

UPUTSTVO ZA LEK

Evoltra[®], 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju
klofarabin

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Vi u tome možete da pomognete prijavljivanjem bilo koje neželjene reakcije koja se kod Vas javi. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija, pogledajte informacije na kraju odeljka 4.

Pažljivo pročitajte ovo uputstvo, pre nego što počnete da uzimate ovaj lek, jer ono sadrži informacije koje su važne za Vas.

- Uputstvo sačuvajte. Može biti potrebno da ga ponovo pročitate.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom lekaru ili farmaceutu.
- Ovaj lek propisan je samo Vama i ne smete ga davati drugima. Može da im škodi, čak i kada imaju iste znake bolesti kao i Vi.
- Ukoliko Vam se javi bilo koje neželjeno dejstvo, obratite se Vašem lekaru ili farmaceutu.
- Ovo uključuje i bilo koje neželjeno dejstvo koje nije navedeno u ovom uputstvu. Vidite odeljak 4.

U ovom uputstvu pročit ćete:

1. Šta je lek Evoltra i čemu je namenjen
2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Evoltra
3. Kako se uzima lek Evoltra
4. Moguća neželjena dejstva
5. Kako čuvati lek Evoltra
6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

1. Šta je lek Evoltra i čemu je namenjen

Lek Evoltra sadrži aktivnu supstancu klofarabin. Klofarabin pripada grupi lekova koji se zovu citotoksični lekovi. Deluje tako što onemogućava rast abnormalnih belih krvnih zrnaca i na kraju ih ubija. Najbolje deluje protiv ćelija koje se brzo umnožavaju - kakve su ćelije raka.

Lek Evoltra se koristi za lečenje dece (uzrasta ≥ 1 godine), adolescenata i mladih odraslih ljudi, do 21 godine starosti, sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL), kada prethodne terapije nisu bile uspešne ili su prestale da deluju. Akutna limfoblastna leukemija je izazvana abnormalnim rastom određenih vrsta belih krvnih zrnaca.

2. Šta treba da znate pre nego što uzmete lek Evoltra

Lek Evoltra ne smete uzimati:

- **ukoliko ste alergični (preosetljivi)** na klofarabin ili bilo koji drugi sastojak ovog leka (naveden u delu 6.);
- **ako dojite** (pročitajte odeljak "Trudnoća i dojenje" u nastavku);
- **ako imate težak poremećaj rada bubrega ili probleme sa jetrom.**

Obavestite svog lekara ako se bilo šta od ovoga odnosi na Vas. Ako ste roditelj deteta koje je lečeno lekom Evoltra, recite lekaru **ako se nešto od navedenog odnosi na Vaše dete.**

Upozorenja i mere opreza

- Razgovarajte sa svojim lekarom ili farmaceutom ili medicinskom sestrom pre nego što uzmete lek Evoltra:
- **ako ste doživeli tešku reakciju** posle prethodne terapije ovim lekom;
- **ako imate oboljenje bubrega**, ili ste ga nekada imali;
- **ako imate oboljenje jetre**, ili ste ga nekada imali;
- **ako imate oboljenje srca**, ili ste ga nekada imali;

Obavestite svog lekara ili staratelja odmah ako primetite bilo šta od navedenog, jer ćete možda morati da prekinete terapiju:

- ako dobijete simptome groznice ili visoku temperaturu - jer lek klofarabin smanjuje broj krvnih zrnaca u koštanoj srži, možda ćete biti podložniji infekcijama;
- ako imate otežano disanje, ubrzano disanje, ili kratak dah;
- ako osećate promenu u brzini rada srca;
- ako patite od vrtoglavice (ošamućenosti) ili nesvestice - to može biti simptom niskog krvnog pritiska;
- ako osećate mučninu ili imate proliv;
- ako je Vaš urin tamniji nego obično - važno je da pijete dosta vode da bi se izbegla dehidracija (gubitak tečnosti),
- ako dobijete osip s plikovima ili ranice u ustima,
- ako izgubite apetit, imate mučninu povraćate, imate proliv, tamno prebojenu mokraću i stolice svetle boje, bol u stomaku, žuticu (koža i beonjače su vam požuteli) ili ako se generalno loše osećate, to mogu biti simptomi zapaljenja jetre (hepatitisa) ili oštećenja funkcije jetre (slabosti jetre),
- ako izmokrite malo ili nimalo mokraću, ili osetite omamljenost, mučninu, povraćanje, nedostatak vazduha, gubitak apetita i/ili slabost (ovo mogu biti znaci akutne slabosti bubrega/ slabost bubrega).

Ako ste roditelj deteta koje se leči lekom Evoltra, **recite lekaru ako se bilo šta od navedenog odnosi na Vaše dete.**

Tokom terapije lekom Evoltra, Vaš lekar će sprovoditi redovne testove krvi i druge testove kako bi pratio stanje Vašeg zdravlja. Zbog načina na koji ovaj lek deluje, on može uticati na Vašu krv i druge organe.

Razgovarajte sa Vašim lekarom o kontracepciji. Mladi muškarci i žene moraju da koriste efikasnu kontracepciju tokom i posle terapije. Pogledajte odeljak "Trudnoća i dojenje" u nastavku teksta. Lek Evoltra može da ošteti i muške i ženske polne organe. Pitajte Vašeg lekara šta možete da učinite da se zaštitite i kako da planirate porodicu.

Drugi lekovi i Evoltra

Recite svom lekaru ako uzimate ili ste nedavno uzimali:

- lekove za srčana oboljenja;
- bilo lek koji deluje na krvni pritisak;
- lekove koji utiču na jetru ili bubrege;
- bilo koje druge lekove, uključujući i lekove dobijene bez recepta.

Trudnoća i dojenje

Klofarabin se ne sme koristiti tokom trudnoće, osim ako je to neophodno.

Žene koje mogu da zatrudne: morate koristiti efikasnu kontracepciju za vreme terapije lekom klofarabin. Klofarabin može izazvati oštećenje nerođenog deteta kada ga koriste trudnice. Ako ste trudni ili ste ostali u drugom stanju tokom lečenja lekom klofarabin, **odmah potražite savet Vašeg lekara.**

Muškarci takođe moraju da koriste efikasnu kontracepciju, dok oni ili njihova partnerka uzimaju lek.

Ako dojite, morate prekinuti dojenje pre započinjanja terapije lekom klofarabin, ne smete dojiti za vreme trajanja terapije i 3 meseca nakon završetka lečenja.

Upravljanje vozilima i rukovanje mašinama

Nemojte upravljati vozilima ili koristiti bilo kakav alat ili mašine ako osetite vrtoglavicu, ošamućenost ili nesvesticu.

