

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține clofarabină 1 mg.

Fiecare flacon de 20 ml conține clofarabină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut:

Fiecare flacon de 20 ml conține clorură de sodiu 180 mg, care este echivalent cu 3,6 mg de sodiu pe ml (0,2 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

Soluție limpede, practic incoloră, cu un pH de 4,5 până la 7,5 și cu o osmolaritate de 270 până la 310 mOsm/l.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Tratamentul leucemiei limfoblastice acute (LLA) la copii și adolescenți care au prezentat o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după ce au fost tratați anterior cu cel puțin două scheme de tratament și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va determina un răspuns durabil. Siguranța și eficacitatea au fost evaluate în cadrul studiilor la pacienți cu vârste ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie inițiat și supravegheat de un medic cu experiență în îngrijirea pacienților cu leucemie acută.

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici)

Datele disponibile în prezent sunt insuficiente pentru a stabili siguranța și eficacitatea clofarabinei la pacienții adulți (vezi pct. 5.2).

Copii și adolescenți

Copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 1 an)

Doza recomandată pentru monoterapie este de 52 mg/m² de suprafață corporală, administrată prin perfuzie intravenoasă cu durată de 2 ore, zilnic, timp de 5 zile consecutive. Calcularea suprafeței

corporale trebuie să se facă utilizând valorile actuale ale înălțimii și greutatei pacientului, determinate înainte de începerea fiecărui ciclu de tratament. Ciclurile de tratament trebuie repetate la fiecare 2 până la 6 săptămâni (numărate din prima zi a ciclului precedent), după revenirea la normal a hematopoiezei (adică numărul absolut de neutrofile $\text{NAN} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) și revenirea funcției organelor la nivelul bazal. Poate fi necesară o reducere cu 25% a dozei la pacienții care prezintă toxicitate semnificativă (vezi mai jos). În prezent, există experiență limitată la pacienții cărora li s-au administrat mai mult de 3 cicluri de tratament (vezi pct. 4.4).

La majoritatea pacienților care răspund la clofarabină, răspunsul apare după 1 sau 2 cicluri de tratament (vezi pct. 5.1). Prin urmare, la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate cu continuarea tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant (vezi pct. 4.4).

Copii cu greutate corporală < 20 kg

Trebuie avut în vedere un timp de perfuzie > 2 ore pentru a facilita reducerea simptomelor de anxietate și iritabilitate, precum și pentru a evita apariția unor valori mari, nejustificate, ale concentrațiilor maxime de clofarabină (vezi pct. 5.2).

Copii cu vârsta < 1 an

Nu există date referitoare la farmacocinetica, siguranța sau eficacitatea utilizării clofarabinei la sugari. De aceea, nu s-a stabilit încă o recomandare privind doza sigură și eficace la acești pacienți cu vârsta < 1 an.

Reducerea dozei la pacienții care prezintă toxicități hematologice

În cazul în care nu intervine recuperarea NAN la 6 săptămâni de la începutul ciclului de tratament, trebuie efectuat un aspirat/biopsie de măduvă osoasă pentru a determina posibila prezență a unei forme de boală refractară la tratament. Dacă nu este evidentă o leucemie persistentă, se recomandă reducerea dozei pentru următorul ciclu de tratament cu 25% față de doza precedentă, după recuperarea NAN la $\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$. La pacienții care prezintă un $\text{NAN} < 0,5 \times 10^9/\text{l}$ timp de mai mult de 4 săptămâni de la începutul ultimului ciclu de tratament, se recomandă ca doza pentru următorul ciclu să fie redusă cu 25%.

Reducerea dozei la pacienții care prezintă toxicități non-hematologice

Evenimente infecțioase

Dacă un pacient dezvoltă o infecție semnificativă din punct de vedere clinic, tratamentul cu clofarabină poate fi întrerupt până la obținerea controlului clinic asupra infecției. Ulterior, tratamentul poate fi reluat cu doză întreagă. În cazul apariției unei a doua infecții semnificative din punct de vedere clinic, tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt până la obținerea controlului clinic asupra infecției și poate fi reluat la o doză redusă cu 25%.

Evenimente non-infecțioase

În cazul în care un pacient prezintă unul sau mai multe efecte toxice severe [toxicități de gradul 3 conform criteriilor CTC (Common Toxicity Criteria – Criteriile uzuale de toxicitate) ale NCI (US National Cancer Institute – Institutul Național pentru Cancer SUA), excluzând greața și vărsăturile], tratamentul trebuie amânat până la rezolvarea efectelor toxice și revenirea la parametrii bazali sau până când acestea nu mai sunt severe și beneficiul potențial al continuării tratamentului cu clofarabină depășește riscul pe care îl implică continuarea acestuia. În această situație, se recomandă administrarea clofarabinei în doză redusă cu 25%.

În cazul în care un pacient prezintă a doua oară același efect toxic sever, tratamentul trebuie amânat până la rezolvarea efectului toxic și revenirea la parametrii bazali sau până când acesta nu mai este sever și beneficiul potențial al continuării tratamentului cu clofarabină depășește riscul pe care îl implică continuarea acestuia. Ulterior, se recomandă administrarea clofarabinei în doză redusă cu încă 25%.

La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se remite în decurs de 14 zile (vezi mai sus criteriile de excludere) sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol (toxicitate de gradul 4 conform CTC al US NCI), tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

Datele limitate disponibile indică faptul că este posibilă acumularea clofarabinei la pacienții cu un clearance scăzut al creatininei (vezi pct. 4.4 și 5.2). Clofarabina este contraindicată la pacienții cu insuficiență renală severă (vezi pct. 4.3) și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

La pacienții cu insuficiență renală moderată (clearance al creatininei de 30 - < 60 ml/min), este necesară scăderea cu 50% a dozei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică (valoarea bilirubinemiei > 1,5 x LSVN plus valorile AST și ALT > 5 x LSVN), iar ficatul reprezintă un potențial organ-țintă pentru toxicitate. Prin urmare, clofarabina este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică severă (vezi pct. 4.3) și trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.4).

Mod de administrare

Doza recomandată trebuie administrată prin perfuzie intravenoasă, cu toate că în cadrul studiilor clinice a fost administrată printr-un cateter venos central. Evoltra nu trebuie amestecat cu alte medicamente și nici nu trebuie administrat concomitent cu acestea, pe aceeași linie intravenoasă (vezi pct. 6.2). Pentru instrucțiuni privind filtrarea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Utilizare la pacienți cu insuficiență renală severă sau insuficiență hepatică severă.

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Evoltra este un medicament antineoplazic potent, care poate determina reacții adverse hematologice și non-hematologice potențial semnificative (vezi pct. 4.8).

Următorii parametri trebuie monitorizați îndeaproape la pacienții care urmează tratament cu clofarabină:

- Hemoleucograma completă și numărătoarea plachetelor trebuie efectuate la intervale regulate, mai frecvent la pacienții care dezvoltă citopenie.
- Funcția renală și hepatică înainte de tratament, în timpul tratamentului activ și după tratament. Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care se observă o creștere marcată a valorilor creatininei, enzimelor hepatice și/sau bilirubinei.
- Statusul funcției respiratorii, tensiunea arterială, echilibrul hidric și greutatea corporală, pe întreaga durată a perioadei de administrare de 5 zile a clofarabinei, precum și imediat după încheierea ei.

Tulburări hematologice și limfatice

Trebuie anticipată supresia măduvei osoase. De obicei, aceasta este reversibilă și se pare că este dependentă de doză. La pacienții tratați cu clofarabină, s-a observat supresia severă a măduvei osoase, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie. A fost raportată apariția hemoragiei, inclusiv hemoragie cerebrală, gastro-intestinală și pulmonară, care poate fi letală. Majoritatea cazurilor au fost asociate cu trombocitopenie (vezi pct. 4.8).

În plus, la începerea tratamentului, majoritatea pacienților din studiile clinice au prezentat tulburări hematologice ca și manifestare a leucemiei. Din cauza stării preexistente de imunitate compromisă a acestor pacienți și a neutropeniei prelungite, care poate fi cauzată de tratamentul cu clofarabină, pacienții prezintă un risc crescut de infecții oportuniste severe, inclusiv sepsis sever cu evoluție posibil letală. Pacienții trebuie monitorizați pentru semne și simptome de infecție și trebuie tratați prompt.

În timpul tratamentului cu clofarabină, au fost raportate cazuri de enterocolită, inclusiv de colită neutropenică, tiflită și colită cu *C. difficile*. Acestea au apărut mai frecvent în primele 30 de zile de tratament și în cazul chimioterapiei combinate. Enterocolita poate duce la necroză, perforații sau complicații septice și se poate asocia cu evoluție letală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor de enterocolită.

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

S-au raportat sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), inclusiv cazuri letale (vezi pct. 4.8). Trebuie întreruptă administrarea de clofarabină dacă apar erupții cutanate exfoliative sau buloase sau dacă se suspectează SSJ sau NET.

Tumori benigne, maligne (incluzând chisturi și polipi) și tulburări ale sistemului imunitar

Administrarea de clofarabină determină o scădere rapidă a celulelor leucemice periferice. Pacienții care urmează tratament cu clofarabină trebuie evaluați și monitorizați pentru apariția semnelor și simptomelor sindromului de liză tumorală și ale eliberării de citokine (de exemplu tahipnee, tahicardie, hipotensiune arterială, edem pulmonar), care pot evolua în sensul instalării sindromului de răspuns inflamator sistemic (SRIS), sindromului de permeabilizare capilară și/sau disfuncției de organ (vezi pct. 4.8).

