

## POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

### 1. IME ZDRAVILA

Klofarabin Makpharm 1 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje

### 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

En ml koncentrata vsebuje 1 mg klofarabina.

Ena 20 ml viala vsebuje 20 mg klofarabina.

#### Pomožne snovi z znanim učinkom:

To zdravilo vsebuje 71 mg natrija na vialo.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

### 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bistra, brezbarvna raztopina, praktično brez delcev s pH 4,5 do 7,5 in osmolarnostjo 270 do 310 mOsm/l.

### 4. KLINIČNI PODATKI

#### 4.1 Terapevtske indikacije

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

#### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

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

#### Odmerjanje

##### Odrasli (vključno s starejšimi bolniki)

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

##### Pediatrična populacija

##### *Otroci in mladostniki ( $\geq 1$ leto)*

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

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

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

#### *Otroci, ki tehtajo < 20 kg*

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

#### *Otroci, stari < 1 leto*

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

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

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

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

##### *Dogodki, povezani z okužbami*

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

##### *Dogodki, ki niso povezani z okužbami*

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

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

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

#### Posebne populacije

##### *Okvara ledvic*

Maloštevilni podatki, ki so na voljo, kažejo, da se klofarabin pri bolnikih z zmanjšanim kreatininskim očistkom lahko kopiči (glejte poglavji 4.4 in 5.2). Uporaba klofarabina pri bolnikih s hudo okvarjenim ledvičnim delovanjem je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3), pri bolnikih z blago do zmerno okvarjenim ledvičnim delovanjem pa ga je treba uporabljati previdno (glejte poglavje 4.4).

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

#### *Okvara jeter*

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

#### Način uporabe

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

### **4.3 Kontraindikacije**

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

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

Dojenje (glejte poglavje 4.6).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

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

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

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

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

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

Med zdravljenjem s klofarabinom so poročali o pojavih enterokolitisa, vključno z nevtropeničnim kolitisom, tifilitisom in kolitisom zaradi *C. difficile*. Ta se je pogosteje pojavil v 30 dneh zdravljenja in v kombinaciji s kemoterapijo. Enterokolitis lahko povzroči nekrozo, perforacijo ali zaplete s sepsa in ga je mogoče povezati s smrtnim izidom (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov enterokolitisa.

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

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

- Če sumite na hiperurikemijo (tumorsko lizo), je treba razmisliti o profilaktični uporabi alopurinola.
- Za zmanjšanje učinkov tumorske lize in drugih dogodkov naj bolniki med 5-dnevnim obdobjem prejemanja klofarabina dobivajo intravenske tekočine.
- Uporaba profilaktičnih steroidov (npr. 100 mg/m<sup>2</sup> hidrokortizona od 1. do 3. dne) lahko koristi pri preprečevanju znakov ali simptomov SIRS ali kapilarne krvavitve.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Bolniki s predhodno presaditvijo krvotvornih matičnih celic (HSCT - hematopoietic stem cell transplant) so lahko izpostavljeni povišanemu tveganju za hepatotoksično sugestivno venookluzivno bolezen (VOD - veno-occlusive disease) po zdravljenju s klofarabinom ( $40 \text{ mg/m}^2$ ), kadar se le-ta uporablja skupaj z etopozidom ( $100 \text{ mg/m}^2$ ) in ciklofosamidom ( $440 \text{ mg/m}^2$ ). Med spremljanjem zdravila v obdobju trženja so pri pediatrični populaciji in pri odraslih po zdravljenju s klofarabinom poročali o hudih hepatotoksičnih dogodkih (VOD), povezanih s smrtnim izidom. Med zdravljenjem s klofarabinom so bili opisani primeri hepatitisa in odpovedi jeter, vključno s smrtnimi izidi (glejte poglavje 4.8).

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

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

To zdravilo vsebuje 71 mg natrija na vialo, kar je enako 4 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

#### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Vendar ni znanih klinično pomembnih interakcij z drugimi zdravili ali laboratorijskimi preiskavami.