Lek Evoltra sadrži so

Jedna bočica sadrži 180 mg soli (natrijum-hlorid), što odgovara količini od 3,08 mmol (ili 70,77 mg) natrijuma. Savetuje se poseban oprez prilikom upotrebe kod pacijenata koji su na dijeti u kojoj se kontroliše unos natrijuma.

3. Kako se uzima lek Evoltra

Lečenje lekom Evoltra je propisano od strane lekara specijaliste koji ima iskustva u lečenju leukemije.

Vaš lekar će odrediti dozu koja Vam odgovara u zavisnosti od Vaše visine, telesne mase i zdravstvenog stanja. Pre početka lečenja lekom Evoltra, lek mora da se razblaži u rastvoru natrijum-hlorida (so i voda). Obavestite svog lekara ako ste na dijeti sa kontrolisanim unosom soli jer bi to moglo da utiče na način davanja leka.

Vaš lekar će Vam dati lek Evoltra jednom dnevno, tokom 5 dana. Lek će Vam dati kao infuziju kroz dugu tanku cev koja ulazi u venu (*drip*), ili u mali uređaj koji je već ugrađen ispod kože (kateter „*port-a-cath*“) ako Vi (ili Vaše dete) imate takav uređaj. Infuzija će trajati preko 2 sata. Ako Vi (ili vaše dete) imate manje od 20 kg, trajanje infuzije može biti duže.

Vaš lekar će pratiti Vaše stanje i može da promeni dozu u zavisnosti od Vašeg odgovora na terapiju. Važno je da pijete dosta vode da biste izbegli dehidraciju.

Ako ste uzeli više leka Evoltra nego što treba

Ako mislite da ste možda dobili previše leka, odmah obavestite svog lekara.

Ako ste zaboravili da uzmete lek Evoltra

Vaš lekar će Vam reći kada treba da dobijete ovaj lek. Ako mislite da ste propustili dozu, odmah obavestite svog lekara.

Ako imate bilo kakvih pitanja u vezi sa upotrebom ovog leka, pitajte svog lekara.

4. Moguća neželjena dejstva

Kao i svi lekovi, i lek Evoltra može izazvati neželjena dejstva iako se ona neće javiti kod svakoga.

Veoma česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod više od 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- teskoba, glavobolja, groznica, umor;
- mučnina i povraćanje, proliv;
- naleti crvenila, svrab i zapaljenje kože, zapaljenje sluzokože, kao što su usta i druga mesta;
- možda ćete imati više infekcija nego normalno, jer lek Evoltra može da smanji broj određenih vrsta krvnih ćelija u Vašem organizmu;
- osip na koži koji može da svrbi, crvena, bolna koža koja se ljušti, uključujući dlanove i tabane, ili male crvenkaste ili ljubičaste mrlje ispod kože.

Česta neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 10 pacijenata koji uzimaju lek):

- infekcije krvi, zapaljenje pluća, herpes zoster, infekcije implanta, infekcije usta kao što su gljivična infekcija kandidom i afte;
- promene u hemijskom sastavu krvi, promene u belim krvnim ćelijama;
- alergijske reakcije;
- osećaj žeđi, tamnija mokraća ili izmokranje manje količine mokraće nego inače, smanjenje ili gubitak apetita, smanjenje telesne mase;
- uznemirenost, razdražljivost ili nemir;
- osećaj utrnulosti ili slabosti u rukama i nogama, utrnulost kože, pospanost, vrtoglavica, nevoljno drhtanje (tremor);
- problemi sa sluhom;
- nakupljanje vode oko srca, ubrzan rad srca;
- nizak krvni pritisak, otoci zbog pojava modrica;
- krvarenje iz malih krvnih sudova, ubrzano disanje, krvarenje iz nosa, otežano disanje, kratak dah, kašalj;
- povraćanje krvi, bol u stomaku, bol u zadnjici;
- krvarenje u glavi, želucu, crevima ili plućima, iz usta ili desni, ranice u ustima, zapaljenje sluzokože usta;
- žuta prebojenost kože i očiju (žutica), ili drugi poremećaji jetre;
- modrice, gubitak kose, promene u boji kože, pojačano znojenje, suva koža ili drugi problemi sa kožom;
- bol u zidu grudinog koša ili kostima, bol u vratu ili leđima, bol u mišićima, udovima, ili zglobovima;
- krv u mokraći;
- oslabljen rad organa, bol, povećana napetost mišića, zadržavanje vode i oticanje delova tela, uključujući i ruke i noge, promene mentalnog stanju, osećaj vrućine, hladnoće ili neobično osećanje;
- lek klofarabin može da utiče na vrednost pojedinih supstanci u krvi. Vaš lekar će sprovesti redovne analize krvi da proveri stanje Vašeg organizma.
- oštećenje jetre (slabost jetre);
- mala količina urina ili potpuni prestanak mokrenja, pospanost, mučnina, povraćanje, nedostatak vazduha, gubitak apetita i/ ili slabost (ovo su mogući znaci akutnog otkazivanja rada bubrega ili slabosti bubrega).

Povremena neželjena dejstva (mogu da se jave kod najviše 1 na 100 pacijenata koji uzimaju lek):

- zapaljenje jetre (hepatitis).

Razgovarajte sa Vašim lekarom ako ste zabrinuti zbog ovih neželjenih dejstava ili Vam nešto nije razumljivo.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Ukoliko Vam se ispolji bilo koja neželjena reakcija, potrebno je da o tome obavestite lekara ili farmaceuta. Ovo uključuje i svaku moguću neželjenu reakciju koja nije navedena u ovom uputstvu. Prijavljivanjem neželjenih reakcija možete da pomognete u proceni bezbednosti ovog leka. Sumnju na neželjene reakcije možete da prijavite Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

5. Kako čuvati lek Evoltra

Čuvati van domašaja i vidokruga dece.

Rok upotrebe

Ne smete koristiti lek Evolta posle isteka roka upotrebe naznačenog na nalepnici bočice i na kutiji nakon "Važi do:". Datum isteka roka upotrebe se odnosi na poslednji dan navedenog meseca.

Čuvanje

Ne zamrzavati.

Nakon pripreme za primenu i rastvaranja lek Evoltra treba primeniti odmah ili unutar 24 časa ako se čuva u frižideru (na temperaturi od 2°C do 8°C).

Neupotrebljivi lekovi se predaju apoteci u kojoj je istaknuto obaveštenje da se u toj apoteci prikupljaju neupotrebljivi lekovi od građana. Neupotrebljivi lekovi se ne smeju bacati u kanalizaciju ili zajedno sa komunalnim otpadom. Ove mere će pomoći u zaštiti životne sredine.

6. Sadržaj pakovanja i ostale informacije

Šta sadrži lek Evoltra

- Aktivna supstanca: klofarabin.
- Jedan mL koncentrata rastvora za infuziju sadrži 1 mg klofarabina.
- Pomoćne supstance: natrijum-hlorid; voda za injekcije.

