

## SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

▼ Ovaj lek je pod dodatnim praćenjem. Time se omogućava brzo otkrivanje novih bezbednosnih informacija. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek. Za način prijavljivanja neželjenih reakcija videti odeljak 4.8

### 1. IME LEKA

**Evoltra<sup>®</sup>, 1 mg/mL, koncentrat za rastvor za infuziju**  
INN: klofarabin

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedan mL koncentrata rastvora za infuziju sadrži 1 mg klofarabina.  
Jedna bočica od 20 mL sadrži 20 mg klofarabina.

Pomoćna supstanca sa potvrđenim dejstvom:

Jedna bočica od 20 mL sadrži 180 mg natrijum-hlorida.

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

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.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. 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  $\leq 21$  godinu (videti odeljak 5.1).

#### 4.2. 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 5.2).

##### Pedijatrijska populacija

##### *Deca i adolescenti (uzrasta $\geq 1$ godine)*

Preporučena doza intravenske infuzije je 52 mg/m<sup>2</sup> 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. ANC  $\geq 0,75 \times 10^9/L$ ) 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 4.4).

Većina pacijenata koji reaguju na klofarabin postigne odgovor nakon 1 ili 2 terapijska ciklusa (videti odeljak 5.1). 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 4.4).

#### *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 5.2).

#### *Deca (uzrasta <1 godine):*

Nema podataka o farmakokinetici, bezbednosti ili efikasnosti primene klofarabina kod odojčadi. Zbog toga, bezbedna i efikasna doza kod pacijenata mladih 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 4.4).

#### *Posebne populacije*

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Ograničeni dostupni podaci ukazuju da klofarabin može da se akumulira kod pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina (videti odeljke 4.4 i 5.2). Klofarabin je kontraindikovano kod pacijenata sa teškom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.3) i treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.4).

Pacijenti sa umerenom insuficijencijom bubrega (klirens kreatinina 30 - <60 mL/min), zahtevaju smanjenje doze za 50% (videti odeljak 5.2).

##### *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 kontraindikovano kod pacijenata sa teškim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.3) i treba da se koristi sa oprezom kod pacijenata sa blagim do umerenim oštećenjem jetre (videti odeljak 4.4).

## Način primene

Preporučena doza treba da se primeni intravenskom infuzijom, iako je tokom kliničkih studija primenjavana preko centralnog venskog katetera. Lek Evoltra se ne sme mešati sa drugim lekovima ili primenjivati koristeći istu vensku liniju za druge lekove (videti odeljak 6.2). Za uputstva za razblaživanje leka pre primene, videti odeljak 6.6.

### **4.3. Kontraindikacije**

Preosetljivost na klofarabin ili na bilo koju pomoćnu supstancu navedenu u odeljku 6.1.

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

Dojenje (videti odeljak 4.6).

### **4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka**

Lek Evoltra je snažan antineoplastik sa potencijalno značajnim hematološkim i nehematološkim neželjenim reakcijama (videti odeljak 4.8).

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 4.8). 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 4.8). 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 slučajeve (videti odeljak 4.8). 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 Inflammatornog Odgovora (engl. *Systemic Inflammatory Response Syndrom*, SIRS), sindrom curenja kapilara i/ili disfunkcije organa (videti odeljak 4.8).

- 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/m<sup>2</sup> 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 5.1). 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 4.5 i 4.8).

#### 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  $\geq 2$  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 5.2). Zato, klofarabin treba koristiti sa oprezom kod pacijenata sa blagom do umerenom bubrežnom insuficijencijom (videti odeljak 4.2 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 4.3). Istovremenu primenu lekova koji su u povezani sa toksičnošću bubrega i onih lekova koji se eliminišu tubularnom ekskrecijom, kao što su NSAID, amfotericin B, metotreksat, aminozidi, 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 4.5 i 4.8). Insuficijencija bubrega i akutna bubrežna insuficijencija su posmatrane kao posledica infekcija, sepse i sindroma lize tumora (videti odeljak 4.8). 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 4.2 i 4.3). Istovremena primena lekova za koje se zna da su hepatotoksični treba da se izbegava, kad god je to moguće (videti odeljke 4.5 i 4.8).