- Trebuie luată în considerare administrarea profilactică de alopurinol dacă este de așteptat să apară hiperuricemie (liză tumorală).
- Pacienților trebuie să li se administreze lichide intravenos în perioada celor 5 zile de administrare a clofarabinei, pentru a reduce efectele lizei tumorale și a altor evenimente.
- Utilizarea profilactică a steroizilor (de exemplu 100 mg/m² hidrocortizon din ziua 1 până în ziua 3) poate ajuta la prevenirea semnelor și simptomelor de SRIS sau de permeabilizare capilară.

Tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt imediat în cazul în care pacienții prezintă semne sau simptome incipiente de SRIS, sindrom de permeabilizare capilară sau disfuncții de organ semnificative și trebuie instituite măsuri de susținere corespunzătoare. În plus, tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt dacă pacientul manifestă hipotensiune arterială, indiferent de cauză, în timpul celor 5 zile de administrare. După stabilizarea pacientului și revenirea la starea inițială a funcției organelor, poate fi luată în considerare continuarea tratamentului cu clofarabină, în general, cu o doză mai mică.

La majoritatea pacienților care răspund la clofarabină, răspunsul apare după 1 sau 2 cicluri de tratament (vezi pct. 5.1). Prin urmare, la pacienții la care nu apare o ameliorare hematologică și/sau clinică după 2 cicluri de tratament, beneficiile și riscurile potențiale asociate continuării tratamentului trebuie evaluate de către medicul curant.

Tulburări cardiace

Pacienții cu boli cardiace și cei care iau medicamente cunoscute ca având efecte asupra tensiunii arteriale sau a funcției cardiace trebuie monitorizați îndeaproape pe durata tratamentului cu clofarabină (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Tulburări renale și ale căilor urinare

Nu există experiență din studii clinice la copii și adolescenți cu insuficiență renală (definită în studiile clinice ca o valoare a creatininei serice $\geq 2 \times$ LSVN conform vârstei), iar clofarabina se excretă în principal pe cale renală. Datele farmacocinetice indică posibilitatea de acumulare a clofarabinei la pacienții cu un clearance al creatininei scăzut (vezi pct. 5.2). Prin urmare, clofarabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 pentru ajustarea dozelor). Profilul de siguranță al clofarabinei nu a fost stabilit la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții care necesită terapie de substituție a funcției renale (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a medicamentelor care au fost asociate cu toxicitatea renală și a celor care sunt eliminate prin secreție tubulară, precum AINS, amfotericină B, metotrexat, aminoazide, derivați organici de platină, foscarnet, pentamidină, ciclosporină, tacrolimus, aciclovir și valganciclovir trebuie evitată, în special în timpul perioadei de 5 zile a administrării de clofarabină; sunt de preferat medicamentele cunoscute a nu fi nefrotoxice (vezi pct. 4.5 și 4.8). Insuficiența renală sau insuficiența renală acută au fost observate ca urmare a infecțiilor, sepsisului și sindromului de liză tumorală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția toxicității renale, iar administrarea clofarabinei trebuie întreruptă după cum este necesar.

S-a observat că frecvența și severitatea reacțiilor adverse, în special a infecțiilor, mielosupresiei (neutropeniei) și hepatotoxicității, sunt crescute atunci când clofarabina este utilizată în asociere cu alte medicamente. Din acest motiv, pacienții trebuie monitorizați cu atenție atunci când clofarabina este utilizată în scheme de tratament combinat.

Pacienții cărora li se administrează clofarabină pot prezenta vărsături și diaree; prin urmare, aceștia trebuie sfătuiți cu privire la măsurile corespunzătoare de evitare a deshidratării. Pacienții trebuie instruiți să ceară sfatul medicului dacă prezintă simptome de amețelă, lipotimie sau scăderea cantității eliminate de urină. Trebuie luată în considerare administrarea profilactică de medicamente antiemetice.

Tulburări hepatobiliare

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică (valoarea bilirubinemiei $> 1,5 \times$ LSVN plus valorile AST și ALT $> 5 \times$ LSVN), iar ficatul reprezintă un potențial organ-țintă pentru toxicitate. De aceea, clofarabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.3). Utilizarea concomitentă a medicamentelor care au fost asociate cu toxicitate hepatică trebuie evitată ori de câte ori acest lucru este posibil (vezi pct. 4.5 și 4.8). Dacă un pacient prezintă o toxicitate hematologică cu neutropenie de gradul 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/l$) cu o durată de ≥ 4 săptămâni, doza pentru ciclul următor trebuie redusă cu 25%.

La orice pacient care prezintă un efect toxic non-hematologic sever (toxicitate de gradul 3 conform CTC al US NCI) pentru a treia oară, un efect toxic sever care nu se remite în decurs de 14 zile (excluzând greața/vărsăturile) sau un efect toxic non-hematologic non-infecțios invalidant sau care pune viața în pericol (toxicitate de gradul 4 conform CTC al US NCI), tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.2).

Pacienții care au efectuat anterior un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) pot să prezinte un risc mai mare de hepatotoxicitate sugestivă pentru boala veno-ocluzivă (BVO) în urma tratamentului cu clofarabină (40 mg/m^2), atunci când se administrează în asociere cu etopozidă (100 mg/m^2) și ciclofosfamidă (440 mg/m^2). În perioada după punerea pe piață, ca urmare a tratamentului cu clofarabină, au apărut reacții adverse hepatotoxice grave ale BVO la copii, adolescenți și adulți, asociate cu evoluție letală.

Pentru tratamentul cu clofarabină, au fost raportate cazuri de hepatită și insuficiență hepatică, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

Cei mai mulți pacienți au fost tratați cu scheme de tratament de condiționare care au inclus busulfan, melfalan și/sau asocierea dintre ciclofosfamidă și iradiere corporală totală. S-au raportat evenimente hepatotoxice severe în cadrul unui studiu de faza 1/2, efectuat cu clofarabină în asociere la copii și adolescenți cu leucemie acută recidivantă sau refractară.

În prezent, există date limitate referitoare la siguranța și eficacitatea clofarabinei în cazul administrării timp de mai mult de 3 cicluri de tratament.

Evoltra conține sodiu

Acest medicament conține 72 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 3,6% din doza maximă zilnică de sodiu recomandată de OMS. Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 23,4% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat de OMS.

Se consideră că Evoltra are un conținut crescut de sodiu. Acest aspect trebuie avut în vedere mai ales în cazul persoanelor care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Cu toate acestea, nu sunt cunoscute interacțiuni semnificative din punct de vedere clinic cu alte medicamente sau reactivi ai testelor de laborator.

Clofarabina nu este metabolizată de către sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP) într-o măsură detectabilă. De aceea, este puțin probabilă interacțiunea acesteia cu substanțele active care inhibă sau induc activitatea enzimelor citocromului P450. În plus, este puțin probabil ca medicamentul clofarabină să inhibe oricare dintre cele 5 izoforme umane ale CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A4) sau să inducă activitatea a 2 din aceste izoforme (1A2 și 3A4), la concentrațiile plasmatice obținute prin perfuzia intravenoasă a 52 mg/m² și zi. Prin urmare, nu este de așteptat o afectare a metabolizării substanțelor active care sunt cunoscute drept substraturi ale acestor enzime.

Clofarabina se excretă în principal pe cale renală. Astfel, trebuie evitată utilizarea concomitentă a medicamentelor care au fost asociate cu toxicitate renală și a celor care sunt eliminate prin secreție tubulară, precum AINS, amfotericină B, metotrexat, aminozide, derivați organici de platină, foscarnet, pentamidină, ciclosporină, tacrolimus, aciclovir și valganciclovir, în special în timpul perioadei de 5 zile a administrării de clofarabină (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

Ficatul este un potențial organ-țintă pentru efectul toxic. Astfel, utilizarea concomitentă a medicamentelor care au fost asociate cu toxicitate hepatică trebuie evitată ori de câte ori acest lucru este posibil (vezi pct. 4.4 și 4.8).

Pacienții care iau medicamente cunoscute ca având efecte asupra tensiunii arteriale sau funcției cardiace trebuie monitorizați îndeaproape pe durata tratamentului cu clofarabină (vezi pct. 4.4 și 4.8).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Din cauza riscului genotoxic al clofarabinei (vezi pct. 5.3), femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu clofarabină și timp de 6 luni după terminarea tratamentului.

Bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să fie sfătuiți să nu aibă un copil în timpul tratamentului cu clofarabină și timp de 3 luni după terminarea tratamentului.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea clofarabinei la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere, inclusiv teratogenitate (vezi pct. 5.3). Clofarabina poate determina malformații congenitale grave în cazul administrării în timpul sarcinii. Prin urmare, Evoltra nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, în special în primul trimestru de sarcină, cu excepția cazului în care este absolut necesar (adică numai dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul pentru făt). Dacă pacienta rămâne gravidă în timpul tratamentului cu clofarabină, trebuie informată asupra posibilelor riscuri pentru făt.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă clofarabina sau metaboliții acesteia se excretă în laptele uman. Excreția clofarabinei în lapte nu a fost studiată la animale. Cu toate acestea, din cauza potențialelor reacții adverse grave la sugarii alăptați, alăptarea trebuie întreruptă înaintea, în timpul și timp de 2 săptămâni după încheierea tratamentului cu Evoltra (vezi pct. 4.3).