Kako izgleda lek Evoltra i sadržaj pakovanja

Lek Evoltra je koncentrat za rastvor za infuziju.

Bistar, praktično bezbojan rastvor, bez prisustva stranih čestica, pH 4,5-7,5, osmolalitet od 270 do 310 mOsm/L.

Unutrašnje pakovanje je bočica od stakla (tip I) zatvorena (20 mm) gumenim bromobutil čepom, aluminijskim prstenom i (20 mm) *flip-off* polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sadrži 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Nosilac dozvole i proizvođač

Nosilac dozvole:

SANOFI-AVENTIS D.O.O. BEOGRAD
Španskih boraca 3/VI, Novi Beograd - Beograd

Proizvođači:

GENZYME LIMITED.
37 Hollands Road, Haverhill,

Velika Britanija
PHARMACHEMIE B.V
Swensweg 5, Haarlem
Holandija

Napomena:

Štampano Uputstvo za lek u konkretnom pakovanju leka mora jasno da označi onog proizvođača koji je odgovoran za puštanje u promet upravo te serije leka o kojoj se radi, tj. da navede samo tog proizvođača, a ostale da izostavi.

Ovo uputstvo je poslednji put odobreno

Jun, 2019.

Režim izdavanja leka:

Lek se može upotrebljavati samo u stacionarnoj zdravstvenoj ustanovi.

Broj i datum dozvole:

515-01-02578-18-001 od 06.06.2019.

SLEDEĆE INFORMACIJE SU NAMENJENE ISKLJUČIVO ZDRAVSTVENIM STRUČNJACIMA

Terapijske indikacije

Lečenje akutne limfoblastne leukemije (ALL) kod pedijatrijskih pacijenata koji imaju relaps bolesti ili je ona refraktorna posle primanja najmanje dva prethodna ciklusa terapije i gde ne postoji druga terapijska opcija koja bi mogla da dovede do trajnog poboljšanja. Bezbednost i efikasnost su ispitivani u studijama na pacijenatima koji su u trenutku postavljanja inicijalne dijagnoze imali ≤ 21 godinu (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Doziranje i način primene

Terapija mora biti sprovedena pod nadzorom lekara koji ima iskustva u lečenju pacijenata sa akutnim leukemijama.

Doziranje

Odrasli pacijenti (uključujući i starije pacijente)

Trenutno nema dovoljno podataka da bi se utvrdila bezbednost i efikasnost klofarabina kod odraslih pacijenata (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka).

Pedijatrijska populacija

Deca i adolescenti (uzrasta ≥ 1 godine)

Preporučena doza intravenske infuzije je 52 mg/m^2 telesne površine tokom 2 sata dnevno, 5 uzastopnih dana. Površina tela mora biti izračunata uzimajući u obzir stvarnu telesnu visinu i masu pacijenta pre početka svakog ciklusa. Terapijske cikluse treba ponoviti svake 2 do 6 nedelja (od prvog dana prethodnog ciklusa) nakon uspostavljanja normalne haematopoeze (tj. $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{L}$) i povratka normalne funkcije organa. Smanjenje doze za 25% može biti opravdano kod pacijenata kod kojih je zabeležena značajna toksičnost (videti dole). Trenutno je ograničeno iskustvo kod pacijenata koji su primili više od 3 terapijska ciklusa (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Većina pacijenata koji reaguju na klofarabin postigne odgovor nakon 1 ili 2 terapijska ciklusa (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka). Ipak, potencijalnu korist i rizike povezane sa nastavkom terapije kod pacijenata kod kojih nije postignuto hematološko i/ili kliničko poboljšanje posle 2

terapijska ciklusa, treba da proceni lekar (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Deca (telesna masa <20 kg):

Potrebno je razmotriti da kod ove dece vreme trajanja infuzije bude duže od 2 sata kako bi se smanjili simptomi anksioznosti i iritabilnosti i izbeglo izlaganje visokim koncentracijama klofarabina (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Deca (uzrasta <1 godine):

Nema podataka o farmakokinetici, bezbednosti ili efikasnosti primene klofarabina kod odojčadi. Zbog toga, bezbedna i efikasna doza kod pacijenata mlađih od godinu dana još nije utvrđena.

Smanjenje doze kod pacijenata kod kojih je zabeležena hematološka toksičnost:

Ako se ANC (apsolutni broj neutrofila) ne normalizuje za 6 nedelja od početka terapijskog ciklusa, treba da bude urađen aspirat/biopsija koštane srži, da se utvrdi moguća refraktorna bolest. Ako perzistentna leukemija nije utvrđena, preporučuje se da se doza u sledećem terapijskom ciklusu smanji za 25% od prethodne doze, posle normalizacije ANC do $\geq 0,75 \times 10^9/L$. Ukoliko pacijenti imaju ANC $<0,5 \times 10^9/L$ više od 4 nedelje od početka poslednjeg terapijskog ciklusa, preporučuje se da se doza u sledećem terapijskom ciklusu smanji za 25%.

Smanjenje doze kod pacijenata kod kojih je zabeležena ne-hematološka toksičnost:

Infekcije

Ako se kod pacijenta razvije klinički značajna infekcija, terapija klofarabinom može biti prekinuta dok se infekcija klinički sanira. U tom trenutku, lečenje može da bude ponovo započeto punom dozom.

U slučaju druge, klinički značajne infekcije, terapija klofarabinom može biti prekinuta dok se infekcija klinički ne sanira i može se ponovo početi dozom smanjenom za 25%.

Neinfektivni događaji

Ako pacijent iskusi jednu ili više teških toksičnih epizoda (gradus 3 toksičnost prema zajedničkim kriterijumima toksičnosti (engl. *Common Toxicity Criteria*, CTC) Američkog Nacionalnog Instituta za rak (engl. *US National Cancer Institute*, US NCI), izuzev mučnine i povraćanja, lečenje treba odložiti dok se toksičnost ne povuče na osnovne parametre ili do tog stepena da potencijalna korist nastavka terapije klofarabinom nadmašuje rizik ovakvog nastavka lečenja. Preporučena doza, u tom slučaju treba da bude smanjena za 25% od početne doze.

Ukoliko se kod pacijenta zabeleži teška toksičnost drugi put, terapija klofarabinom treba da bude odložena do povlačenja toksičnosti na osnovne parametre ili do tog stepena da potencijalna korist nastavka terapije klofarabinom nadmašuje rizik ovakvog nastavka lečenja. Preporučena doza, u tom slučaju, treba da bude smanjena za još 25% od prethodno smanjene doze.