Ako se kod pacijenta javi hematološka toksičnost u vidu neutropenije 4. stepena (srednji broj neutrofila  $< 0,5 \times 10^9 /L$ ) u trajanju  $\geq 4$  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 4.2).

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 ( $40 \text{ mg/m}^2$ ) kada se koristi u kombinaciji sa etopozidom ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) i ciklofosfamidom ( $440 \text{ mg/m}^2$ ). 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 4.8).

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.

#### **4.5. 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/m<sup>2</sup>/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 4.4, 4.8 i 5.2).

Jetra je podložna razvoju toksičnosti. Dakle, istovremenu upotrebu lekova povezanih sa hepatotoksičnošću treba izbegavati kad god je to moguće (videti odeljke 4.4 i 4.8).

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 4.4 i 4.8).

#### **4.6. 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 5.3). 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 4.3).

##### 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 5.3). Obzirom da uticaj terapije lekom klofarabina na humani fertilitet nije utvrđena, potrebno je upozoriti pacijente na moguće posledice prilikom planiranja potomstva.

#### 4.7. 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.

#### 4.8. 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 eritrodizestezijske (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/m<sup>2</sup>/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 sepsa) 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/m<sup>2</sup> dnevno, tokom 5 dana.

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

<b>Neželjena dejstva za koje se smatra da su povezana sa primenom klofarabina, frekvencije ≥ 1/1000 (npr. kod više od 1/115 pacijenata), zabeležene u kliničkim ispitivanjima i u postmarketinškom periodu</b>	
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, hematom
Respiratorni, torakalni i medijastinalni	<i>Često:</i> respiratorni distress, epistaksa, dispneja, tahipneja,

poremećaji	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:</i> Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
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  $\geq 3$  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 4.4).

#### 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 4.4). 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 4.4); kod 6,1% (7/115) pacijenta sa tahikardijom smatra se da je uzrok bila primena klorarabina. Većina kardioloških neželjenih događaja je prijavljena tokom prva 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 klofarabina: 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 klofarabinom. Kod ukupno 83% pacijenata posle lečenja klofarabinom, zabeležena je najmanje jedna infekcija, uključujući gljivične, virusne i bakterijske infekcije (videti odeljak 4.4). Za dvadeset jedan događaj (18,3%) smatra se da je uzrokovan primenom klofarabina, 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 4.3 i 4.4). 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 4.3 i 4.4).

#### Hepatobilijarni poremećaji:

Jetra je potencijalni ciljni organ za toksičnost nakon primene klofarabina, i kod 25,2% pacijenata zabeležen je najmanje jedan hepatobilijarni neželjeni događaj (videti odeljke 4.3 i 4.4). Za šest događaja smatra se da su uzrokovani primenom klofarabina, od kojih su akutni holecistitis (1 događaj), holecistitijaza (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 4.4).

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  $\leq 2$ . Gde su podaci praćenja bili dostupni, većina povišenja vrednosti bilirubina je vraćena na stepen  $\leq 2$  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 4.4). 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 4.4)

#### 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 4.4).

#### 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 smrtne slučajeve. 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](http://www.alims.gov.rs)  
e-mail: [nezeljene.reakcije@alims.gov.rs](mailto:nezeljene.reakcije@alims.gov.rs)

### **4.9. 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/m<sup>2</sup> 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.

## **5. FARMAKOLOŠKI PODACI**

### **5.1. Farmakodinamski podaci**

**Farmakoterapijska grupa:** Antineoplastici, antimetaboliti

**ATC šifra:** L01BB06

#### Mehanizam dejstva:

Klofarabin je purinski nukleozidni antimetabolit. Veruje se da njegovo antitumorsko dejstvo ima 3 mehanizma:

- Inhibicija DNK polimeraze  $\alpha$ , koja dovodi do terminacije elongacije DNK lanca i/ili prekida sinteze/reparacije DNK.
- Inhibicija ribonukleotidne reduktaze sa smanjenjem ćelijskog pula deoksinukleotid-trifosfata (dNTP).
- Prekid integriteta mitohondrijalne membrane sa oslobađanjem citohroma C i drugih faktora koji dovode do proapoptotičke programirane ćelijske smrti, čak i kod limfocita koji se ne dele.