Klofarabin se ne presnavlja z encimskim sistemom citokrom P450 (CYP) v količini, ki bi jo bilo mogoče zaznati. Zato ni verjetno, da bi medsebojno deloval z učinkovinami, ki zavirajo ali sprožajo delovanje encimov citokroma P450. Poleg tega ni verjetno, da bi klofarabin zaviral katerokoli od 5 glavnih izoform CYP pri človeku (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 in 3A4) ali da bi sprožil delovanje 2 od teh izoform (1A2 in 3A4) pri doseženih koncentracijah v plazmi po intravenski infuziji  $52 \text{ mg/m}^2/\text{dan}$ . Zato ni pričakovati, da bi vplival na presnovo učinkovin, za katere je znano, da so substrati teh encimov.

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

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

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

## 4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

### Kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi in spolno aktivni moški morajo uporabljati učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem.

### Nosečnost

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

### Dojenje

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

### Plodnost

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

## 4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

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

## 4.8 Neželeni učinki

### Povzetek varnostnih značilnosti

Pri skoraj vseh bolnikih (98 %) se je pojavil najmanj en neželeni dogodek, za katerega je raziskovalec v klinični študiji menil, da je povezan s klofarabinom. Najpogosteje so poročali o navzei (61 % bolnikov), bruhanju (59 %), febrilni nevtropeniji (35 %), glavobolu (24 %), osipu (21 %), diareji (20 %), srbenju (20 %), pireksiji (19 %), sindromu palmarno-plantarne eritrodisesteziije (15 %), utrujenosti (14 %), tesnobi (12 %), vnetju sluznice (11 %) in vročinskih oblivih (11 %). Vsaj en resen, s klofarabinom povezan neželeni dogodek, se je pojavil pri osemindesetih bolnikih (59 %). Zdravljenje je bilo prekinjeno pri enem bolniku, potem ko se je po prejemanju odmerka klofarabina 52 mg/m<sup>2</sup>/dan razvila hiperbilirubinemija 4. stopnje, ki naj bi bila povezana s klofarabinom. Trije bolniki so umrli zaradi neželenih dogodkov, za katere je raziskovalec v klinični študiji menil, da so posledica zdravljenja s klofarabinom: en bolnik zaradi respiratornega distresa, okvare jetrnih celic in sindroma kapilarnih razpok; en bolnik zaradi sepse VRE in odpovedi več organov; in en bolnik zaradi septičnega šoka in odpovedi več organov.

### Seznam neželenih učinkov v preglednici

Informacije o neželenih učinkih temeljijo na podatkih iz kliničnih preskušanj, pri katerih je

115 bolnikov (starih > 1 in ≤ 21 let) z ALL ali akutno mieloidno levkemijo (AML) prejelo vsaj en odmerek klofarabina v priporočenem odmerku 52 mg/m<sup>2</sup> dnevno x 5.

V spodnji tabeli so neželeni učinki navedeni po organskih sistemih in pogostnosti (zelo pogosti (≥ 1/10), pogosti (≥1/100 do <1/10), občasni (≥ 1/1.000 do <1/100), redki (≥1/10.000 do <1/1.000) in zelo redki (<1/10.000). Neželeni učinki, o katerih so poročali v obdobju trženja, so prav tako vključeni v spodnjo tabelo, pod kategorijo pogostnosti »neznana« (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V razvrstitvah pogostnosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