Ako se kod pacijenta zabeleži teška toksičnost treći put, ili ne dođe do oporavka u roku od 14 dana (videti gore za izuzetke), ili se zabeleži životno ugrožavajuća toksičnost (US NCI CTC gradus 4 toksičnosti) treba prekinuti terapiju klofarabinom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Ograničeni dostupni podaci ukazuju da klofarabin može da se akumulira kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka* i Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka). Klofarabin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak *Kontraindikacije*) i treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pacijenti sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30 - <60 mL/min), zahtevaju smanjenje doze za 50% (videti odeljak Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Oštećenje funkcije jetre

Ne postoji iskustvo primene klofarabina kod pacijenata sa oštećenjem jetre (bilirubina u serumu > 1,5 puta od gornje granice normale i AST i ALT > 5 puta od gornje granice normale) i jetra je potencijalni ciljani organ za toksičnost. Zato je klofarabin kontraindikovan kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak *Kontraindikacije*) i treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Način primene

Preporučena doza treba da se primeni intravenskom infuzijom, iako je tokom kliničkih studija primenjivana preko centralnog venskog katetera. Lek Evoltra se ne sme mešati sa drugim lekovima ili primenjivati koristeći istu vensku liniju za druge lekove (videti odeljak *Inkompatibilnost*). Za uputstva za razblaživanje leka pre primene, videti odeljak *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*

Kontraindikacije

Preosetljivost na klofarabin ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku *Lista pomoćnih supstanci*.

Upotreba kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom ili teškim oštećenjem funkcije jetre.

Dojenje (videti odeljak *Plodnost, trudnoća i dojenje*).

Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Lek Evoltra je snažan antineoplastik sa potencijalno značajnim hematološkim i nehematološkim neželjenim reakcijama (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Sledeće parametre treba pažljivo pratiti kod pacijenata koji su na terapiji klofarabinom:

- Kompletnu krvnu sliku i broj trombocita treba pratiti u redovnim intervalima, češće kod pacijenata kod kojih se razvija citopenija.
- Funkciju bubrega i jetre pre, u toku aktivne terapije i posle terapije. Terapiju klofarabinom treba odmah prekinuti ako se zabeleži značajan porast vrednosti kreatinina, enzima jetre i/ ili bilirubina.
- Potrebno je pratiti respiratorni status, krvni pritisak, balans tečnosti i telesnu masu tokom i neposredno 5 dana od započinjanja terapije klofarabinom.

Poremećaji krvi i limfnog sistema

Supresija koštane srži je očekivana ali je obično reverzibilna i izgleda da je dozno zavisna. Teška supresija koštane srži, uključujući neutropeniju, anemiju i trombocitopeniju zabeležena je kod pacijenata lečenih klofarabinom. Prijavljena su krvarenja, uključujući cerebralno, gastrointestinalno i plućno krvarenje, koja mogu dovesti do fatalnog ishoda. Većina slučajeva bila je povezana sa trombocitopenijom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Pored toga, na početku lečenja, kod većine pacijenata u kliničkim ispitivanjima je zabeležen hematološki poremećaj kao manifestacija leukemije. Zbog prethodno postojećeg stanja sa oslabljenim imunitetom kod ovih pacijenata i produžene neutropaenije koja je posledica terapije klofarabinom, pacijenti su sa povećanim rizikom za nastanak teških oportunističkih infekcija, uključujući tešku sepsu, sa potencijalno *fatalnim ishodom*. Kod pacijenata treba pratiti znake i simptome infekcije i lečiti ih odmah.

Pojava enterokolitisa, uključujući neutropenijski kolitis, tiflitis i kolitis izazavan bakterijom *Clostridium difficile*, zabeleženi su tokom terapije lekom klofarabin. Ovo se javlja češće tokom prvih 30 dana terapije, kao i kod kombinovane hemoterapije. Enterokolitis može da dovede do komplikacija sa nekrozom, perforacijom ili sepsom i može biti povezan sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Kod pacijenata je potrebno pratiti znake i simptome enterokolitisa.

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Prijavljeni su *Stevens-Johnsonov* sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), uključujući i smrtno slučajevne (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Terapija klofarabinom se mora prekinuti kod ekfolijativnog ili buloznog osipa ili ako se sumnja na SJS ili TEN.

Benigne i maligne neoplazme (uključujući ciste i polipe) i poremećaji imunskog sistema.

Primena leka klofarabin je dovela do brzog smanjenja leukemijskih ćelija na periferiji. Pacijente na terapiji lekom klofarabin treba evaluirati i pratiti znake i simptome sindroma lize ćelija tumora i oslobađanja citokina (npr. tahipnea, tahikardija, hipotenzija, plućni edem) iz kojeg bi mogao nastati Sindrom Sistemskog Inflamatornog Odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrom*, SIRS), sindrom curenja kapilara i/ili disfunkcije organa (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

- Profilaktičku primenu alopurinola treba razmotriti ako se očekuje hiperurikemija (liza tumora).
- Pacijenti treba da dobiju dovoljne količine intravenske tečnosti tokom 5 dana primene klofarabina, da bi se smanjili efekti lize tumora i drugih događaja.
- Profilaktička primena steroida (npr. 100 mg/m² hidrokortizona od 1. do 3. dana) može biti od koristi u prevenciji nastanka znakova ili simptoma SIRS-a ili kapilarnog curenja.

Terapiju lekom klofarabin treba odmah prekinuti ako se kod pacijenata zabeleže rani znaci ili simptomi SIRS, kapilarnog curenja ili znatne disfunkcije organa i treba započeti odgovarajuću potpurnu terapiju. Pored toga, terapiju klofarabinom treba prekinuti ako se kod pacijenata zabeleži hipotenzija iz bilo kog razloga tokom 5 dana primene leka. Dalja terapija lekom klofarabin u manjim dozama, može se uzeti u obzir kada se pacijenti stabilizuju i funkcija organa vrati na početni nivo.

Većina pacijenata koji reaguju na terapiju lekom klofarabin postigne odgovor posle jednog ili dva terapijska ciklusa (videti odeljak *Farmakodinamski podaci* u Sažetku karakteristika leka). Ipak, potencijalna korist i rizici u vezi sa nastavkom terapije kod pacijenata koji ne pokazuju hematološko i/ili kliničko poboljšanje posle 2 terapijska ciklusa treba da proceni ordinirajući lekar.

Srčani poremećaji

Pacijenti sa srčanim oboljenjima i oni koji uzimaju lekove za koje se zna da utiču na krvni pritisak ili srčanu funkciju treba pažljivo pratiti tokom terapije klofarabinom (videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Neželjena dejstva*).

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema.