Klofarabin mora prvo da difunduje ili da se transportuje do ciljnih ćelija gde se zatim fosforiliše do mono- i bi-fosfata od strane intracelularnih kinaza, a onda se konjuguje do aktivnog klofarabin-5'-trifosfat. Klofarabin ima visok afinitet za aktivatora fosforilacije enzima, deoksicitidin kinazu, koji je veći od afiniteta prirodnog supstrata, deoksicitidina.

Pored toga, klofarabin poseduje veću otpornost na ćelijsku degradaciju adenzin deaminazom i smanjenu osetljivost na fosforilitičko cepanje nego druge aktivne supstance u svojoj klasi, dok je afinitet klofarabin trifosfata za  $\alpha$  DNK polimerazu i ribonukleotidnu reduktazu sličan ili veći od deoksiadenozin trifosfata.

#### Farmakodinamsko dejstvo:

*In vitro* studije su pokazale da klofarabin inhibira rast ćelija i da je citotoksičan za različite brzoproliferišuće

hematološke ćelijske linije kao i ćelijske linije solidnih tumora. Takođe je bio aktivan protiv inaktivnih limfocita i makrofaga. Pored toga, klofarabin je odložio rast tumora i u nekim slučajevima, doveo do regresije tumora u grupi humanih i murinih tumorskih kenograftova implantiranih kod miševa.

#### Klinička efikasnost i bezbednost:

*Klinička efikasnost:* Da bi se omogućila sistematska procena odgovora kod pacijenata, nezavisna grupa za procenu (engl. *Independent Response Review Panel*, IRRP) utvrdila je sledeće stepene odgovora zasnovane na definicijama Grupe za dečju onkologiju (engl. *Children's Oncology Group*):

KR = Kompletna remisija (engl. CR)	Pacijenti koji su ispunjavali sledeće kriterijume: <ul style="list-style-type: none"> <li>Nema nalaza cirkulišućih blasta ni ekstramedularne bolesti</li> <li>M1 koštane srži (<math>\leq 5\%</math> blasta)</li> <li>Oporavak broja perifernih ćelija (trombociti <math>\geq 100 \times 10^9/L</math> i ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/L</math>)</li> </ul>
KRt = Kompletna remisija bez potpunog oporavka broja trombocita (engl. CRp)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pacijenti koji su zadovoljili sve kriterijume za KR osim za oporavak broja trombocita na <math>&gt; 100 \times 10^9/L</math></li> </ul>
PR = Parcijalna remisija	Pacijenti koji su zadovoljili sve sledeće kriterijume: <ul style="list-style-type: none"> <li>Potpuni nestanak cirkulišućih blasta</li> <li>M2 koštane srži (<math>\geq 5\%</math> and <math>\leq 25\%</math> blasta) i pojava normalnih progenitornih ćelija</li> <li>M1 koštane srži koji ne spadaju u grupu KR ili KRt</li> </ul>
Stepen ukupne remisije (engl. <i>Overall Remission</i> , OR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>(broj pacijenata u grupi KR + broj pacijenata u grupi KRt) ÷ broj dostupnih pacijenata koji su primili klofarabin</li> </ul>

Bezbednost i efikasnost klofarabina procenjenivana je u fazi I, otvorenoj, nekomparativnoj, kliničkoj studiji povećanja doze kod 25 pedijatrijskih pacijenata sa relapsnom ili refraktornom leukemijom (17 ALL; 8 AML), gde standardna terapija nije pokazala efikasnost, ili druga terapija nije postojala. Doziranje je počelo dozom od 11,25, sa povećanjem doze na 15, 30, 40, 52 i 70 mg/m<sup>2</sup>/dan, intravenskom infuzijom tokom 5 dana, na svake 2 do 6 nedelja, u zavisnosti od toksičnosti i odgovora. Devet od 17 pacijenata sa ALL-om je lečeno klofarabinom od 52 mg/m<sup>2</sup>/dan. Od 17 pacijenata sa ALL-om, 2 su postigla potpunu remisiju (12%; KR) i 2 parcijalnu remisiju (12%; PR), primenom različitih doza. Dozno-limitirajuće toksičnosti u ovoj studiji su bile hiperbilirubinemija, povišenje vrednosti transaminaza i makulo-papularni osip kod primene doze od 70 mg/m<sup>2</sup>/dan (2 ALL pacijenta, videti odeljak 4.9).