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

<b>Neželeni učinki, za katere so v kliničnih preskušanjih in v obdobju trženja ocenili, da so povezani z uporabo klofarabina in so o njih poročali s pogostnostjo ≥ 1/1.000 (tj. pri &gt; 1/115 bolnikov)</b>	
Infekcijske in parazitske bolezni	<i>Pogosti:</i> septični šok*, sepsa, bakteremija, pljučnica, herpes zoster, herpes simpleks, oralna kandidoza <i>Pogostnost neznana:</i> kolitis zaradi <i>C. difficile</i>
Benigne in maligne novotvorbe (vključno s cistami in polipi)	<i>Pogosti:</i> sindrom tumorske lize*
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	<i>Zelo pogosti:</i> febrilna nevtropenija <i>Pogosti:</i> nevtropenija
Bolezni imunskega sistema	<i>Pogosti:</i> preobčutljivost
Presnovne in prehranske motnje	<i>Pogosti:</i> anoreksija, zmanjšan apetit, dehidracija <i>Pogostnost neznana:</i> hiponatriemija
Psihiatrične motnje	<i>Zelo pogosti:</i> tesnoba <i>Pogosti:</i> agitacija, nemirnost, spremembe mentalnega stanja
Bolezni živčevja	<i>Zelo pogosti:</i> glavobol <i>Pogosti:</i> somnolenca, periferna nevropatija, parestezija, omotica, tremor
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	<i>Pogosti:</i> naglušnost
Srčne bolezni	<i>Pogosti:</i> perikardni izliv*, tahikardija*
Žilne bolezni	<i>Zelo pogosti:</i> vročinski oblivi* <i>Pogosti:</i> hipotenzija*, sindrom kapilarnih razpok, hematom
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	<i>Pogosti:</i> respiratorni distres, epistaksa, dispneja, tahipneja, kašelj
Bolezni prebavil	<i>Zelo pogosti:</i> bruhanje, navzea, diareja <i>Pogosti:</i> krvavitve v ustih, krvavitve iz dlesni, hematemeza, bolečina v trebuhu, stomatitis, bolečina v zgornjem delu trebuha, proktalgija, razjede v ustih <i>Pogostnost neznana:</i> pankreatitis, povečanje amilaze in lipaze v serumu, enterokolitis, nevtropenični kolitis, tiflitis
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	<i>Pogosti:</i> hiperbilirubinemija, zlatenica, venookluzivna bolezen, povečanje vrednosti alanin- (ALT)* in aspartat- (AST)* aminotferaz, jetrna odpoved <i>Občasni:</i> hepatitis

Splošne težave in spremembe na mestu Aplikacije	<i>Zelo pogosti:</i> utrujenost, pireksija, vnetje sluznice <i>Pogosti:</i> odpoved več organov, sindrom sistemskega vnetnega odziva*, bolečina, mrzlica, razdražljivost, edem, periferni edem, občutek vročine, nenormalno počutje
Bolezni kože in podkožja	<i>Zelo pogosti:</i> sindrom palmarno-plantarne eritrodisesteziije, srbenje <i>Pogosti:</i> makulo-papularni izpuščaji, petehije, eritem, srbeči izpuščaji, luščenje kože, generalizirani osip, alopecija, hiperpigmentacija kože, splošni eritem, eritematozni izpuščaji, suha koža, čezmerno znojenje <i>Pogostnost neznana:</i> Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN)
Bolezni mišično-skeletnega sistema, vezivnega tkiva in kosti	<i>Pogosti:</i> bolečina v okončinah, mialgija, bolečina v kosteh, bolečina v prsni steni, artralgiija, bolečina v vratu in hrbtu
Bolezni sečil	<i>Pogosti:</i> hematurija* <i>Pogosti:</i> odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic
Preiskave	<i>Pogosti:</i> znižanje telesne mase
Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih	<i>Pogosti:</i> kontuzija

\* = glejte spodaj

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

### Opis izbranih neželenih učinkov

#### Bolezni krvi in limfatičnega sistema

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

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

#### Žilne bolezni

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

#### Srčne bolezni

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

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



oceni. Perikardni izliv je bil klinično pomemben pri 2 bolnikih, pri katerih je bil do določene mere povezan z ogroženo hemodinamiko.

#### Infekcijske in parazitske bolezni

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

V obdobju trženja zdravila so poročali o bakterijskih, glivičnih in virusnih okužbah, ki so lahko smrtno nevarne. Te okužbe lahko povzročijo septični šok, odpoved dihal, odpoved ledvic in/ali odpoved več organov.

#### Bolezni sečil

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

#### Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov

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

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

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

#### Sindrom sistemskega vnetnega odziva (SIRS) ali sindrom kapilarnih razpok

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

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

#### Bolezni prebavil

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

#### Bolezni kože in podkožja

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

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana  
Tel: +386 (0)8 2000 500  
Faks: +386 (0)8 2000 510  
e-pošta: [h-farmakovigilanca@jazmp.si](mailto:h-farmakovigilanca@jazmp.si)  
spletna stran: [www.jazmp.si](http://www.jazmp.si).