Ne postoji iskustvo iz kliničkih studija kod pedijatrijskih pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom (definisano u kliničkim studijama, kao vrednost kreatinina u serumu ≥ 2 puta veće od gornje normalne granice, za uzrast) i klofarabin se predominantno izlučuje preko bubrega. Farmakokinetički podaci ukazuju da se klofarabin akumulira kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina (videti odeljak *Farmakokinetički podaci* u Sažetku karakteristika leka). Zato, klofarabin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak *Doziranje i način primene* za prilagođavanje doze). Bezbednosni profil klofarabina nije utvrđen kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega ili pacijenata koji su na supstitucionoj terapiji zbog odstranjenog burega (videti odeljak *Kontraindikacije*). Istovremenu primenu lekova koji su u povezani sa toksičnošću bubrega i onih lekova koji se eliminišu tubularnom ekskrecijom, kao što su NSAIL, amfotericin B, metotreksat, aminoazidi, organoplatini, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir i valganciklovir, treba izbegavati posebno tokom prvih 5 dana primene klofarabina; prednost treba dati onim lekovima za koje se ne zna da su nefrotoksični (videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Neželjena dejstva*). Insuficijencija bubrega i akutna bubrežna insuficijencija su posmatrane kao posledica infekcija, sepse i sindroma lize tumora (videti odeljak *Neželjena dejstva*). Pacijente treba pratiti zbog bubrežne toksičnosti i ako je potrebno prekinuti terapiju klofarabinom.

Kada se klofarabin koristi istovremeno sa drugim lekovima primećena je povećana učestalost i težina neželjenih dejstava, posebno infekcija, mijelosupresije (neutropenija) i hepatotoksičnosti. Zbog toga, pacijente treba strogo pratiti kada se klofarabin koristi u kombinovanoj terapiji.

Pacijenti koji primaju klofarabin mogu da imaju povraćanje i proliv, zato treba da budu obavešteni o odgovarajućim merama kako bi se izbegla dehidracija. Pacijente bi trebalo uputiti da traže pomoć lekara ukoliko osete simptome kao što je vrtoglavica, nesvestica, ili smanjeno izlučivanje urina. Profilaktički bi trebalo razmotriti primenu antiemetika.

Poremećaji jetre i bilijarnog sistema

Nema iskustva kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (bilirubin u serumu > 1,5 puta veće od gornje granice normale, plus AST i ALT > 5 puta veće od granice gornje normale), a jetra je potencijalno ciljani organ za razvoj toksičnosti. Zato, klofarabin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem funkcije jetre (videti odeljke *Doziranje i način primene* i *Kontraindikacije*). Istovremena primena lekova za koje se zna da su hepatotoksični treba da se izbegava, kad god je to moguće (videti odeljke *Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija* i *Neželjena dejstva*).

Ako se kod pacijenta javi hematološka toksičnost u vidu neutropenije 4. stepena (srednji broj neutrofila <0,5 x 10⁹ /L) u trajanju ≥ 4 nedelje, onda dozu treba smanjiti za 25% u sledećem terapijskom ciklusu.

Kod svakog pacijenta kod kojeg se javi teška nehematološka toksičnost (US NCI CTC gradus 3 toksičnost) treći put, teška toksičnost kada se pacijent ne oporavlja u roku od 14 dana (osim mučnine/povraćanja), ili je životno ugrožen, ili se javi nezarazna nehematološka toksičnost (US NCI CTC gradus 4 toksičnost), treba prekinuti terapiju lekom klofarabin (videti odeljak *Doziranje i način primene*).

Pacijenti koji su prethodno imali transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (engl. *hematopoietic stem cell transplant*, HSCT) mogu biti u većem riziku za hepatotoksičnost, koja može da ukaže na venookluzivnu bolest (engl. *veno-occlusive disease*, VOD), posle terapije klofarabinom (40 mg/m²) kada se koristi u kombinaciji sa etopozidom (100 mg/m²) i ciklofosfamidom (440 mg/m²). U postmarketinškom praćenju leka, nakon terapije klofarabinom zabeležena su ozbiljna hepatotoksična neželjena dejstva - venookluzivna bolest (engl. *veno-occlusive disease*, VOD) kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata koja je povezana sa smrtnim ishodom. Prijavljivani su slučajevi hepatitisa i hepatičke insuficijencije, uključujući fatalne ishode, kod pacijenata na terapiji klofarabinom (videti odeljak *Neželjena dejstva*).

Većina pacijenata primila je predterapiju koja je uključivala busulfan, melfalan i/ili kombinaciju ciklofosfamida i zračenja celog tela. Teški hepatotoksični događaji su prijavljivani u kombinovanom kliničkom ispitivanju klofarabina faze I/II, kod pedijatrijskih pacijenata sa relapsom ili refraktornom akutnom leukemijom.

Trenutno su ograničeni podaci o bezbednosti i efikasnosti primene klofarabina u više od 3 terapijska ciklusa.

Svaka bočica leka Evoltra sadrži 180 mg natrijum-hlorida. Ovo je ekvivalentno 3,08 mmol (ili 70,77 mg) natrijuma i treba uzeti u obzir kod pacijenata na dijeti sa kontrolisanim unosom natrijuma.

Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Nisu sprovedena ispitivanja interakcija. Međutim, ne postoje poznate klinički značajne interakcije sa drugim lekovima ili laboratorijskim testovima.

Klofarabin se ne metaboliše značajnije enzimskim sistemom citohroma P450 (CYP). Zato je malo verovatno da će doći do interakcije sa aktivnim supstancama koje inhibiraju ili indukuju enzime citohrom P450. Osim toga, malo je verovatno da klofarabin inhibira bilo koji od 5 glavnih humanih CYP izoformi (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A4) ili da indukuje 2 od ovih izoformi (1A2 i 3A4) pri koncentracijama u plazmi koje se postižu primenom intravenske infuzije od 52 mg/m²/dan. Kao rezultat toga, ne očekuje se da će uticati na metabolizam aktivnih supstanci koje su poznati supstrati za ove enzime.

Klofarabin se uglavnom izlučuje preko bubrega. Dakle, istovremenu primenu lekova koji su povezani sa bubrežnom toksičnošću i onih koji se eliminišu tubularnom sekrecijom, kao što su NSAID, amfotericin B, metotreksat, aminozidi, organoplatini, foskarnet, pentamidin, ciklosporin, takrolimus, aciklovir i valganciklovir, treba izbegavati, naročito tokom petodnevne primene leka klofarabin (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*, *Neželjena dejstva* i Farmakokinetički podaci u Sažetku karakteristika leka).

Jetra je podložna razvoju toksičnosti. Dakle, istovremenu upotrebu lekova povezanih sa hepatotoksičnošću treba izbegavati kad god je to moguće (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva*).

Pacijente koji uzimaju lekove za koje je utvrđeno da utiču na krvni pritisak ili srčanu funkciju, treba pažljivo pratiti tokom primene leka klofarabin (videti odeljke *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka i Neželjena dejstva*).

Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija kod muškaraca i žena

Žene u reproduktivnom periodu i seksualno aktivni muškarci moraju da koriste efikasne metode kontracepcije tokom lečenja.

Trudnoća

Nema podataka o upotrebi leka klofarabin kod trudnica. Ispitivanja na životinjama su pokazale reproduktivnu toksičnost, uključujući teratogeno dejstvo (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Klofarabin može izazvati ozbiljne defekte ploda ako se primenjuje tokom trudnoće. Zato, lek Evoltra ne treba koristiti tokom trudnoće, a posebno ne u prvom trimestru, osim ako se jasno utvrdi da je primena leka neophodna (tj. samo ako potencijalna korist za majku prevazilazi rizik za plod). Ako pacijentkinja ostane u drugom stanju tokom lečenja lekom klofarabin, treba je upozoriti na moguću opasnost za plod.

Dojenje

Nije poznato da li se klofarabin ili njegovi metaboliti izlučuju humanim mlekom. Izlučivanje klofarabina mlekom nije ispitivano kod životinja. Međutim, zbog potencijala za nastanak ozbiljnih neželjenih dejstava kod odojčadi, dojenje treba prekinuti pre, tokom i posle terapije lekom Evoltra (videti odeljak *Kontraindikacije*).

Plodnost

Dozno zavisna toksičnost na muške reproduktivne organe zabeležena je kod miševa, pacova i pasa, takođe su zabeleženi i toksični efekti na ženske reproduktivne organe kod miševa (videti odeljak *Pretklinički podaci o bezbednosti leka* u Sažetku karakteristika leka). Obzirom da uticaj terapije lekom klofarabina na humani fertilitet nije utvrđena, potrebno je upozoriti pacijente na moguće posledice prilikom planiranja potomstva.

Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Nisu vršena ispitivanja uticaja klofarabina na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama. Međutim, pacijente treba upozoriti da ukoliko se tokom lečenja pojave neželjena dejstva kao što su vrtoglavica, ošamućenost ili nesvestica, da u tom slučaju ne upravljaju vozilom i ne rukuju mašinama.

Neželjena dejstva

Sažetak bezbednosnog profila

Kod skoro svih pacijenata (98%), zabeležena je najmanje jedna neželjena reakcija za koju je glavni istraživač smatrao da je povezana sa primenom leka klofarabin. Najčešće su prijavljeni mučnina (61% pacijenata), povraćanje (59%), febrilna neutropenija (35%), glavobolja (24%), osip (21%), dijareja (20%), svrab (20%), pireksija (19%), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (15%), malaksalost (14%), anksioznost (12%), inflamacija mukoze (11%), naleti crvenila (11%). Kod šezdeset osam pacijenata (59%), zabeleženo je bar jedno ozbiljno neželjeno dejstvo povezano sa primenom leka klofarabin. Jedan pacijent je napustio studiju zbog hiperbilirubinemije 4. stepena povezano sa lekom klofarabin nakon primene doze od 52 mg/m²/dan. Zabeležena su tri fatalna ishoda kod pacijenata, za koje je glavni istraživač smatrao da su povezani sa primenom leka klofarabin: jedan pacijent je preminuo od respiratornog distresa, hepatocelularnog oštećenja i sindroma curenja kapilara, drugi pacijent od VRE (vankomicin rezistentne enterokokusne sepse) i disfunkcije više organa, treći pacijent od septičkog šoka i disfunkcije više organa.

Tabelarni prikaz neželjenih dejstava

Informacije o neželjenim dejstvima su zabeležene na osnovu podataka iz kliničkih ispitivanja, u kojima je 115 pacijenata (starijih od jedne, a mlađih od 21 godine) sa ALL ili sa Akutnom Mijeloidnom Leukemijom (AML) primilo najmanje jednu preporučenu dozu leka klofarabin 52 mg/m² dnevno, tokom 5 dana.

Neželjena dejstva u tabeli su navedena po organskim sistemima i učestalosti, kao: veoma česta $\geq 1/10$; česta $\geq 1/100$ do $< 1/10$; povremena $\geq 1/1000$ do $< 1/100$; retka $\geq 1/10000$ do $< 1/1000$; veoma retka $< 1/10000$.

Neželjena dejstva prijavljena tokom postmarketinškog perioda su takođe uključena u tabelu pod frekvencijom Nepoznata učestalost (ne može se proceniti na osnovu dostupnih podataka). U okviru svake frekvencije, neželjena dejstva su navedena prema opadajućoj ozbiljnosti.

Kod pacijenata sa uznapredovalom ALL ili AML mogu postojati takva medicinska stanja kod kojih se uzročno posledična povezanost neželjenih dejstava teško mogu utvrditi, zbog različitih simptoma vezanih za osnovnu bolest, progresiju bolesti i istovremenu primenu brojnih lekova.

Neželjena dejstva za koje se smatra da su povezana sa primenom klofarabina, frekvencije $\geq 1/1000$ (npr. kod više od 1/115 pacijenata), zabeležene u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom periodu	
Infekcije i infestacije	<i>Često:</i> septični šok*, sepsa, bakterijemija, pneumonija, herpes zoster, herpes simplex, oralna kandidijaza <i>Nepoznato:</i> kolitis izazvan <i>Clostridium difficile</i>
Neoplazme – benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	<i>Često:</i> sindrom lize tumora*
Poremećaj krvi i limfnog sistema	<i>Veoma često:</i> febrilna neutropenija <i>Često:</i> neutropenija
Poremećaji imunskog sistema	<i>Često:</i> preosetljivost
Poremećaji metabolizma i ishrane	<i>Često:</i> anoreksija, smanjenje apetita, dehidracija <i>Nepoznato:</i> hiponatremija
Psihijatrijski poremećaji	<i>Veoma često:</i> anksioznost <i>Često:</i> agitacija, nemir, promene mentalnog statusa
Poremećaj nervnog sistema	<i>Veoma često:</i> glavobolja <i>Često:</i> somnolencija, periferna neuropatija, parestezija, vrtoglavica, tremor
Poremećaji uha i labirinta	<i>Često:</i> hipoakuzija
Kardiološki poremećaji	<i>Često:</i> perikardni izliv*, tahikardija*
Vaskularni poremećaji	<i>Veoma često:</i> naleti crvenila* <i>Često:</i> hipotenzija*, sindrom curenja kapilara, hematoma
Respiratorni, torakalni i medijastinalni poremećaji	<i>Često:</i> respiratorni distress, epistaksa, dispneja, tahipneja, kašalj
Gastrointestinalni poremećaji	<i>Veoma često:</i> povraćanje, mučnina, dijareja <i>Često:</i> krvarenje iz desni i usta, hematemeza, abdominalni bol, stomatitis, bol u gornjem abdomenu, proktalgija, ulceracije usta <i>Nepoznate učestalosti:</i> pankreatitis, porast vrednostiamilaze i lipaze u serumu, enterokolitis, neutropenijski kolitis, cecitis
Hepatobilijarni poremećaji	<i>Često:</i> hiperbilirubinemija, žutica, veno-okluzivna bolest, povećanje vrednosti alanin (ALT)* i aspartat (AST)* aminotransferaza, hepatička insuficijencija <i>Povremeno:</i> hepatitis
Opšti poremećaji i promene na mestu primene	<i>Veoma često:</i> umor, pireksija, mukozalna inflamacija <i>Često:</i> insuficijencija više organa, sindrom sistemskog inflamatornog odgovora*, bol, drhtavica, iritabilnost, edem, periferni edem, osećaj vrućine, osećaj abnormalnosti
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	<i>Veoma često:</i> sindrom palmo-plantarne eritrodizestezijske, pruritus <i>Često:</i> makulopapularni osip, petehije, eritem, pruriginozni