Multicentrična studija faza II, otvoreno, nekomparativno ispitivanje klofarabina je sprovedena da se odredi ukupna stopa opšte remisije (OR) kod teško pretretiranih pacijenata ( $\leq 21$  godina kod utvrđivanja inicijalne dijagnoze) sa relapsnom ili refraktornom akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL), definisanom korišćenjem francusko-američko-britanske klasifikacije. Maksimalna tolerisana doza klofarabina utvrđena u fazi 1 od 52 mg/m<sup>2</sup>/dan primenjena je kao intravenska infuzija tokom 5 uzastopnih dana na svake 2 do 6 nedelja. Tabela u daljem tekstu rezimira glavne rezultate efikasnosti ove studije.

Pacijenti sa akutnom limfoblastnom leukemijom (ALL) nisu smeli biti izabrani za terapiju većeg kurativnog potencijala i morali su biti u drugom ili sledećem relapse ili refraktorni, odnosno bez postignute remisije posle najmanje dva terapijska ciklusa. Pre uključenja u studiju, 58 od 61 pacijenata (95%) je primilo 2 do 4 različite indukcione terapije i kod 18/61 (30%) ovih pacijenata urađena je najmanje jedna hematološka transplantacija matičnih ćelija (HSCT). Prosečna starost pacijenata (37 muškog, 24 ženskog pola) bila je 12 godina.

Primena leka klofarabin rezultirala je dramatičnim i brzim smanjenjem perifernih ćelija leukemije kod 31 od 33 pacijenta (94%), koji su imali utvrđen ukupan broj blasta na početku. Dvanaest pacijenata koji su postigli opštu remisiju (KR + KRt) imalo je prosečno preživljavanje 66,6 nedelja od završetka prikupljanja podataka. Odgovori su zabeleženi kod različitih imunofenotipova ALL-a, uključujući i pre B ćelije i T-ćelije. Iako stopa transplantacija nije bila ishod studije, 10/61 pacijenata (16%) imalo je transplantaciju hematopoetskih matičnih ćelija (HSCT) posle terapije lekom klofarabin (3 posle postizanja KR, 2 posle KRt, 3 posle PR, 1 pacijent za kog je IRRP utvrdio neuspeh terapije i 1 za kojeg je IRRP utvrdio da nema dovoljno informacija o odgovoru na terapiju). Dužina trajanja dogovora na terapiju, kod pacijenata koji su išli na HSCT je naknadno utvrđena.

<b>Rezultati efikasnosti iz pivotalne studije kod pacijenata starosti ≤ 21 godina sa relapsom ili refraktornom ALL, posle najmanje dva primljena prethodna terapijska ciklusa</b>				
<b>Kategorija odgovora</b>	<b>ITT* populacija (engl. <i>intent-to-treat</i>, ITT) (n=61)</b>	<b>Srednje vreme trajanja remisije (nedelje) (95% CI)</b>	<b>Srednje vreme trajanja progresije (nedelje) (95% CI)</b>	<b>Srednje vreme ukupnog preživljavanja (nedelje) (95% CI)</b>
<b>Opšta remisija (KR+KRt)</b>	12 (20%)	32,0 (9,7 do 47,9)	38,2 (15,4 do 56,1)	69,5 (58,6 do -)
<b>KR</b>	7 (12%)	47,9 (6,1 do -)	56,1 (13,7 do -)	72,4 (66,6 to -)
<b>KRt</b>	5 (8%)	28,6 (4,6 do 38,3)	37,0 (9,1 do 42)	53,7 (9,1 to -)
<b>PR</b>	6 (10%)	11,0 (5,0 do -)	14,4 (7,0 do -)	33,0 (18,1 to -)
<b>KR+KRt+PR</b>	18 (30%)	21,5 (7,6 do 47,9)	28,7 (13,7 do 56,1)	66,6 (42,0 to -)
<b>Terapijski neuspeh</b>	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 do 5,1)	7,6 (6,7 do 12,6)
<b>Nisu dostupni rezultati</b>	10 (16%)	N/A		
<b>Svi pacijenti</b>	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 do 6,1)	12,9 (7,9 do 18,1)