Fertilitatea

La șoareci, șobolani și câini au fost observate efecte toxice dependente de doză asupra organelor de reproducere masculine, iar la șoareci au fost observate efecte toxice asupra organelor de reproducere feminine (vezi pct. 5.3). Întrucât efectul clofarabinei asupra fertilității umane nu este cunoscut, planificarea reproducerii trebuie discutată cu pacienții în mod corespunzător.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Nu s-au efectuat studii privind efectele clofarabinei asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Cu toate acestea, pacienții trebuie avertizați asupra faptului că este posibil ca în timpul tratamentului să prezinte reacții adverse cum sunt amețală, confuzie sau pierderi ale stării de conștiență și trebuie să li se recomande să nu conducă vehicule sau să folosească utilaje în astfel de situații.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Aproape toți pacienții (98%) au prezentat cel puțin un eveniment advers considerat de către investigatorul studiului ca fiind legat de administrarea de clofarabină. Evenimentele adverse cel mai frecvent raportate au fost greața (la 61% din pacienți), vărsăturile (59%), neutropenia febrilă (35%), cefaleea (24%), erupțiile cutanate tranzitorii (21%), diareea (20%), pruritul (20%), febra (19%), sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară (15%), fatigabilitatea (14%), anxietatea (12%), inflamarea mucoaselor (11%) și eritem facial (11%). Șaizeci și opt de pacienți (59%) au prezentat cel puțin un eveniment advers grav legat de administrarea de clofarabină. Un pacient a întrerupt tratamentul din cauza hiperbilirubinemiei de gradul 4, care a fost considerată ca fiind legată de clofarabină, după administrarea a 52 mg/m² și zi de clofarabină. Trei pacienți au decedat din cauza evenimentelor adverse considerate de către investigatorul studiului ca fiind legate de tratamentul cu clofarabină: un pacient a decedat din cauza detresei respiratorii, a afectării hepatocelulare și a sindromului de permeabilizare capilară; un pacient a decedat din cauza septicemiei determinată de enterococi rezistenți la vancomicină (VRE) și a insuficienței multiple de organ; iar un pacient a decedat prin șoc septic și insuficiență multiplă de organ.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Informațiile furnizate se bazează pe date obținute în cadrul studiilor clinice, în care 115 pacienți (cu vârste cuprinse între >1 an și ≤21 ani), fie cu LLA, fie cu leucemie mieloidă acută (LMA), au fost tratați cu cel puțin o doză de clofarabină, în doza recomandată de 52 mg/m² *die* x 5.

Reacțiile adverse sunt clasificate pe aparate, sisteme și organe și sunt prezentate în funcție de frecvență (foarte frecvente (≥1/10), frecvente (≥1/100 și <1/10), mai puțin frecvente (≥1/1000 și <1/100), rare (≥1/10000 și <1/1000) și foarte rare (<1/10000)) în tabelul de mai jos. Reacțiile adverse raportate după punerea pe piață sunt, de asemenea, cuprinse în tabelul de mai jos, la categoria „cu frecvență necunoscută” (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Pacienții aflați în stadii avansate ale LLA sau LMA pot avea afecțiuni medicale intricate, care fac dificilă evaluarea cauzalității reacțiilor adverse, din cauza varietății de simptome legate de boala de bază, de evoluția acesteia și de administrarea concomitentă a numeroase medicamente.

| Reacții adverse considerate a fi legate de administrarea de clofarabină, raportate cu o frecvență de $\geq 1/1000$ (adică la $> 1/115$ pacienți) în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață | |
|---|--|
| Infecții și infestări | <i>Frecvente:</i> șoc septic*, sepsis, bacteriemie, pneumonie, herpes zoster, herpes simplex, candidoză orală <i>Cu frecvență necunoscută:</i> colită determinată de <i>C. difficile</i> |
| Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi) | <i>Frecvente:</i> sindrom de liză tumorală* |
| Tulburări hematologice și limfatice | <i>Foarte frecvente:</i> neutropenie febrilă <i>Frecvente:</i> neutropenie |
| Tulburări ale sistemului imunitar | <i>Frecvente:</i> hipersensibilitate |
| Tulburări metabolice și de nutriție | <i>Frecvente:</i> anorexie, scăderea apetitului, deshidratare <i>Cu frecvență necunoscută:</i> hiponatremie |
| Tulburări psihice | <i>Foarte frecvente:</i> anxietate <i>Frecvente:</i> agitație, neliniște, schimbarea statusului mental |
| Tulburări ale sistemului nervos | <i>Foarte frecvente:</i> cefalee <i>Frecvente:</i> somnolență, neuropatie periferică, parestizie, amețeală, tremor |
| Tulburări acustice și vestibulare | <i>Frecvente:</i> hipoacuzie |
| Tulburări cardiace | <i>Frecvente:</i> revărsat pericardic*, tahicardie* |
| Tulburări vasculare | <i>Foarte frecvente:</i> eritem facial tranzitor* <i>Frecvente:</i> hipotensiune arterială*, sindrom de permeabilizare capilară, hematom |
| Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale | <i>Frecvente:</i> detresă respiratorie, epistaxis, dispnee, tahipnee, tuse |
| Tulburări gastro-intestinale | <i>Foarte frecvente:</i> vărsături, greață, diaree <i>Frecvente:</i> hemoragii bucale, sângerări gingivale, hematemeză, durere abdominală, stomatită, durere în etajul abdominal superior, proctalgie, ulcerații bucale, <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pancreatită cu creșterea amilazei și lipazei serice, enterocolită, colită neutropenică, tiflită |
| Tulburări hepatobiliare | <i>Frecvente:</i> hiperbilirubinemie, icter, boală veno-ocluzivă, creșteri ale alanin (ALT)* și aspartat (AST)* aminotransferazelor, insuficiență hepatică <i>Mai puțin frecvente:</i> hepatită |
| Tulburări generale și la nivelul locului de administrare | <i>Foarte frecvente:</i> fatigabilitate, febră, inflamație a mucoaselor <i>Frecvente:</i> insuficiență multiplă de organ, sindromul de răspuns inflamator sistemic*, durere, frisoane, iritabilitate, edem, edem periferic, senzație de căldură, senzație de anormalitate |
| Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat | <i>Foarte frecvente:</i> sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară, prurit <i>Frecvente:</i> erupție maculo-papuloasă, peteșii, eritem, erupție cutanată pruriginoasă, exfoliere a pielii, erupție cutanată generalizată, alopecie, hiperpigmentare a pielii, eritem generalizat, erupție cutanată eritematoasă, uscarea pielii, hiperhidroză <i>Cu frecvență necunoscută:</i> sindromul Stevens Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică NET |

| Reacții adverse considerate a fi legate de administrarea de clofarabină, raportate cu o frecvență de $\geq 1/1000$ (adică la $> 1/115$ pacienți) în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață | |
|---|---|
| Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale țesutului osos | <i>Frecvente:</i> dureri la nivelul extremităților, mialgii, dureri la nivelul oaselor, dureri ale peretelui toracic, artralгии, cervicalгии și dorsalгии |
| Tulburări renale și ale căilor urinare | <i>Frecvente:</i> hematurie* <i>Frecvente:</i> insuficiență renală, insuficiență renală acută |
| Investigații diagnostice | <i>Frecvente:</i> scăderea greutății corporale |
| Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate | <i>Frecvente:</i> contuzii |

*vezi mai jos

**În acest tabel sunt incluse toate reacțiile adverse care au apărut de cel puțin două ori (adică, 2 sau mai multe reacții (1,7%))

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hematologice și limfatice

Cele mai frecvente rezultate hematologice anormale la analizele de laborator observate la pacienții tratați cu clofarabină au fost anemia (83,3%; 95/114); leucopenia (87,7%; 100/114); limfopenia (82,3%; 93/113), neutropenia (63,7%; 72/113) și trombocitopenia (80,7%; 92/114). Majoritatea acestor evenimente au fost de grad ≥ 3 .

În timpul perioadei după punerea pe piață, au fost raportate citopenii prelungite (trombocitopenie, anemie, neutropenie și leucopenie) și insuficiență a măduvei osoase. S-au observat evenimente hemoragice în cazurile de trombocitopenie. A fost raportată apariția hemoragiei, inclusiv hemoragie cerebrală, gastro-intestinală și pulmonară, care se poate asocia cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Tulburări vasculare

Șaizeci și patru dintre cei 115 pacienți (55,7%) au prezentat cel puțin un eveniment advers de tipul tulburărilor vasculare. S-a considerat că la douăzeci și trei dintre cei 115 pacienți care au prezentat tulburări vasculare, acestea au avut legătură cu clofarabina, cele mai frecvent raportate fiind eritemul facial (13 evenimente adverse; niciunul grav) și hipotensiunea arterială (5 evenimente adverse, dintre care toate au fost considerate grave; vezi pct. 4.4). Cu toate acestea, majoritatea acestor evenimente de tip hipotensiv au fost raportate la pacienți care aveau infecții severe coexistente.

Tulburări cardiace

Cincizeci la sută dintre pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers de tipul tulburărilor cardiace. Unsprezece evenimente apărute la cei 115 pacienți au fost considerate ca având legătură cu clofarabina, dintre care niciunul nu a fost grav, iar cea mai frecventă tulburare cardiacă raportată a fost tahicardia (35%) (vezi pct. 4.4); 6,1% (7/115) din episoadele de tahicardie au fost considerate ca având legătură cu clofarabina. Majoritatea evenimentelor adverse de tipul tulburărilor cardiace au fost raportate în primele două cicluri.

Revărsatul pericardic și pericardita au fost raportate ca evenimente adverse la 9% (10/115) din pacienți. Trei dintre aceste evenimente au fost, ulterior, evaluate ca fiind legate de clofarabină: revărsatul pericardic (2 evenimente adverse, dintre care 1 a fost grav) și pericardita (1 eveniment advers, care nu a fost grav). La majoritatea pacienților (8/10), revărsatul pericardic și pericardita au fost considerate asimptomatice și având o semnificație clinică mică sau neavând nicio semnificație clinică la examenul ecocardiografic. Cu toate acestea, revărsatul pericardic a fost semnificativ din punct de vedere clinic la 2 pacienți care aveau un anumit deficit hemodinamic asociat.

Infecții și infestări

Patruzeci și opt la sută dintre pacienți au avut una sau mai multe infecții active înainte de a li se administra tratamentul cu clofarabină. Un total de 83% din pacienți au prezentat cel puțin o infecție după tratamentul cu clofarabină, incluzând infecții micotice, virale și bacteriene (vezi pct. 4.4).