	osip, ekfolijacija kože, generalizovani osip, alopecija, hiperpigmentacija kože, generalizovani eritem, eritematozni osip, suva koža, hiperhidroza <i>Nepoznato: Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)</i>
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	<i>Često:</i> bol u ekstremitetima, mialgija, bol u kostima, bol u zidu grudnog koša, artralgijska, bol u vratu i leđima
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	<i>Često:</i> hematurija*, bubrežna insuficijencija, akutna bubrežna insuficijencija
Ispitivanja	<i>Često:</i> smanjenje telesne mase
Povrede, trovanja i proceduralne komplikacije	<i>Često:</i> kontuzija
* = videti ispod	
** Sva neželjena dejstva koja su zabeležena dva puta (npr. 2 ili više slučajeva (1,7%) su prikazana u tabeli	

Opis odabranih neželjenih reakcija

Poremećaji krvi i limfnog sistema:

Najčešći hematološki laboratorijski poremećaji zabeleženi kod pacijenata lečenih klorarabinom su anemija (83,3%, 95/114); leukopenija (87,7%, 100/114), limfopenija (82,3%, 93/113), neutropenija (63,7%, 72/113) i trombocitopenija (80,7%, 92/114). Većina ovih događaja su bila ≥ 3 stepena.

Nakon puštanja leka u promet prijavljeni su slučajevi dugotrajnih citopenija (trombocitopenije, anemije, neutropenije i leukopenije) i insuficijencije koštane srži. Primećeni su događaji krvarenja pri trombocitopeniji. Prijavljena su krvarenja, uključujući cerebralno, gastrointestinalno i plućno krvarenje, koja mogu biti povezana sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Vaskularni poremećaji:

Šezdeset četiri pacijenta od 115 (55,7%) su doživela najmanje jedno vaskularno neželjeno dejstvo. Kod dvadeset tri, od 115 pacijenata koji su doživeli vaskularni poremećaj uzrokovan primenom klorarabina, najčešće su zabeleženi naleti crvenila (13 događaja, nisu bili ozbiljni) i hipotenzija (5 događaja; svi su bili ozbiljni, videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Međutim, većina ovih hipotenzivnih događaja je prijavljena kod pacijenata koji su imali teške, prateće infekcije.

Kardiološki poremećaji:

50% pacijenata je imalo najmanje jedan srčani neželjeni događaj. Za jedanaest događaja kod 115 pacijenata koji su doživeli kardiološko neželjeno dejstvo, smatra se da su uzrokovani primenom klorarabina, od kojih nijedno nije bilo ozbiljno, a najčešće je bila zabeležena tahikardija (35%) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*); kod 6,1% (7/115) pacijenta sa tahikardijom smatra se da je uzrok bila primena klorarabina. Većina kardioloških neželjenih događaja je prijavljena tokom prvog 2 terapijska ciklusa.

Perikardna efuzija i perikarditis su prijavljeni kao neželjeni događaj kod 9% (10/115) pacijenata. Tri od ova događaja su kasnije procenjena da su uzrokovana primenom klorarabina: perikardni izliv (2 događaja; 1 koji je bio ozbiljan) i perikarditis (1 događaj, nije bio ozbiljan). Posle ehokardiografske procene, kod većine pacijenata (8/10) se pokazalo da su perikardni izliv i perikarditis asimptomatski i malo ili nimalo klinički značajni. Međutim, perikardni izliv je bio klinički značajan kod 2 pacijenta i udružen sa hemodinamskim poremećajima.

Infekcije i infestacije:

48% pacijenata je imalo jednu ili više infekcija pre početka terapije klorarabinom. Kod ukupno 83% pacijenata posle lečenja klorarabinom, zabeležena je najmanje jedna infekcija, uključujući gljivične, virusne i bakterijske infekcije (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Za dvadeset jedan događaj (18,3%) smatra se da je uzrokovan primenom klorarabina, kao što je infekcija posle postavljanja katetera (1 događaj), sepsa (2 događaja) i septički šok (2 događaja; 1 fatalni ishod (videti gore)) se smatrao ozbiljnim.

Nakon puštanja leka u promet prijavljeni su slučajevi bakterijskih, gljivičnih i virusnih infekcija koje mogu imati smrtni ishod. Te infekcije mogu dovesti do septičkog šoka, respiratorne insuficijencije, insuficijencije bubrega i/ili insuficijencije više organa.

Poremećaji bubrega i urinarnog sistema:

Kod četrdeset jednog pacijenta od 115 (35,7%), je zabeleženo najmanje jedno bubrežno i urinarno neželjeno dejstvo. Najčešći oblik renalne toksičnosti kod pedijatrijskih pacijenata je bilo povećanje vrednosti kreatinina. Povećanje vrednosti kreatinina 3. ili 4. stepena je zabeleženo kod 8% pacijenata. Nefrotoksični lekovi, liza tumora, kao i liza tumora sa hiperurikemijom mogu doprineti renalnoj toksičnosti (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Hematurija je zabeležena kod 13% pacijenata. Za četiri bubrežna neželjena događaja kod 115 pacijenata je procenjeno da su uzrokovani primenom klofarabina, od kojih nijedan nije bio ozbiljan; hematurija (3 događaja) i akutna bubrežna insuficijencija (1 događaj) (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Hepatobilijarni poremećaji:

Jetra je potencijalni cilj organ za toksičnost nakon primene klofarabina, i kod 25,2% pacijenata zabeležen je najmanje jedan hepatobilijarni neželjeni događaj (videti odeljke *Kontraindikacije* i *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Za šest događaja smatra se da su uzrokovani primenom klofarabina, od kojih su akutni holecistitis (1 događaj), holelitijaza (1 događaj), hepatocelularno oštećenje (1 događaj; 1 fatalni ishod (videti gore)) i hiperbilirubinemija (1 događaj; prekid terapije (videti gore)) smatrani ozbiljnim. Zabeležena su dva pedijatrijska slučaja (1,7%) veno-okluzivne bolesti (VOD), za koje se smatra da su uzrokovani primenom klofarabina.