### **4.9 Preveliko odmerjanje**

#### Simptomi

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

#### Ukrepanje

Specifičnega antidota ni. Priporoča se takojšnja prekinitvev zdravljenja, skrbno spremljanje bolnika in izvajanje ustreznih podpornih ukrepov.

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), zaviralci celične presnove (antimetaboliti), analogi purinskih baz, oznaka ATC: L01BB06.

#### Mehanizem delovanja

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

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

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

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

### Farmakodinamični učinki

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

### Klinična učinkovitost in varnost

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

PR = Popolna remisija	Bolniki, ki izpolnjujejo vsa naslednja merila: <ul style="list-style-type: none"> <li>ni znakov blastov v krvnem obtoku ali ekstramedularne bolezni</li> <li>kostni mozeg M1 (<math>\leq 5\%</math> blastov)</li> <li>periferna obnovitev števila krvnih celic (trombociti <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> in ANC <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>
PRt = Popolna remisija brez popolne obnovitve števila trombocitov	• Bolniki, ki izpolnjujejo vsa merila za PR, razen obnovitve števila trombocitov na $> 100 \times 10^9/l$
DR = Delna remisija	Bolniki, ki izpolnjujejo vsa naslednja merila: <ul style="list-style-type: none"> <li>popolno izginotje blastov v krvnem obtoku</li> <li>kostni mozeg M2 (<math>\geq 5\%</math> in <math>\leq 25\%</math> blastov) in pojav normalnih progenitornih celic</li> <li>kostni mozeg M1, ki ni izpolnil pogojev za PR ali PRt</li> </ul>
Stopnja skupne remisije (SR)	• $(\text{število bolnikov s PR} + \text{število bolnikov s PRt}) \div \text{število primernih bolnikov, ki so prejeli klofarabin}$

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

Za določanje stopnje skupne remisije (SR) pri bolnikih, ki so prejeli intenzivno predhodno zdravljenje (starih  $\leq 21$  let ob prvi diagnozi) s ponovljeno ali neodzivno ALL, opredeljeno po francosko-ameriško-britanski klasifikaciji, so opravili večcentrično, odprto, neprimerjalno študijo

klofarabina 2. faze. Največji odmerek klofarabina, ki so ga bolniki prenašali, določen v zgoraj opisani študiji 1. faze, 52 mg/m<sup>2</sup>/dan, so dajali z intravensko infuzijo 5 dni zaporedoma, vsakih 2 do 6 tednov. V tabeli spodaj je povzetek ključnih rezultatov učinkovitosti, pridobljenih v tej študiji.

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

Uporaba klofarabina je dramatično in hitro zmanjšala število perifernih levkemičnih celic pri 31 od 33 bolnikov (94 %), ki so na začetku zdravljenja imeli merljivo absolutno število blastov. Pri 12 bolnikih, pri katerih je prišlo do skupne remisije (PR + PRt), je bila mediana časa preživetja 66,6 tednov od datuma zbiranja podatkov. Odzive so videli pri vseh imunofenotipih ALL, vključno s pre-B- in T-celično. Čeprav stopnja transplantacije ni bila končna točka študije, je po zdravljenju s klofarabinom 10/61 bolnikov (16 %) prejelo HSCT (3 po PR, 2 po PRt, 3 po DR, zdravljenje 1 bolnika je bilo ocenjeno kot neuspelo po IRRP, zdravljenje enega po so pri IRRP označili kot zdravljenje, ki ga ni mogoče oceniti). Trajanje odziva pri bolnikih, ki so prejeli HSCT, je mešano.