Douăzeci și unu (18,3%) dintre evenimente au fost considerate ca având legătură cu clofarabina, dintre care infecția de cateter (1 eveniment), sepsisul (2 evenimente) și șocul septic (2 evenimente; 1 pacient a decedat (vezi mai sus)) au fost considerate ca fiind grave.

În timpul perioadei după punerea pe piață, au fost raportate infecții bacteriene, fungice și virale, care pot fi letale. Aceste infecții pot duce la șoc septic, insuficiență respiratorie, insuficiență renală și/sau insuficiență multiplă de organ.

Tulburări renale și ale căilor urinare

Patruzeci și unu dintre cei 115 pacienți (35,7%) au prezentat cel puțin un eveniment advers de tipul tulburărilor renale și ale căilor urinare. Cea mai frecventă toxicitate renală la copii și adolescenți a fost creșterea valorii creatininei. Creșterea valorii creatininei la gradul 3 sau 4 a apărut la 8% din pacienți. Medicamentele nefrotoxice, liza tumorală și liza tumorală în combinație cu hiperuricemia pot contribui la toxicitatea renală (vezi pct. 4.3 și 4.4). Hematuria a fost observată la 13% din pacienți. Patru evenimente adverse renale din 115 pacienți au fost considerate ca având legătură cu clofarabina, niciunul grav; hematurie (3 evenimente) și insuficiență renală acută (1 eveniment) (vezi pct. 4.3 și 4.4).

Tulburări hepatobiliare

Ficatul reprezintă un potențial organ-țintă pentru efectul toxic al clofarabinei și 25,2% din pacienți au prezentat cel puțin un eveniment advers de tipul tulburărilor hepatobiliare (vezi pct. 4.3 și 4.4). Șase evenimente adverse au fost considerate ca având legătură cu clofarabina, dintre care colecistita acută (1 eveniment), litiaza biliară (1 eveniment), afectarea hepatocelulară (1 eveniment; pacientul a decedat (vezi mai sus)) și hiperbilirubinemia (1 eveniment; pacientul a întrerupt tratamentul (vezi mai sus)) au fost considerate grave. La copii și adolescenți, două cazuri raportate (1,7%) de boală veno-ocluzivă (BVO) au fost considerate ca având legătură cu medicamentul de investigat.

Cazurile de BVO raportate în timpul perioadei după punerea pe piață la copii, adolescenți și adulți au fost asociate cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

În plus, 50/113 de pacienți cărora li s-a administrat clofarabină au prezentat o creștere cel puțin severă (cel puțin gradul 3 conform CTC al US NCI) a ALT, 36/100 au prezentat valori crescute ale AST și 15/114 au prezentat valori crescute ale bilirubinei. Majoritatea cazurilor de creștere a valorilor ALT și AST a apărut în primele 10 zile de administrare a clofarabinei și au revenit la valoarea \leq gradul 2 după 15 zile. Acolo unde datele de urmărire sunt disponibile, majoritatea valorilor crescute ale bilirubinei au revenit la valoarea \leq gradul 2 în decurs de 10 zile.

Sindromul de răspuns inflamator sistemic (SRIS) sau sindromul de permeabilizare capilară

SRIS, sindromul de permeabilizare capilară (semne și simptome ale eliberării de citokine, de exemplu tahipnee, tahicardie, hipotensiune arterială, edem pulmonar) au fost raportate ca evenimente adverse la 5% (6/115) din copii și adolescenți (5 LLA, 1 LMA) (vezi pct. 4.4). S-au raportat treisprezece evenimente, de sindrom de liză tumorală, de sindrom de permeabilizare capilară și de sindrom SRIS; SRIS (2 evenimente; ambele au fost considerate grave), sindrom de permeabilizare capilară (4 evenimente; 3 au fost considerate grave și având legătură cu clofarabina) și sindrom de liză tumorală (7 evenimente; 6 au fost considerate ca având legătură cu clofarabina, dintre care 3 au fost considerate grave).

Cazurile de sindrom de permeabilizare capilară raportate în timpul perioadei după punerea pe piață au fost asociate cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Tulburări gastro-intestinale

În timpul tratamentului cu clofarabină au fost raportate cazuri de enterocolită, inclusiv de colită neutropenică, tiflită și colită cu *C. difficile*. Enterocolita poate duce la necroză, perforații sau complicații septice și se poate asocia cu evoluție letală (vezi pct. 4.4).

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

S-au raportat sindrom Stevens-Johnson (SSJ) și necroliză epidermică toxică (NET), inclusiv cazuri letale, la pacienții aflați în tratament sau care au fost tratați recent cu clofarabină. Au fost raportate și alte afecțiuni exfoliative.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

Nu a fost raportat niciun caz de supradozaj. Cu toate acestea, este de așteptat ca eventuale simptome de supradozaj să includă greață, vărsături, diaree și supresia severă a măduvei osoase. Până în prezent, cea mai mare doză zilnică administrată la om a fost de 70 mg/m² timp de 5 zile consecutive (2 copii cu LLA). Manifestările de toxicitate observate la acești pacienți au inclus vărsături, hiperbilirubinemie, creșteri ale valorii transaminazelor și erupții maculo-papuloase.

Abordare terapeutică

Nu există antidot specific. Se recomandă întreruperea imediată a tratamentului, supravegherea atentă a pacientului și inițierea măsurilor de susținere adecvate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, antimetaboliți, codul ATC: L01BB06

Mecanism de acțiune

Clofarabina este un nucleozid purinic care acționează ca anti-metabolit. Activitatea sa antitumorală este considerată a fi rezultatul a 3 mecanisme:

- Inhibarea α -ADN polimerazei, care conduce la întreruperea elongării lanțului ADN și/sau a sintezei/reparării ADN.
- Inhibarea ribonucleotid reductazei cu reducerea rezervelor celulare de dezoxinucleotid trifosfat (dNTP).
- Afectarea integrității membranei mitocondriale, cu eliberarea citocromului C și a altor factori proapoptotici care conduc la moartea programată a celulei, chiar și în cazul limfocitelor care nu se divid.

Mai întâi, clofarabina trebuie să difuzeze sau să fie transportată în celulele-țintă, unde este fosforilată în mod secvențial, de către kinazele intracelulare, la mono- și difosfat, și în final la conjugatul activ, clofarabin 5'-trifosfat. Clofarabina are afinitate mare pentru una dintre enzimele de activare a fosforilării, dezoxicitidin kinaza, mai mare decât cea a substratului natural, dezoxicitidina.

În plus, clofarabina prezintă o mai mare rezistență la degradarea celulară determinată de către adenzin dezaminază și o tendință mai mică la clivajul fosforolitic decât alte substanțe active din clasa sa, în timp ce afinitatea clofarabin trifosfatului pentru α -ADN polimerază și ribonucleotid reductază este similară sau mai mare față de cea a dezoxiadenozin trifosfatului.

Efecte farmacodinamice

Studiile *in vitro* au demonstrat faptul că clofarabina inhibă creșterea celulară și are efecte citotoxice asupra mai multor linii celulare cu proliferare rapidă, având origine hematologică sau provenite din tumorile solide. A fost, de asemenea, activă pe limfocitele și macrofagele în faza de repaus. În plus, clofarabina a întârziat creșterea tumorală și, în unele cazuri, a cauzat o regresie tumorală pe un amestec de xenogrefe din tumori de origine umană și murină implantate la șoareci.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitate clinică: Pentru a face posibilă evaluarea sistematică a răspunsurilor constatate la pacienți, o comisie independentă de analiză a răspunsurilor (IRRP - Independent Response Review Panel) a stabilit, în regim deschis, ratele de răspuns de mai jos, pe baza definițiilor date de Children's Oncology Group:

| | |
|--|---|
| RC = remisiune completă | Pacienți care au întrunit fiecare dintre următoarele criterii: <ul style="list-style-type: none">• Absența dovezilor de blasti circulanți sau de afectare extramedulară• Măduvă osoasă M1 ($\leq 5\%$ blasti)• Refacerea numărului de elemente figurate periferice (plachete $\geq 100 \times 10^9/l$ și NAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$) |
| RCp = remisiune completă în absența refacerii totale a numărului de plachete | <ul style="list-style-type: none">• Pacienți care au întrunit toate criteriile pentru RC, cu excepția refacerii numărului de plachete la $> 100 \times 10^9/l$ |
| RP = remisiune parțială | Pacienți care au întrunit fiecare dintre următoarele criterii: <ul style="list-style-type: none">• Dispariția completă a blastilor circulanți• Măduvă osoasă M2 ($\geq 5\%$ și $\leq 25\%$ blasti) și apariția celulelor precursorare normale• O măduvă osoasă M1 care nu se încadrează pentru categoriile RC sau RCp |
| Rata de remisiune globală (RG) | <ul style="list-style-type: none">• $(\text{Numărul de pacienți cu RC} + \text{Numărul de pacienți cu RCp}) \div \text{Numărul de pacienți eligibili cărora li s-a administrat clofarabină}$ |

Siguranța și eficacitatea clofarabinei au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază I, deschis, non-comparativ, de creștere a dozei, la 25 de copii cu leucemie recidivantă sau refractară la tratament (17 LLA; 8 LAM) la care tratamentul standard a înregistrat un eșec sau pentru care nu exista un alt tratament. Schema de administrare s-a început cu o doză de $11,25 \text{ mg/m}^2$ și zi, care s-a crescut treptat la doze de 15, 30, 40, 52 și 70 mg/m^2 și zi, administrate în perfuzie intravenoasă, timp de 5 zile, la intervale de 2 până la 6 săptămâni, în funcție de toxicitate și de răspuns. Nouă dintre cei 17 pacienți cu LLA au fost tratați cu clofarabină 52 mg/m^2 și zi. Din cei 17 pacienți cu LLA, 2 au atins o remisiune completă (12%; RC) și 2 au atins o remisiune parțială (12%; RP), la diverse doze. Efectele toxice limitante ale dozei în cadrul acestui studiu au fost hiperbilirubinemia, valorile crescute ale transaminazelor și erupția maculo-papuloasă, apărute pentru doza de 70 mg/m^2 și zi (2 pacienți cu LLA; vezi pct. 4.9).