Slučajevi venookluzivne bolesti (VOD), prijavljeni nakon puštanja leka u promet kod pedijatrijskih i odraslih pacijenata, povezani su sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Pored toga, 50/113 pacijenata koji su primili klofarabin su imali najmanje ozbilno (najmanje US NCI CTC 3. stepen) povećanje ALT, 36/100 povišenje AST i 15/114 povišenje vrednosti bilirubina u krvi. Većina povišenja ALT i AST su zabeležena tokom 10 dana od primene klofarabina, pri čemu se stanje normalizovalo nakon 15 dana na stepen ≤ 2 . Gde su podaci praćenja bili dostupni, većina povišenja vrednosti bilirubina je vraćena na stepen ≤ 2 za 10 dana.

Sindrom sistemskog inflamatornog odgovora (SIRS) ili sindrom kapilarnog curenja:

SIRS, sindrom kapilarnog curenja (znaci i simptomi oslobađanja citokina, npr tahipneja, tahikardija, hipotenzija, plućni edem) je prijavljen kao neželjeni događaj kod 5% (6/115) pedijatrijskih pacijenata (5 ALL, 1 AML) (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*). Prijavljeno je trinaest događaja sindroma lize tumora, sindroma kapilarnog curenja ili SIRS-a; SIRS (2 događaja; oba su smatrana ozbiljnim), sindrom kapilarnog curenja (4 događaja, od kojih su 3 smatrana ozbiljnim ili povezanim) i sindrom lize tumora (7 događaja, od kojih 6 smatrano povezanim i 3 smatrana ozbiljnim).

Slučajevi sindroma kapilarnog curenja prijavljeni nakon puštanja leka u promet povezani su sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*)

Gastrointestinalni poremećaji:

Pojava enterokolitisa, uključujući neutropenijski kolitis, tiflitis i kolitis čiji uzrok je bakterija *C. difficile* prijavljeni su tokom lečenja klofarabinom. Enterokolitis može dovesti do komplikacija s nekrozom, perforacijom ili sepsom i može biti povezan sa smrtnim ishodom (videti odeljak *Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka*).

Poremećaji kože i potkožnog tkiva:

Kod pacijenata koji su primili klofarabin ili su nedavno bili na terapiji klofarabinom, prijavljeni su *Stevens-Johnson*-ov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN), uključujući i smrtno slučajevne. Takođe su prijavljena i druga ekfolijativna stanja.

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

Predoziranje

Simptomi

Nisu zabeleženi slučajevi predoziranja. Međutim, kao mogući simptomi predoziranja očekuju se mučnina, povraćanje, dijareja i teška supresija koštane srži. Do danas, najveća dnevna doza primenjena kod ljudi iznosi 70 mg/m² tokom 5 uzastopnih dana (2 pedijatrijska pacijenta sa ALL). Simptomi toksičnosti zabeleženi kod ovih pacijenata su uključivali povraćanje, hiperbilirubinemiju, povećanje vrednosti transaminaza i makulo-papularni osip.

Terapija

Ne postoji specifičan antidot za terapiju predoziranja. Preporučuje se hitno prekidanje terapije, pažljivo praćenje pacijenta i primena odgovarajućih potpornih mera.

Lista pomoćnih supstanci

natrijum-hlorid
voda za injekcije

Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onim navedenim u odeljku *Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)*.

Rok upotrebe

3 godine.

Razblaženi koncentrat je hemijski i fizički stabilan tokom 3 dana na temperaturi 2°C do 8°C i na temperaturi do 25°C. Sa mikrobiološke tačke gledišta, rastvor treba odmah primeniti nakon pripreme za upotrebu. Ako se odmah ne upotrebi, vreme i uslovi čuvanja pre upotrebe su odgovornost korisnika, i ne bi smeli biti duži od 24 sata na temperaturi od 2°C do 8°C, ako se razblaženje ne vrši u kontrolisanim i validiranim aseptičnim uslovima.

Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja rastvorenog leka videti odeljak *Rok upotrebe*.

Priroda i sadržaj pakovanja

Unutrašnje pakovanje koje je bočica od stakla (tip I) zatvorena (20 mm) gumenim bromobutil čepom, aluminijumskim prstenom i (20 mm) *flip-off* polipropilenskim poklopcem.

Spoljašnje pakovanje je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sadrži 20 mL koncentrata za rastvor za infuziju i Uputstvo za lek.

Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Posebne mere opreza za primenu leka

Lek Evoltra 1 mg/mL koncentrat za rastvor za infuziju mora da se razblaži pre primene. Treba filtrirati kroz sterilni filter 0,2 mikrometarski špric filter i zatim razrediti sa rastvorom 9 mg/mL (0,9%) natrijum-hlorida za intravensku infuziju, do ukupne zapremine prema primerima datim u tabeli. Međutim, finalni razblaženi volumen može varirati u zavisnosti od kliničkog stanja pacijenta i lekarske procene. (Ako upotreba filtera 0,2 mikrometara nije moguća, koncentrat treba prethodno filtrirati pomoću filtera od 5 mikrometara, razblažiti i primeniti pomoću 0,22 mikrometarskog filtera).

Predlog razblaženja prema preporučenom doziranju klofarabina od 52 mg/m²/dan		
Telesna površina (m²)	Koncentrat (mL)*	Ukupna zapremina rastvorenog leka
≤ 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 to 130,0	200 mL

*Jedan mL koncentrata sadrži 1 mg klofarabina. Jedna bočica od 20 mL sadrži 20 mg klofarabina. Zato, za pacijente telesne površine ≤ 0,38 m², biće potreban delimični sadržaj bočice kako bi se postigla preporučena dnevna doza leka klofarabin. Međutim, kod pacijenata telesne površine > 0,38 m², biće potreban sadržaj 1 do 7 bočica, kako bi se postigla dnevna preporučena doza leka.

Rastvoreni koncentrat treba da bude bistar, bezbojan rastvor. Treba ga pregledati pre primene kako bi se utvrdilo prisustvo čestica ili diskoloracije pre administracije.

Uputstvo za rukovanje lekom

Treba pratiti procedure za pravilno rukovanje antineoplastičnim lekovima. Citotoksičnim lekovima treba rukovati sa oprezom.

Upotreba rukavica za jednokratnu upotrebu i zaštitne odeće se preporučuje prilikom rukovanja lekom Evoltra. Ako proizvod dođe u kontakt sa očima, kožom i sluzokožom, odmah isprati velikom količinom vode.

Lekom Evoltra ne treba da rukuju trudnice.

Odlaganje materijala

Lek Evoltra je namenjen samo za jednokratnu upotrebu.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.