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

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

<b>Najboljši odgovor</b>	<b>Čas do SR (tedni)</b>	<b>Trajanje remisije (tedni)</b>	<b>Celokupno preživetje (tedni)</b>
<b>Bolniki brez presaditve</b>			
PR	5,7	4,3	66,6
PR	14,3	6,1	58,6
PR	8,3	47,9	66,6

PRt	4,6	4,6	9,1
PR	3,3	58,6	72,4
PRt	3,7	11,7	53,7
<b>Bolniki s presaditvijo med trajajočo remisijo*</b>			
PRt	8,4	11,6+	145,1+
PR	4,1	9,0+	111,9+
PRt	3,7	5,6+	42,0
PR	7,6	3,7+	96,3+
<b>Bolniki s presaditvijo po alternativnem zdravljenju ali relapsu*</b>			
PRt	4,0	35,4	113,3+**
PR	4,0	9,7	89,4***

\* Trajanje remisije preverjeno ob času presaditve

\*\* Pri bolniku je bila izvedena presaditev po alternativnem zdravljenju

\*\*\* Pri bolniku je bila izvedena presaditev po relapsu

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorbcija in porazdelitev

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

### **Farmakokinetika pri bolnikih, starih od 2 do 19 let s ponovljeno ali neodzivno ALL ali AML po intravenskem infundiranju več odmerkov klorarabina**

Parameter	Ocena, ki temelji na nekompartmentalni analizi (n = 14/n = 14)	Ocena, ki temelji na drugi analizi
<b>Porazdelitev:</b>		
Volumen porazdelitve ( Stanje dinamičnega ravnovesja)	172 l/m <sup>2</sup>	
Vezava na beljakovine v plazmi		47,1 %
Serumski albumin		27,0 %
<b>Izločanje:</b>		
β-razpolovni čas klorarabina	5,2 ure	
razpolovni čas klorarabin trifosfata		> 24 ur
Sistemiški očistek	28,8 l/h/m <sup>2</sup>	
Ledvični očistek	10,8 l/h/m <sup>2</sup>	
Odmerek, izločen z urinom	57 %	

Multivariantna analiza je pokazala, da je farmakokinetika klorarabina odvisna od telesne mase in čeprav so ugotovili, da število belih krvnih celic vpliva na farmakokinetiko klorarabina, ta učinek ni bil zadosten, da bi odmerjanje za posameznega bolnika določili na podlagi števila belih krvnih celic. Pri intravenskem infundiranju 52 mg klorarabina/m<sup>2</sup> je bila izpostavljenost pri bolnikih z zelo različno telesno maso enaka. Vendar je vrednost C<sub>max</sub> obratno sorazmerna s telesno maso bolnika, zato je pri majhnih otrocih vrednost C<sub>max</sub> na koncu infundiranja lahko večja kot pri tipičnem 40 kg otroku, ki prejme enak odmerek klorarabina na m<sup>2</sup>. Temu ustrezno je treba pri otrocih, ki tehtajo < 20 kg, razmisliti o daljšem času infundiranja (glejte poglavje 4.2).

### Biotransformacija in izločanje

Klorarabin se izloča s kombinacijo ledvičnega in neledvičnega izločanja. Po 24 urah se približno 60 % odmerka izloči z urinom v nespremenjeni obliki. Hitrost očistka klorarabina je videti večja kot hitrost

glomerularne filtracije, kar kaže na filtracijo in tubularno sekrecijo kot mehanizma izločanja skozi ledvice. Klofarabin se ne presnavlja z encimskim sistemom citokrom P450 (CYP) v količini, ki bi jo bilo mogoče zaznati, pot neledvičnega izločanja trenutno ostaja neznana.

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

V tej populaciji niso ugotovili razmerja med izpostavljenostjo klofarabinu ali klofarabin trifosfatu ter učinkovitostjo ali toksičnostjo.