A fost efectuat un studiu deschis, multicentric, de fază II, non-comparativ, cu clofarabină, pentru a determina rata remisiunii globale (RG) la pacienții tratați intens anterior (cu vârsta ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial) cu LLA recidivantă sau refractară la tratament, utilizând clasificarea franco-americo-britanică. Doza maximă tolerată, de 52 mg/m^2 și zi de clofarabină, identificată în studiul de fază I descris mai sus, a fost administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 5 zile consecutive, la intervale de 2 până la 6 săptămâni. Tabelul de mai jos prezintă pe scurt cele mai importante rezultate referitoare la eficacitate obținute în cadrul acestui studiu.

Pacienții cu LLA nu trebuiau să fi fost eligibili pentru tratament cu potențial curativ mai mare și trebuiau să se fi aflat cel puțin la a doua recidivă și/sau la al doilea răspuns refractar la tratament, adică

să nu fi obținut remisiunea după cel puțin două scheme terapeutice anterioare. Înainte de includerea în studiu, 58 din cei 61 de pacienți (95%) au fost tratați cu 2 până la 4 scheme de inducție diferite și 18/61 (30%) din acești pacienți efectuaseră, anterior, cel puțin 1 transplant hematologic cu celule stem (TCSH). Valoarea mediană a vârstei pacienților tratați (37 de sex masculin, 24 de sex feminin) a fost de 12 ani.

Administrarea clofarabinei a condus la o reducere puternică și rapidă a celulelor leucemice din periferie la 31 dintre cei 33 de pacienți (94%) care aveau o valoare măsurabilă a numărului absolut al blasturilor la începutul studiului. Cei 12 pacienți care au obținut o remisiune globală (RC + RCp) au prezentat o valoare mediană a supraviețuirii de 69,5 săptămâni la data colectării valorilor respective. Răspunsurile au fost observate la diferite imunofenotipuri de LLA, inclusiv cele cu celule precursoră B și cu celule T. Deși rata cazurilor de transplant nu a reprezentat un obiectiv al studiului, 10/61 pacienți (16%) au fost tratați cu TCSH după tratamentul cu clofarabină (3 după obținerea RC, 2 după obținerea RCp, 3 după obținerea RP, 1 pacient pentru care IRRP a considerat că tratamentul a eșuat și 1 pacient care a fost considerat non-evaluabil de către IRRP). Durata răspunsurilor este neclară în cazul pacienților la care s-a efectuat TCSH.

| Rezultatele de eficacitate obținute în studiul pivot la pacienți (vârsta ≤ 21 ani la data diagnosticului inițial) cu LLA recidivantă sau refractară după cel puțin două scheme de tratament anterioare | | | | |
|---|----------------------------------|--|---|--|
| Categorie de răspuns | Pacienți în ITT* (n = 61) | Valoarea mediană a duratei remisiunii (săptămâni) (Î 95%) | Valoarea mediană a timpului până la progresie (săptămâni) ** (Î 95%) | Valoarea mediană a supraviețuirii globale (săptămâni) (Î 95%) |
| Remisiune globală (RC + RCp) | 12 (20%) | 32,0 (9,7 până la 47,9) | 38,2 (15,4 până la 56,1) | 69,5 (58,6 până la -) |
| RC | 7 (12%) | 47,9 (6,1 până la -) | 56,1 (13,7 până la -) | 72,4 (66,6 până la -) |
| RCp | 5 (8%) | 28,6 (4,6 până la 38,3) | 37,0 (9,1 până la 42) | 53,7 (9,1 până la -) |
| RP | 6 (10%) | 11,0 (5,0 până la -) | 14,4 (7,0 până la -) | 33,0 (18,1 până la -) |
| RC + RCp + RP | 18 (30%) | 21,5 (7,6 până la 47,9) | 28,7 (13,7 până la 56,1) | 66,6 (42,0 până la -) |
| Eșec terapeutic | 33 (54%) | N/A | 4,0 (3,4 până la 5,1) | 7,6 (6,7 până la 12,6) |
| Non-evaluabili | 10 (16%) | N/A | | |
| Total pacienți | 61 (100%) | N/A | 5,4 (4,0 până la 6,1) | 12,9 (7,9 până la 18,1) |
| *ITT = intenție de tratament | | | | |
| **Pacienții care au supraviețuit și se aflau în remisiune la momentul ultimei vizite de urmărire au fost excluși din analiza de la acel moment. | | | | |

Date privind durata remisiunii individuale și rata de supraviețuire pentru pacienții care au atins RC sau RCp

| Răspuns optim | Timpul până la RG (în săptămâni) | Durata remisiunii (în săptămâni) | Supraviețuire globală (în săptămâni) |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|--|
| Pacienții la care nu s-a efectuat transplant | | | |
| RC | 5,7 | 4,3 | 66,6 |
| RC | 14,3 | 6,1 | 58,6 |
| RC | 8,3 | 47,9 | 66,6 |
| RCp | 4,6 | 4,6 | 9,1 |
| RC | 3,3 | 58,6 | 72,4 |
| RCp | 3,7 | 11,7 | 53,7 |
| Pacienții la care s-a efectuat transplant, în timpul remisiunii continue* | | | |
| RCp | 8,4 | 11,6+ | 145,1+ |
| RC | 4,1 | 9,0+ | 111,9+ |
| RCp | 3,7 | 5,6+ | 42,0 |
| CR | 7,6 | 3,7+ | 96,3+ |
| Pacienții la care s-a efectuat transplant după terapie alternativă sau recidivă* | | | |
| RCp | 4,0 | 35,4 | 113,3+** |
| RC | 4,0 | 9,7 | 89,4*** |

* Durata remisiunii neluată în considerare la momentul transplantului

** Pacientului i s-a efectuat un transplant în urma terapiei alternative

*** Pacientului i s-a efectuat un transplant în urma recidivei

Acest medicament a fost autorizat în „condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi disponibile și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

Parametrii farmacocinetici ai clofarabinei au fost studiați la 40 de pacienți cu vârste cuprinse între 2 și 19 ani, cu LLA sau LMA recidivantă sau refractară la tratament. Acești pacienți au fost înrolați într-un studiu unic de fază I (n = 12) sau două studii de fază II (n = 14 / n = 14) de siguranță și eficacitate și li s-au administrat doze multiple de clofarabină prin perfuzie intravenoasă (vezi pct. 5.1).

| Parametri farmacocinetici la pacienții cu vârste cuprinse între 2 și 19 ani cu LLA sau LMA recidivantă sau refractară la tratament, după administrarea de doze multiple de clofarabină, prin perfuzie intravenoasă | | |
|---|---|-----------------------------------|
| Parametru | Estimări pe baza analizei non-compartimentale (n = 14 / n = 14) | Estimări pe baza altor analize |
| <i>Distribuție:</i> | | |
| Volum de distribuție (la starea de echilibru) | 172 l/m ² | |
| Legarea de proteinele plasmaticice | | 47,1% |
| Albumina serică | | 27,0% |
| <i>Eliminare:</i> | | |
| Timpul de înjumătățire β al clofarabinei | 5,2 ore | |
| Timpul de înjumătățire al clofarabin trifosfatului | | > 24 ore |
| Clearance-ul sistemic | 28,8 l/oră și m ² | |

| Parametri farmacocinetici la pacienții cu vârste cuprinse între 2 și 19 ani cu LLA sau LMA recidivantă sau refractară la tratament, după administrarea de doze multiple de clofarabină, prin perfuzie intravenoasă | | |
|---|--|---------------------------------------|
| Parametru | Estimări pe baza analizei non-compartimentale (n = 14 / n = 14) | Estimări pe baza altor analize |
| Clearance-ul renal | 10,8 l/oră și m ² | |
| Doza excretată în urină | 57% | |

Analiza multivariată a arătat că parametrii farmacocinetici ai clofarabinei sunt dependenți de greutatea corporală și, cu toate că s-a stabilit că numărul celulelor albe sanguine (WBC) are un impact asupra parametrilor farmacocinetici ai clofarabinei, acesta pare să nu fie suficient pentru a se efectua o individualizare a dozelor pentru pacient în funcție de valoarea WBC. Perfuzia intravenoasă cu o doză de 52 mg/m² de clofarabină a produs un grad echivalent de expunere pentru o gamă largă de valori ale greutății corporale. Cu toate acestea, C_{max} este invers proporțională cu greutatea pacientului și, prin urmare, copiii mici pot prezenta la sfârșitul perfuziei o valoare a C_{max} mai mare decât cea a unui copil tipic de 40 kg căruia i s-a administrat aceeași doză de clofarabină pe m². În consecință, în cazul copiilor având greutatea corporală < 20 kg trebuie luați în considerare timpi de perfuzie mai lungi (vezi pct. 4.2).

Metabolizare și eliminare

Eliminarea clofarabinei se face printr-o combinație de excreție renală și non-renală. După 24 de ore, aproximativ 60% din doză este excretată prin urină în stare nemodificată. Ratele clearance-ului clofarabinei par să fie mult mai mari decât rata filtrării glomerulare, ceea ce sugerează implicarea filtrării și secreției tubulare ca mecanisme de eliminare renală. Cu toate acestea, întrucât clofarabina nu este metabolizată într-o măsură detectabilă de către sistemul enzimatic al citocromului P450 (CYP), căile de eliminare non-renală rămân până în prezent necunoscute.