\*ITT = Tretirana populacija  
\*\*Preživeli pacijenti u remisiji za vreme poslednjeg pregleda nisu uzeti u obzir za analizu

#### **Individualno trajanje remisije i podaci o preživljavanju kod pacijenata koji su dostigli KR ili KRt**

<b>Najbolji rezultat</b>	<b>Vreme do OR (nedelje)</b>	<b>Trajanje remisije (nedelje)</b>	<b>Ukupno preživljavanje (nedelje)</b>
<b>Pacijenti kod kojih nije urađena transplantacija</b>			
<b>KR</b>	5,7	4,3	66,6
<b>KR</b>	14,3	6,1	58,6
<b>KR</b>	8,3	47,9	66,6
<b>KRt</b>	4,6	4,6	9,1
<b>KR</b>	3,3	58,6	72,4
<b>KRt</b>	3,7	11,7	53,7
<b>Pacijenti kod kojih je urađena transplantacija za vreme kontinuirane remisije*</b>			
<b>KRt</b>	8,4	11,6+	145,1+
<b>KR</b>	4,1	9,0+	111,9+
<b>KRt</b>	3,7	5,6+	42,0
<b>KR</b>	7,6	3,7+	96,3+
<b>Pacijenti kod kojih je urađena transplantacija nakon alternativne terapije ili relapsa*</b>			

<b>KRt</b>	4,0	35,4	113,3+**
<b>KR</b>	4,0	9,7	89,4***

\* Trajanje remisije prekinute za vreme transplantacije

\*\* Pacijenti koji su primili transplantat nakon alternativne terapije

\*\*\* Pacijenti koji su primili transplantat posle relapsa

Ovaj lek je registrovan pod posebnim okolnostima. To znači da zbog retkost bolesti nije bilo moguće dobiti potpune informacije o ovom leku. Evropska agencija za lekove će pregledati sve nove informacije koje mogu postati dostupne svake godine i po potrebi ažurirati Sažetak karakteristika leka.

## 5.2. Farmakokinetički podaci

### Resorpcija i distribucija

Farmakokinetika klofarabina je ispitivana kod 40 pacijenata uzrasta od 2 do 19 godina starosti sa ALL-om ili AML-om u relapsu ili refraktornom stadijumu. Pacijenti su uključeni u studiju faze I (n = 12) ili dve studije faze II (n = 14 / n = 14) bezbednosti i efikasnosti, i primali su više doza klofarabina intravenskom infuzijom (videti odeljak 5.1).

<b>Farmakokinetika kod pacijenata uzrasta od 2 do 19 godina sa relapsom ili refraktornom sa ALL-om ili AML-om, posle primene multiplih doza leka klofarabin intravenskom infuzijom</b>		
<b>Parametar</b>	<b>Precena na osnovu neprostone analize (n =14 / n =14)</b>	<b>Procena na osnovu druge analize</b>
<b>Raspodela:</b>		
Volumen raspodele (stanje ravnoteže)	172 L/m <sup>2</sup>	
Vezivanje za protein plazme		47,1%
Albumin u serumu		27,0%
<b>Eliminacija:</b>		
β poluvreme izlučivanja klofarabina	5,2 sati	
Poluvreme izlučivanja klofarabin trifosfata		> 24 sati
Sistemska klirens	28,8 L/h/m <sup>2</sup>	
Bubrežni klirens	10,8 L/h/m <sup>2</sup>	
Doza izlučena urinom	57%	

