravo priporočenega dnevnega odmerka klofarabina potreben le del vsebine ene same viala. Za bolnike s telesno površino > 0,38 m ² pa je za pripravo priporočenega dnevnega odmerka klofarabina potrebna vsebina od 1 do 7 vial.		

Razredčeni koncentrat mora biti bistra, brezbarvna raztopina. Raztopino je treba pred uporabo pregledati glede delcev in spremenjene barve.

Razredčeni koncentrat je kemično in fizikalno stabilen 3 dni pri temperaturi od 2 °C do 8 °C in na sobni temperaturi (do 25 °C). Z mikrobiološkega stališča ga je treba uporabiti takoj. Če ni uporabljen takoj, so čas shranjevanja med uporabo in pogoji pred uporabo odgovornost uporabnika; čas običajno ne sme presegati 24 ur na temperaturi od 2 °C do 8 °C, razen v primeru, da je razredčenje opravljeno v nadzorovanih in preverjenih aseptičnih pogojih. Ne zamrzujte!

Navodila za ravnanje z zdravilom

Upoštevati je treba postopke za pravilno ravnanje z antineoplastičnimi zdravili. S citotoksičnimi zdravili je treba ravnati previdno.

Pri ravnanju z zdravilom Evoltra je priporočena uporaba rokavic in zaščitnih oblačil za enkratno uporabo. Če zdravilo pride v stik z očmi, kožo ali sluznicami, jih nemudoma izperite z obilno količino vode.

Noseče ženske ne smejo rokovati z zdravilom Evoltra.

Odlaganje

Zdravilo Evoltra je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neporabljeno zdravilo ali odpadni material je treba zavreči v skladu z lokalnimi predpisi.