Nu a fost observată o diferență evidentă, cu privire la parametrii farmacocinetici, între pacienții cu LLA și cei cu LAM, sau între cei de sex masculin și cei de sex feminin.

În această populație, nu a fost stabilită nicio relație între expunerea la clofarabină sau clofarabin trifosfat, pe de o parte, și eficacitate sau toxicitate, pe de cealaltă parte.

Grupuri speciale de pacienți

Adulți (cu vârste > 21 și < 65 ani)

Datele existente în prezent sunt insuficiente pentru stabilirea siguranței și eficacității clofarabinei la pacienții adulți. Cu toate acestea, parametrii farmacocinetici ai clofarabinei la pacienții adulți cu LAM recidivantă sau refractară la tratament, în urma administrării unei doze unice de 40 mg/m² de clofarabină prin perfuzie intravenoasă cu durata de 1 oră, au fost comparabili cu cei descriși mai sus la pacienții cu vârsta cuprinsă între 2 și 19 ani, cu LLA sau LAM recidivantă sau refractară la tratament, în urma administrării dozei de 52 mg/m² de clofarabină prin perfuzie intravenoasă cu durata de 2 ore, timp de 5 zile consecutive.

Vârstnici (≥ 65 ani)

Datele existente în prezent sunt insuficiente pentru stabilirea siguranței și eficacității clofarabinei la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste.

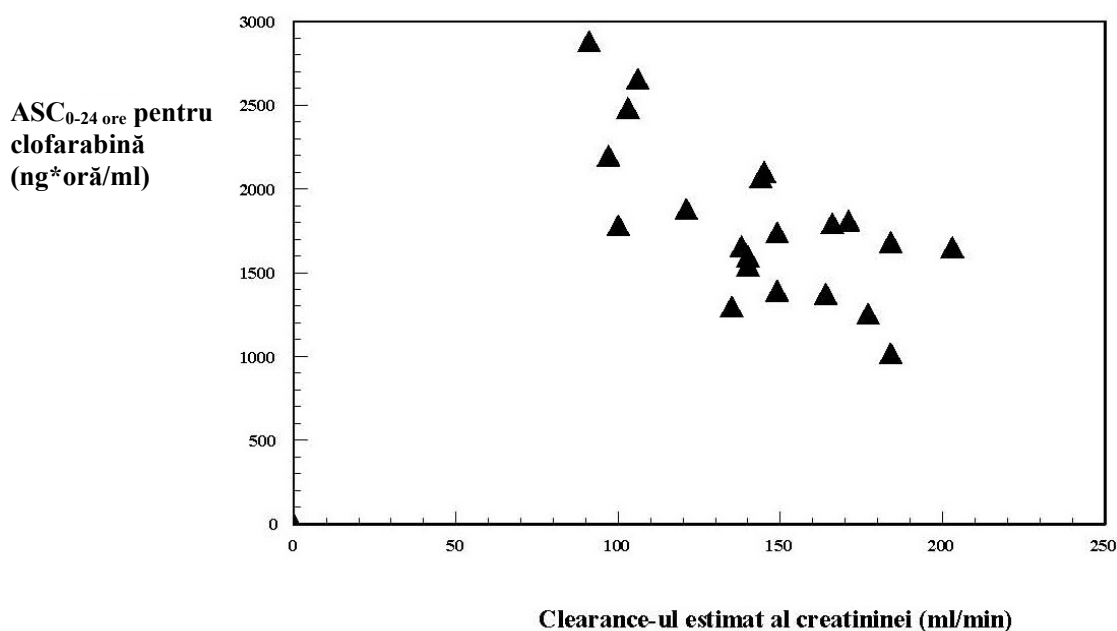
Insuficiență renală

Până în prezent, există date limitate referitoare la farmacocinetica clofarabinei la copiii și adolescenții cu o valoare scăzută a clearance-ului creatininei. Totuși, aceste date indică faptul că pot apărea acumulări ale clofarabinei la asemenea pacienți (vezi figura de mai jos).

Datele referitoare la farmacocinetică, de la pacienți adulți și copii, sugerează faptul că pacienții cu o insuficiență renală moderată stabilă (clearance al creatininei cuprins între 30 – <60 ml/min) cărora li se

administrează o doză redusă cu 50% obțin o expunere similară la clofarabină cu a pacienților cu o funcție renală normală și cărora li se administrează o doză standard.

ASC_{0-24 ore} pentru clofarabină în funcție de valoarea estimată a clearance-ului creatininei la începutul studiului, la pacienți cu vârsta cuprinsă între 2 și 19 ani, cu LLA sau LMA (n = 11 / n = 12) recidivantă sau refractară la tratament, în urma administrării unor doze multiple de clofarabină prin perfuzie intravenoasă (clearance-ul creatininei a fost estimat cu ajutorul formulei lui Schwartz)



Insuficiență hepatică

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică (valoarea bilirubinemiei > 1,5 x LSVN plus valorile AST și ALT > 5 x LSVN), iar ficatul reprezintă un potențial organ-țintă pentru toxicitate (vezi pct. 4.3 și 4.4).

5.3 Date preclinice de siguranță

Studiile toxicologice cu clofarabină efectuate la șoarece, șobolan și câine au indicat faptul că țesuturile cu proliferare rapidă sunt principalele organe-țintă ale toxicității.

La șobolan, au fost observate efecte cardiace care corespund cardiomiopatiei și contribuie la apariția semnelor de insuficiență cardiacă după cicluri de tratament repetate. Incidența acestor efecte toxice a fost dependentă atât de doza de clofarabină administrată, cât și de durata tratamentului. Ele au fost raportate la valori ale expunerii (C_{max}) de aproximativ 7 până la 13 ori mai mari (după 3 sau mai multe cicluri terapeutice) sau de 16 până la 35 de ori mai mari (după unul sau mai multe cicluri terapeutice) decât valorile clinice de expunere. Efectele minime observate la doze mai mici sugerează faptul că există un prag al toxicității cardiace, iar caracteristicile neliniare ale parametrilor farmacocinetici plasmatici, observate la șobolani, pot juca un rol în ceea ce privește efectele observate. Riscul potențial pentru om nu este cunoscut.

La șobolan, glomerulonefropatia a fost raportată la valori ale expunerii de 3 până la 5 ori mai mari față de ASC clinică după 6 cicluri de tratament cu clofarabină. Ea s-a caracterizat printr-o îngroșare minoră a membranei bazale glomerulare, însoțită de leziuni tubulare reduse, și nu s-a asociat cu modificări ale parametrilor biochimici serici.

La șobolan, au fost observate efecte hepatice în urma administrării cronice de clofarabină. Cel mai probabil, acestea reprezintă rezultatul modificărilor degenerative și regenerative suprapuse, apărute ca

rezultat al ciclurilor terapeutice, nefiind asociate cu modificări ale parametrilor biochimici serici. La câine, au fost observate semne histologice de afectare hepatică în urma administrării acute de doze mari, dar, care, de asemenea, nu au fost asociate cu modificări ale parametrilor biochimici serici.

Efecte toxice dependente de doză asupra organelor de reproducere masculine au fost observate la șoarece, șobolan și câine. Aceste efecte includ degenerarea bilaterală a epiteliului seminifer cu reținerea spermatidelor și atrofia celulelor interstițiale la șobolan, la valori foarte mari ale expunerii (150 mg/m^2 și zi), precum și degenerarea celulară a epididimului și degenerarea epiteliului seminifer la câine, la valori ale expunerii relevante din punct de vedere clinic ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2$ și zi clofarabină).

La femelele de șoarece, la singura doză utilizată, de 225 mg/m^2 și zi clofarabină, a fost observată atrofia sau degenerarea ovariană tardivă și apoptoza la nivelul mucoasei uterine.

Clofarabina s-a dovedit teratogenă la șobolane și iepure. La șobolanii cărora li s-au administrat doze care au generat o expunere clinică de 2 până la 3 ori mai mare decât valoarea clinică de expunere (54 mg/m^2 și zi), precum și la iepurii cărora li s-a administrat doza de 12 mg/m^2 și zi de clofarabină (nu există date privind expunerea la iepuri), au fost raportate creșteri ale numărului de pierderi post-nidare, scăderea masei corporale fetale și scăderea numărului de pui născuți, împreună cu creșterea numărului de malformații (malformații externe majore, cele care interesează țesuturile moi) și modificări scheletice (inclusiv întârzieri de osificare). Pragul pentru toxicitatea asupra procesului de dezvoltare a fost considerat a fi de 6 mg/m^2 și zi la șobolan și $1,2 \text{ mg/m}^2$ și zi la iepure. Nivelul dozei fără efect observabil în ceea ce privește toxicitatea maternă a fost de 18 mg/m^2 și zi la șobolan și mai mult de 12 mg/m^2 și zi la iepure. Nu s-au efectuat studii referitoare la fertilitate.

Studiile de genotoxicitate au demonstrat faptul că clofarabina nu a fost mutagenă în cadrul testului de mutație inversă bacteriană, dar a indus efecte clastogene în cadrul testului aberației cromozomiale neactivate pe celule ovariene de hamster chinezesc (OHC), precum și la testul pe micronuclei de șobolan, efectuat *in vivo*.