Multivarijantna analiza je pokazala da je farmakokinetika klofarabina zavisi od telesne mase, i takođe se uvidelo da je broj belih krvnih ćelija (WBC) imao uticaj na farmakokinetiku klofarabina, međutim to nije bilo dovoljno da se individualizira režim doziranja na osnovu broja belih krvnih ćelija (WBC). Intravenska infuzija od 52 mg/m<sup>2</sup> klofarabina dovela je do iste izloženosti u širokom opsegu telesne mase. Međutim, vrednost C<sub>max</sub> je obrnuto proporcionalna telesnoj masi pacijenta, i zato mala deca mogu da imaju veću vrednost C<sub>max</sub> na kraju infuzije, od uobičajene za dete teško 40 kg kod primene iste doze klofarabina po m<sup>2</sup>. Shodno tome, potrebno je razmotriti duže vreme trajanja infuzije kod dece telesne mase < 20 kg (videti odeljak 4.2).

### Biotransformacija i eliminacija

Klofarabin se eliminiše kombinacijom bubrežnog i nebubrežnog izlučivanja. Nakon 24 sata, oko 60% doze se izlučuje nepromenjeno u urinu. Stepent klirensa klofarabina izgleda mnogo veći od stepena glomerularne filtracije, sugerišući filtraciju i tubularnu sekreciju kao mehanizama bubrežne eliminacije. Međutim, pošto nije utvrđen metabolizam klofarabina putem enzimskog sistema citohroma P450 (CYP), nebubrežni putevi eliminacije trenutno ostaju nepoznati.

Nije zapažena jasna razlika u farmakokinetici između pacijenata sa ALL-om ili AML-om, ili između muškaraca i žena.

Nije utvrđena povezanost između izloženosti klofarabinu i klofarabin trifosfatu i njihove efikasnosti, odnosno toksičnosti u ovoj populaciji.

#### Posebne populacije pacijenata

##### Odrasli (starosti >21 i <65 godina)

Trenutno ne postoji dovoljno podataka da bi se utvrdila bezbednost i efikasnost primene klofarabina kod odraslih pacijenata. Međutim, farmakokinetika klofarabina kod odraslih sa relapsnim ili refraktornom AML-om, posle primene pojedinačne doze 40 mg/m<sup>2</sup> klofarabina intravenske infuzije tokom 1. sata, bila je komparabilna sa gore opisanom farmakokinetikom kod pacijenata starosti između 2 do 19 godina sa relapsom ili refraktornom ALL-om ili AML-om, posle primenjene doze od 52 mg/m<sup>2</sup> klofarabina, intravenskom infuzijom, tokom 2 sata, 5 uzastopnih dana.

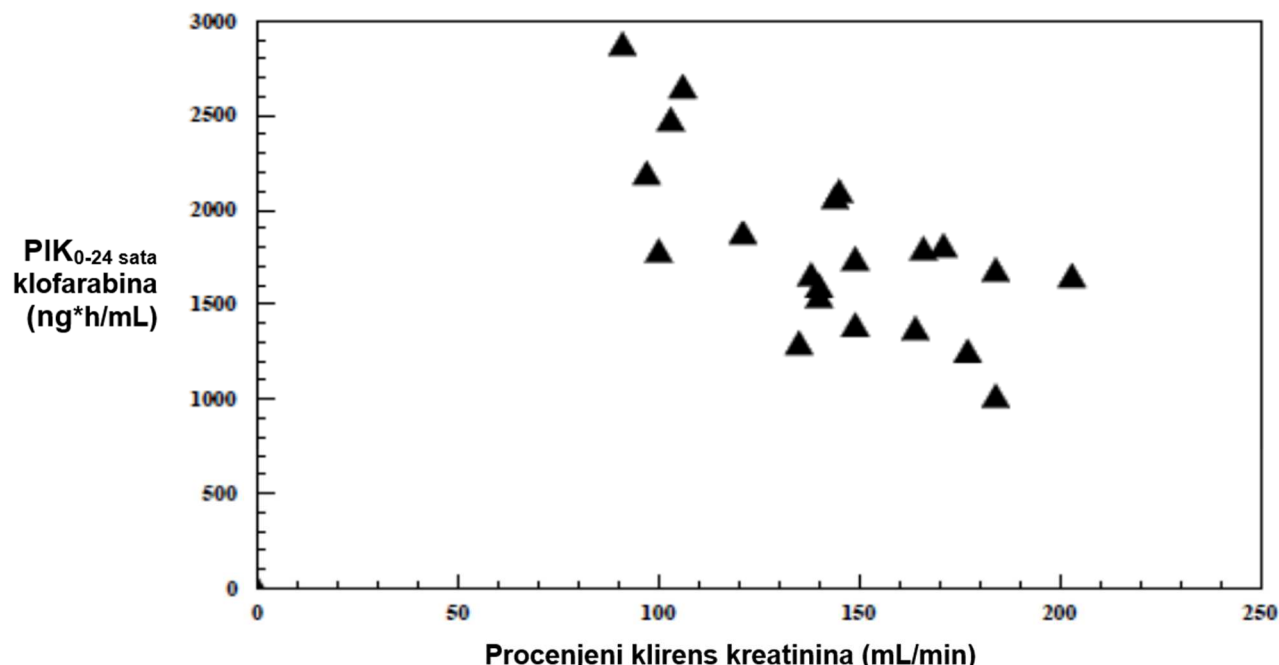
##### Stariji pacijenti (≥ 65 godina)