#### Posebne skupine bolnikov

##### Odrasli (stari > 21 in < 65 let)

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

##### Starejši bolniki (≥ 65 let)

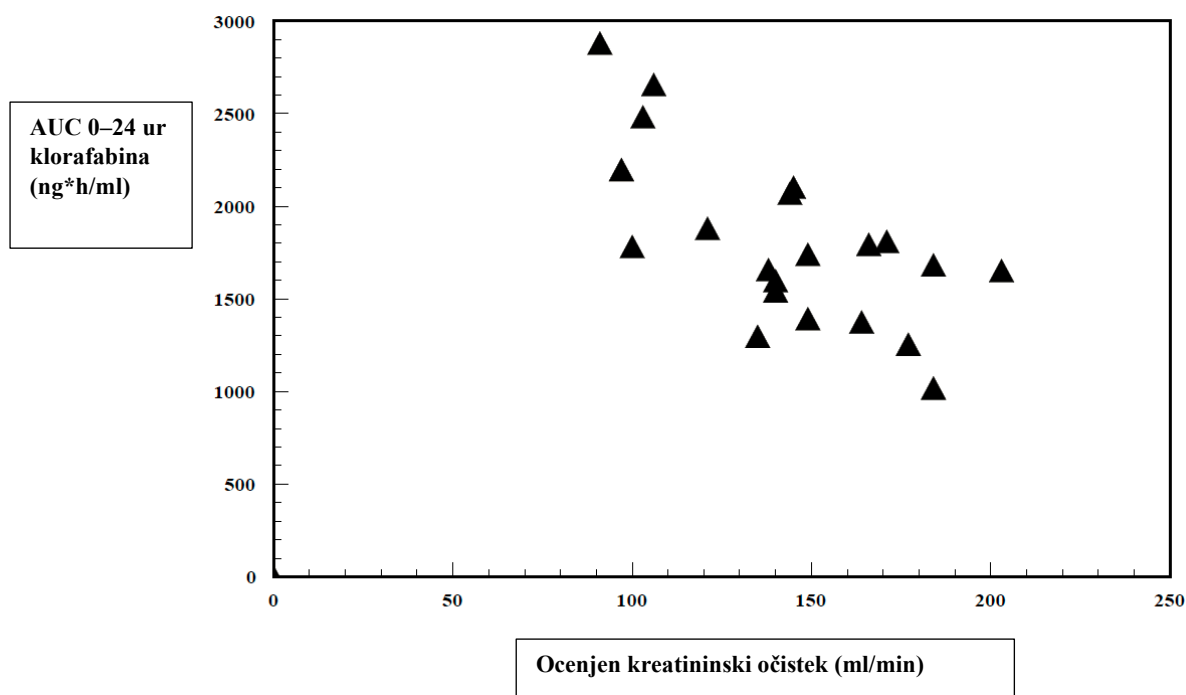
Trenutno ni na voljo dovolj podatkov, da bi ocenili varnost in učinkovitost klofarabina pri bolnikih, starih 65 ali starejših.

##### Okvara ledvic

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

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

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



### Okvara jeter

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

### **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

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

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

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

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

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

Pri mišjih samicah so pri edinem uporabljenem odmerku, 225 mg klofarabina/m<sup>2</sup>/dan, opazili zapoznelo atrofijo jajčnikov ali degeneracijo in apoptozo maternične sluznice.

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

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

Študij kancerogenosti niso izvedli.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

natrijev klorid  
voda za injekcije

### **6.2 Inkompatibilnosti**

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

### **6.3 Rok uporabnosti**

3 leta

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

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Ne zamrzujte.

Za pogoje shranjevanja po redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Viala iz stekla tipa I z zamaškom iz bromobutilne gume in objemnim tesnilom z dvižno (»flip-off«) zaporko. Viala vsebujejo 20 ml koncentrata za raztopino za infundiranje, pakirane pa so v škatlo. Vsaka škatla vsebuje 1, 3, 4, 10 ali 20 vial.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

### **6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom**

Posebni varnostni ukrepi za dajanje zdravila



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

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

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

Infuzijske raztopine zdravila Klofarabin Makpharm, pripravljene kot je opisano zgoraj, so združljive s polipropilenskimi in PVC infuzijskimi vrečkami.

#### Navodila za ravnanje z zdravilom

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

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

Nosečnice ne smejo delati z zdravilom Klofarabin Makpharm.

#### Odlaganje

Zdravilo Klofarabin Makpharm je namenjeno samo za enkratno uporabo. Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## **7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET**

Makpharm d.o.o.  
Trnjanska cesta 37/1  
10 000 Zagreb  
Hrvaška

## **8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

H/18/02504/001-005

## **9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET**

Datum prve odobritve: 29.10.2018  
Datum zadnjega podaljšanja: 29.11.2021

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

13.10.2021