Nu s-au efectuat studii referitoare la carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu

Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

După diluarea concentratului, soluția este stabilă din punct de vedere chimic și fizic timp de 3 zile, la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C și la temperatura camerei (până la 25°C). Din punct de vedere microbiologic, aceasta trebuie utilizată imediat. Dacă nu este utilizată imediat, perioada de păstrare în timpul utilizării și condițiile înainte de utilizare reprezintă responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească, în mod normal, 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C - 8°C , cu excepția cazului în care diluarea a fost făcută în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare a medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc bromobutlic, capac detașabil din polipropilenă și capsă din aluminiu. Flaconul conține 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și este ambalat într-o cutie. Fiecare cutie conține 1, 3, 4, 10 sau 20 flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții speciale la administrare

Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrare. El trebuie filtrat printr-un filtru de seringă steril, cu dimensiunea porilor de 0,2 microni, apoi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie intravenoasă, pentru a obține un volum total corespunzător exemplurilor date în tabelul de mai jos. Cu toate acestea, volumul de diluție final poate varia în funcție de starea clinică a pacientului și de decizia medicului. (În cazul în care utilizarea unui filtru de seringă de 0,2 microni nu este fezabilă, concentratul trebuie pre-filtrat cu ajutorul unui filtru cu dimensiunea porilor de 5 microni, diluat și apoi administrat printr-o linie de perfuzie având un filtru încorporat cu dimensiunea porilor de 0,22 microni.)

| Schema de diluție sugerată pe baza dozei recomandate de 52 mg/m ² și zi clofarabină | | |
|--|---------------------|-------------------------|
| Suprafața corporală (m ²) | Concentrat (ml)* | Volum total al soluției |
| ≤ 1,44 | ≤ 74,9 | 100 ml |
| 1,45 până la 2,40 | 75,4 până la 124,8 | 150 ml |
| 2,41 până la 2,50 | 125,3 până la 130,0 | 200 ml |
| *Fiecare ml concentrat conține 1 mg clofarabină. Fiecare flacon de 20 ml conține 20 mg clofarabină. Prin urmare, pentru pacienții cu suprafața corporală ≤ 0,38 m ² , va fi necesară numai o parte din conținutul unui singur flacon pentru a obține doza zilnică recomandată de clofarabină. În schimb, pentru pacienții cu suprafața corporală > 0,38 m ² , va fi necesar conținutul a 1 până la 7 flacoane pentru a obține doza zilnică recomandată de clofarabină. | | |

După diluarea concentratului, soluția trebuie să fie limpede, incoloră. Trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru detectarea conținutului de particule și a modificărilor de culoare.

Instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectate procedurile referitoare la manipularea medicamentelor antineoplazice. Medicamentele citotoxice trebuie manipulate cu precauție.

În cazul manipulării Evoltra, se recomandă utilizarea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție de unică folosință. Dacă medicamentul intră în contact cu ochii, pielea sau membranele mucoase, clătiți imediat cu apă din abundență.

Femeile gravide nu trebuie să manipuleze Evoltra.

Eliminare

Evoltra este destinat unei singure utilizări. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/334/001 3 flacoane
EU/1/06/334/002 4 flacoane
EU/1/06/334/003 10 flacoane
EU/1/06/334/004 20 flacoane
EU/1/06/334/005 1 flacon

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 mai 2006.
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 14 ianuarie 2016.

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

**E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR
POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII ÎN CONDIȚII EXCEPȚIONALE**

Aceasta fiind o autorizare în „condiții excepționale” și în conformitate cu articolul 14 alineatul (8) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să pună în aplicare, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

| Descrierea | Data de finalizare |
|---|--|
| DAPP trebuie să furnizeze anual date actualizate cu privire la orice informații noi privind eficacitatea și siguranța medicamentului la copii și adolescenți cu leucemie limfoblastică acută, care au prezentat o recidivă sau care sunt refractari la tratament, după ce au fost tratați anterior cu cel puțin două scheme de tratament și pentru care nu există o altă opțiune terapeutică despre care se anticipează că va determina un răspuns durabil. | Anual, simultan cu depunerea Rapoartelor periodice actualizate privind siguranța |

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
clofarabină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon a 20 ml conține clofarabină 20 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile. Conținut crescut de sodiu.
Vezi prospectul pentru informații suplimentare.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Concentrat pentru soluție perfuzabilă
20 mg/20 ml

1 flacon
3 flacoane
4 flacoane
10 flacoane
20 flacoane

5. MODUL ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Utilizare intravenoasă

A se filtra și dilua înainte de administrare.
Numai pentru o singură utilizare.

A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/06/334/001 3 flacoane
EU/1/06/334/002 4 flacoane
EU/1/06/334/003 10 flacoane
EU/1/06/334/004 20 flacoane
EU/1/06/334/005 1 flacon

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

| |
|---|
| 18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE |
|---|

PC:

SN:

NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA (CĂILE) DE ADMINISTRARE

Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă
clofarabină
Utilizare intravenoasă

2. MODUL DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Serie

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

20 mg/20 ml

6. ALTE INFORMAȚII

Sanofi B.V.

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă clofarabină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect:

1. Ce este Evoltra și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Evoltra
3. Cum să utilizați Evoltra
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Evoltra
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Evoltra și pentru ce se utilizează

Evoltra conține substanța activă clofarabină. Clofarabina face parte dintr-o familie de medicamente denumite medicamente anticanceroase. Acționează prin împiedicarea creșterii celulelor albe sanguine anormale și prin omorârea lor în cele din urmă. Acționează cel mai bine împotriva celulelor care se multiplică rapid – cum sunt celulele canceroase.

Evoltra se utilizează pentru tratarea copiilor (cu vârsta ≥ 1 an), adolescenților și adulților tineri, cu vârsta până la 21 de ani, cu leucemie limfoblastică acută (LLA), în cazul în care tratamentele anterioare nu au dat rezultate sau au încetat să mai dea rezultate. Leucemia limfoblastică acută este provocată de creșterea anormală a anumitor tipuri de celule albe din sânge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Evoltra

Nu utilizați Evoltra

- **dacă sunteți alergic** la clofarabină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6);
- **dacă alăptați** (vă rugăm să citiți punctul „Sarcina și alăptarea” de mai jos);
- **dacă aveți probleme severe cu rinichii sau ficatul.**

Spuneți medicului dacă vă aflați în oricare dintre situațiile de mai sus. Dacă sunteți părintele unui copil care este tratat cu Evoltra, spuneți medicului dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul copilului dumneavoastră.

Atenționări și precauții

Spuneți medicului dumneavoastră dacă vă aflați în oricare dintre aceste situații. Este posibil ca Evoltra să nu fie potrivită pentru dumneavoastră:

- **dacă ați avut o reacție severă** după ce ați utilizat anterior acest medicament;
- **dacă aveți o boală de rinichi** sau ați avut o asemenea boală;
- **dacă aveți o boală de ficat** sau ați avut o asemenea boală;
- **dacă aveți o boală de inimă** sau ați avut o asemenea boală.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră sau persoanei care vă îngrijește dacă aveți vreunul din simptomele de mai jos, deoarece poate fi necesar să opriți tratamentul:

- **dacă faceți febră sau temperatură mare** - deoarece clofarabina reduce numărul de celule sanguine pe care le produce măduva osoasă, puteți face mai ușor infecții;
- **dacă aveți dificultăți de respirație, respirație accelerată sau senzație de lipsă de aer;**
- **dacă simțiți o schimbare a ritmului inimii dumneavoastră;**
- **dacă suferiți de amețală (stare de confuzie) sau leșin** – acestea pot fi simptome ale tensiunii arteriale scăzute;
- **dacă vă simțiți rău sau aveți diaree (scaune moi);**
- **dacă urina dumneavoastră este mai închisă la culoare decât de obicei** – este important să beți multă apă, pentru a evita deshidratarea;
- **dacă vă apar erupții pe piele cu bășici sau ulcerări pe mucoasa gurii;**
- **dacă vă pierdeți pofta de mâncare, aveți greață (senzație de rău), vărsături, diaree, urină închisă la culoare și scaune de culoare deschisă, durere de stomac, icter (îngălbenirea pielii și a ochilor) sau dacă aveți o stare generală de rău, acestea pot fi simptome ale unei inflamații la nivelul ficatului (hepatită) sau ale unor leziuni la nivelul ficatului (insuficiență hepatică);**
- **dacă eliminați puțină urină sau nu eliminați deloc sau dacă aveți somnolență, greață, vărsături, senzație de lipsă de aer, pierderea poftelor de mâncare și/sau slăbiciune (acestea pot fi semne de insuficiență renală acută/insuficiență renală).**

Dacă sunteți părintele unui copil care este tratat cu Evoltra, spuneți medicului dacă oricare dintre situațiile de mai sus este valabilă în cazul copilului dumneavoastră.

În timpul tratamentului cu Evoltra, medicul dumneavoastră va efectua, la intervale regulate, teste de sânge și alte teste pentru a ține sub observație starea sănătății dumneavoastră. Modul de acțiune al acestui medicament vă va afecta sângele și alte organe.

Discutați cu medicul dumneavoastră despre măsurile de contracepție. Bărbații și femeile de vârstă tinere trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului și după încheierea acestuia. Consultați punctul „Sarcina și alăptarea” de mai jos. Evoltra poate afecta organele de reproducere, atât la bărbați, cât și la femei. Cereți medicului dumneavoastră să vă explice ce se poate face pentru a vă proteja sau pentru a putea avea o familie.

Evoltra împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați sau ați utilizat recent:

- medicamente pentru boli de inimă;
- orice medicament care modifică tensiunea arterială;
- medicamente care afectează ficatul sau rinichii;
- orice alte medicamente, inclusiv cele eliberate fără prescripție medicală.

Sarcina și alăptarea

Clofarabina nu trebuie utilizată în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesară.

Femeile care pot rămâne gravide: trebuie să utilizați măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu clofarabină și timp de 6 luni după terminarea tratamentului. Dacă este utilizată de către femeile gravide, clofarabina poate dăuna copiilor nenăscuți. Dacă sunteți gravidă sau rămâneți gravidă în timpul tratamentului cu clofarabină, **solicitați imediat sfatul unui medic.**

Bărbații trebuie, de asemenea, să utilizeze măsuri contraceptive eficiente și să fie sfătuiți să nu aibă un copil în timp ce iau tratament cu clofarabină, precum și timp de 3 luni după terminarea tratamentului.