Za sada nema dovoljno podataka da bi se odredila bezbednost i efikasnost primene klofarabina kod starijih pacijenata.

Pacijenti sa oštećenjem bubrežne funkcije Za sada postoje ograničeni podaci o farmakokinetici klofarabina kod pedijatrijskih pacijenata sa smanjenim klirensom kreatinina. Međutim, ovi podaci pokazuju da klofarabin može da se akumulira kod pacijenata (videti sliku ispod).

Farmakokinetički podaci kod odraslih i pedijatrijskih pacijenata sugerišu da pacijenti sa stabilnim umerenim oštećenjem bubrežne funkcije (klirens kreatinina 30 - <60 mL / min), koji primaju 50% smanjenu dozu, imaju istu izloženost klofarabinu kao i pacijenti sa normalnom funkcijom bubrega koji primaju standardnu dozu.

**Klofarabin PIK<sub>0-24 sata</sub> sa osnovnim procenjenim klirensom kreatinina kod pacijenata uzrasta između 2 do 19 godina sa relapsom ili refraktornim ALL-om ili AML-om (n = 11 / n = 12) posle primene višestrukih doza klofarabina intravenskom infuzijom (klirens kreatinina procenjen primenom Švarcove formule)**



##### Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre:

Nema iskustva sa primenom klofarabina kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre (bilirubin u serumu > 1,5 puta od gornje granice normale i AST i ALT > 5 puta iznad gornje granice normale) i jetra je potencijalni ciljani organ za nastanak toksičnosti (videti odeljke 4.3. i 4.4.).

### 5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Toksikološke studije primene klofarabina kod miševa, pacova i pasa su pokazale da su brzoproliferišuća tkiva bila glavni ciljni organ toksičnosti.

Dejstvo na srce zabeleženo kod pacova odgovaralo je kardiomiopatiji i doprinelo je nastanku znakova srčane insuficijencije posle ponovljenih ciklusa tretmana. Učestalost ovih toksičnosti je zavisila o dozi primljenog klofarabina i trajanjem terapije. Zabeležen je oko 7 do 13 puta (posle 3 ili više ciklusa terapije) ili 16 do 35 puta (posle jednog ili više ciklusa terapije) veći nivo izloženosti ( $C_{max}$ ) od kliničkih izloženosti. Minimalni efekti zabeleženi pri nižim dozama sugerišu da postoji prag toksičnosti za srce i da nelinearna farmakokinetika u plazmi kod pacova može da ima važnu ulogu kod nastanka zabeleženih dejstava. Potencijalni rizik za ljude nije poznat.