Dacă alăptați, trebuie să opriți alăptarea înainte de începerea tratamentului și nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului și timp de 2 săptămâni de la încheierea acestuia.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Nu conduceți vehicule și nu folosiți unelte sau utilaje dacă simțiți amețeală, stare de confuzie sau leșin.

Evoltra conține sodiu

Acest medicament conține 72 mg sodiu (componenta principală stabilă/sare de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 3,6 % din maximum zilnic recomandat pentru consumul alimentar zilnic de sodiu în cazul unui adult. Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă aveți nevoie de 5 sau mai multe flacoane zilnic în timpul ciclului dumneavoastră de tratament, pentru o perioadă lungă de timp, în special dacă v-a fost recomandat să urmați o dietă cu conținut scăzut de sodiu.

3. Cum să utilizați Evoltra

Tratamentul dumneavoastră cu Evoltra a fost prescris de un medic specializat, cu experiență în tratarea leucemiei.

Medicul vă va stabili doza potrivită în funcție de înălțimea, greutatea și starea dumneavoastră generală. Înainte ca Evoltra să vă fie administrat, va fi diluat într-o soluție de clorură de sodiu (sare și apă). Spuneți medicului dumneavoastră în cazul în care urmați o dietă cu restricție de sodiu, deoarece acest fapt poate influența modul în care vă va fi administrat medicamentul.

Medicul vă va administra Evoltra o dată pe zi, în fiecare zi, timp de 5 zile. Medicamentul vă va fi administrat sub formă de perfuzie, printr-un tub lung și subțire care este introdus într-o venă (un picurător) sau într-un mic dispozitiv medical introdus sub piele (cateter cu port venos), dacă (dumneavoastră sau copilul dumneavoastră) aveți unul implantat. Perfuzia va dura 2 ore. Dacă dumneavoastră (sau copilul dumneavoastră) aveți o greutate corporală mai mică de 20 kg, durata perfuziei poate fi mai mare.

Medicul dumneavoastră vă va monitoriza starea de sănătate și poate schimba doza în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament. Este important să beți multă apă, pentru a evita deshidratarea.

Dacă utilizați mai mult Evoltra decât trebuie

Dacă credeți că vi s-a administrat prea mult medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă uitați să utilizați Evoltra

Medicul dumneavoastră vă va spune când trebuie să vi se administreze acest medicament. Dacă credeți că ați omis o doză, spuneți imediat medicului dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane):

- anxietate, dureri de cap, febră, oboseală;
- senzație de rău și stare de rău, diaree (scaune moi);
- înroșirea feței, mâncărimi și inflamații pe piele, inflamarea mucoaselor (umede) cum sunt cele din gură și din alte zone;
- este posibil să faceți mai multe infecții decât este normal, pentru că Evoltra poate scădea numărul anumitor tipuri de celule sanguine în corpul dumneavoastră;

- erupții trecătoare pe piele, care pot fi însoțite de mâncărime, înroșire, durere sau descumare a pielii, inclusiv pe palme și pe tălpi, sau apariția de pete mici, de culoare roșie sau purpurie, sub piele.

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane):

- infecții ale sângelui, pneumonie, zona zoster, infecții ale implanturilor, infecții ale gurii, cum sunt aftele și herpesul;
- modificări ale biochimiei sângelui, modificări ale celulelor albe sanguine;
- reacții alergice;
- senzație de sete și producerea unei urini mai închise la culoare sau într-o cantitate mai mică decât normal, scăderea sau pierderea apetitului alimentar, scăderea greutății corporale;
- agitație, iritabilitate sau neliniște;
- senzații de amorțeală sau slăbiciune în mâini sau în picioare, senzație de amorțeală la nivelul pielii, somnolență, amețală, tremor;
- probleme de auz;
- acumulare de apă în spațiul din jurul inimii, bătăi rapide ale inimii;
- tensiune arterială mică, umflături provocate de vântări grave;
- scurgeri din vasele sanguine mici, respirație accelerată, sângerări nazale, dificultăți de respirație, senzație de lipsă de aer, tuse;
- vărsături cu sânge, dureri de stomac, dureri anale;
- sângerări în interiorul capului, stomacului, intestinului sau plămânilor, sângerări ale gurii și gingiilor, ulcerații ale gurii, inflamarea mucoasei gurii;
- îngălbenire a pielii și ochilor (numită și icter) sau alte tulburări ale ficatului;
- vântări, căderea părului, schimbări ale culorii pielii, transpirație crescută, piele uscată sau alte modificări la nivelul pielii;
- durere în peretele sau oasele pieptului, durere de ceafă sau de spate, durere în membre, mușchi sau articulații;
- sânge în urină;
- insuficiență de organ, durere, tensiune musculară crescută, retenție de apă și umflarea unor părți ale corpului, inclusiv a mâinilor și picioarelor, modificări ale stării psihice, senzație de căldură, de frig sau senzații neobișnuite;
- clofarabina poate afecta valorile anumitor substanțe din sânge. Medicul dumneavoastră va efectua, la intervale regulate, teste de sânge pentru a verifica dacă organismul dumneavoastră funcționează corespunzător;
- leziuni la nivelul ficatului (insuficiență hepatică);
- eliminarea unei cantități mici de urină sau absența eliminării de urină, somnolență, greață, vărsături, senzație de lipsă de aer, pierderea poftei de mâncare și/sau slăbiciune (semne posibile de insuficiență renală acută sau insuficiență renală).

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 din 100 de persoane):

- inflamație la nivelul ficatului (hepatită).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în Anexa V**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Evoltra

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A nu se congela.

După preparare și diluare, Evoltra trebuie utilizat imediat sau, în cazul păstrării la frigider (la 2°C - 8°C), în decurs de 24 de ore.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Evoltra

Substanța activă este clofarabina. Fiecare ml conține clofarabină 1 mg. Fiecare flacon de 20 ml conține clofarabină 20 mg.

Celelalte componente sunt clorură de sodiu și apă pentru preparate injectabile.

Cum arată Evoltra și conținutul ambalajului

Evoltra este un concentrat pentru soluție perfuzabilă. Este o soluție limpede, aproape incoloră, care este preparată și diluată înainte de administrare. Este furnizată în flacoane din sticlă a 20 ml.

Flacoanele conțin 20 mg clofarabină și sunt ambalate în cutii. Fiecare cutie conține 1, 3, 4, 10 sau 20 de flacoane, dar este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Țările de Jos

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Swixx Biopharma UAB
Tel. +370 5 236 91 40

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Deutschland

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

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel. +372 640 10 30

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800536389

Κύπρος

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

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost revizuit în .

Acest medicament a fost autorizat în „Condiții excepționale”. Aceasta înseamnă că din cauza rarității bolii nu a fost posibilă obținerea informațiilor complete privind acest medicament. Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui în fiecare an orice informații noi despre medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/> și pe site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România (<https://www.anm.ro/>). Există, de asemenea, link-uri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Precauții speciale la administrare

Evoltra 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă trebuie diluat înainte de administrare. Acesta trebuie filtrat prin intermediul unui filtru de seringă steril, cu dimensiunea porilor de 0,2 microni, apoi diluat cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru perfuzie intravenoasă, pentru a obține un volum total corespunzător exemplurilor date în tabelul de mai jos. Cu toate acestea, volumul de diluție final poate varia în funcție de starea clinică a pacientului și de decizia medicului. (În cazul în care utilizarea unui filtru de seringă de 0,2 microni nu este fezabilă, concentratul trebuie pre-filtrat cu ajutorul unui filtru cu dimensiunea porilor de 5 microni, diluat și apoi administrat prin intermediul unei linii de perfuzie având un filtru încorporat cu dimensiunea porilor de 0,22 microni.)

| Schemă de diluție sugerată pe baza dozei recomandate de clofarabină de 52 mg/m² și zi | | |
|--|-------------------------|--------------------------------|
| Suprafața corporală (m²) | Concentrat (ml)* | Volum total al soluției |
| ≤ 1,44 | ≤ 74,9 | 100 ml |
| 1,45 până la 2,40 | 75,4 până la 124,8 | 150 ml |
| 2,41 până la 2,50 | 125,3 până la 130,0 | 200 ml |
| *Fiecare ml concentrat conține 1 mg clofarabină. Fiecare flacon de 20 ml conține clofarabină 20 mg. Prin urmare, pentru pacienții cu suprafața corporală ≤ 0,38 m ² , va fi necesară numai o parte din conținutul unui singur flacon pentru a obține doza zilnică recomandată de clofarabină. În schimb, pentru pacienții cu suprafața corporală > 0,38 m ² , va fi necesar conținutul a 1 până la 7 flacoane pentru a obține doza zilnică recomandată de clofarabină. | | |

După diluarea concentratului, soluția trebuie să fie limpede, incoloră. Trebuie inspectată vizual înainte de administrare, pentru detectarea conținutului de particule și a modificărilor de culoare.

După diluare, concentratul este stabil chimic și fizic timp de 3 zile la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, precum și la temperatura camerei (până la 25°C). Din punct de vedere microbiologic, trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, durata și condițiile de depozitare pentru flaconul deschis înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 de ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția situației în care diluarea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate. A nu se congela.

Instrucțiuni de manipulare

Trebuie respectate procedurile referitoare la manipularea medicamentelor antineoplazice. Medicamentele citotoxice trebuie manipulate cu precauție.

În cazul manipulării Evoltra, se recomandă utilizarea de mănuși și îmbrăcăminte de protecție de unică folosință. Dacă medicamentul intră în contact cu ochii, pielea sau membranele mucoase, clătiți imediat cu apă din abundență.

Femeile gravide nu trebuie să manipuleze Evoltra.

Eliminare

Evoltra este destinat unei singure utilizări. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.