Glomerulonefropatija je zabeležena kod pacova na nivou izloženosti od 3 do 5 puta većoj od kliničkog PIK, posle 6 ciklusa terapije klofarabinom. Zabeležena su manja zadebljanja glomerularne bazalne membrane, sa malim tubularnim oštećenjem, a koja nisu bila povezana sa promenama u sastavu seruma.

Hepatički efekti primećeni su kod pacova nakon hronične primene leka klofarabin. Ovo verovatno predstavlja nadogradnju degenerativnih i regenerativnih promena kao posledice terapijskih ciklusa, i nije povezano sa promenama u sastavu seruma. Histološki dokazi dejstva na jetru su zabeleženi kod pasa nakon akutne primene visokih doza, ali to takođe nije povezano sa promenama u sastavu serumu.

Dozno-zavisni toksični efekti na muške reproduktivne organe su zabeleženi kod miševa, pacova i pasa. Ovi efekti uključuju bilateralnu degeneraciju seminiformnog epitela sa zadržanim spermatidama i atrofijom intersticijalnih ćelija kod pacova izloženih visokim dozama ( $150 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ ), kao i ćelijsku degeneraciju epididimisa i degeneraciju seminiformnog epitela kod pasa, izloženih klinički relevantnim dozama ( $> 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  klofarabina).

Odložena atrofija jajnika ili degeneracija i apoptoza sluzokože uterusa, zabeležena je kod ženki miševa nakon jedne primenjene doze od  $225 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  klofarabina.

Klofarabin je teratogen kod pacova i kunića. Povećanje postimplantacionog gubitka, smanjenje težine fetusa i smanjenje veličine mladunaca, zajedno sa povećanjem broja malformacija (spoljni oblik, meko tkivo) i skeletnih alteracija (uključujući usporenu osifikaciju), zabeleženi su kod pacova koji su primali doze 2 do 3 puta veće od kliničkih ( $54 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ ) i kunića koji su primali  $12 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  klofarabina. (Nema podataka o izloženosti kod kunića.) Pragom za razvoj toksičnosti je smatrana doza od  $6 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  kod pacova i  $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  kod kunića.

Doze od  $18 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  kod pacova i više od  $12 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$  kod kunića, nisu dovele do maternalnih znakova toksičnosti. Studije fertiliteta nisu sprovedene.

Studije genotoksičnosti su pokazale da klofarabin nije mutagen u bakterijskom testu reverzne mutacije, ali je indukovao klastogene efekte u ispitivanju neaktivne hromozomske aberacije na ćelijama ovarijuma kineskog hrčka, i u *in vivo* mikronukleusnom testu pacova.

Studije karcinogenosti nisu sprovedene.

## 6. FARMACEUTSKI PODACI

### 6.1. Lista pomoćnih supstanci

natrijum-hlorid  
voda za injekcije

### 6.2. Inkompatibilnost

Ovaj lek se ne sme mešati sa drugim lekovima osim onim navedenim u odeljku 6.6.

### 6.3. Rok upotrebe

3 godine.

Razblaženi koncentrat je hemijski i fizički stabilan tokom 3 dana na temperaturi  $2^{\circ}\text{C}$  do  $8^{\circ}\text{C}$  i na temperaturi do  $25^{\circ}\text{C}$ . 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.

#### 6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Ne zamrzavati.

Za uslove čuvanja rastvorenog leka videti odeljak 6.3.

#### 6.5. 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.

#### 6.6. 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).

<b>Predlog razblaženja prema preporučenom doziranju klofarabina od 52 mg/m<sup>2</sup>/dan</b>		
<b>Telesna površina (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Koncentrat (mL)*</b>	<b>Ukupna zapremina rastvorenog leka</b>
≤ 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 m<sup>2</sup>, biće potreban delimični sadržaj bočice kako bi se postigla preporučena dnevna doza leka klofarabin. Međutim, kod pacijenata telesne površine > 0,38 m<sup>2</sup>, 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.

## 7. NOSILAC DOZVOLE

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

**8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

*Broj obnove dozvole* : 515-01-02578-18-001

**9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET**

Datum prve dozvole: 17.10.2013.

Datum poslednje obnove dozvole: 06.06.2019.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA**

Jun, 2019.