

КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Клофарабин Зентива 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор
Clofarabin Zentiva 1 mg/ml concentrate for solution for infusion

ИЗПЪЛНИТЕЛНА АГЕНЦИЯ ПО ЛЕКАРСТВАТА	
Кратка характеристика на продукта Приложение 1	
Адм. Рег. №	2017-0232
Разрешение №	
BG/MA/MP -	64321 / 10-01-2024
Одобрение №	

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Един ml концентрат съдържа 1 mg клофарабин (clofarabine).
Всеки флакон от 20 ml съдържа 20 mg клофарабин.

Помощно вещество с известно действие
Този лекарствен продукт съдържа 71 mg натрий на флакон.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Концентрат за инфузионен разтвор

Бистър, почти безцветен разтвор, практически свободен от частици, с pH от 4,5 до 7,5 и осмоларитет от 270 до 310 mOsm/l.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лечение на остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ) при педиатрични пациенти, които са получили рецидив или са рефрактерни на лечение след най-малко две предшестващи схеми и когато няма друг вариант за лечение, за който се очаква да доведе до трайно повлияване. Безопасността и ефикасността са оценени в проучвания върху пациенти на възраст ≤ 21 години към момента на първоначално поставяне на диагнозата (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Терапията трябва да започне и да се провежда под контрола на лекар с опит в лечението на пациенти, страдащи от остри левкемии.

Дозировка

Популация възрастни (включително старческа възраст)

Понастоящем няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността на клофарабин при възрастни пациенти (вж. точка 5.2).

Педиатрична популация

Деца и юноши (възраст ≥ 1 година)

Препоръчителната доза при монотерапия е 52 mg/m^2 телесна повърхност, прилагана ежедневно чрез интравенозна инфузия в течение на 2 часа за 5 последователни дни. Телесната повърхност



трябва да се изчислява, като се използва действителния ръст и тегло на пациента преди началото на всеки цикъл. Циклите на лечение трябва да се повтарят на всеки 2 до 6 седмици (от деня на започване на предишния цикъл) след възстановяване на нормалната хемопоеза (т.е. $ABN \geq 0,75 * 10^9/l$) и възвръщане към изходната органна функция. Намаляване на дозата с 25% може да бъде оправдано при пациенти, изпитали значителна токсичност (вж. по-долу). Засега има ограничен опит с пациенти, подложени на повече от 3 цикъла на лечение (вж. точка 4.4).

Повечето пациенти, повлияващи се от клофарабин, достигат отговор след 1 или 2 цикъла на лечение (вж. точка 5.1). Затова потенциалната полза и рисковете, свързани с продължаване на терапията при пациенти, които не показват хематологично и/или клинично подобрене след 2 цикъла на лечение, трябва да бъдат оценени от лекуващия лекар (вж. точка 4.4).

Деца с тегло < 20 kg

Трябва да се обмисли време на инфузията > 2 часа, за да се улесни намаляването на симптоми като тревожност и раздразнителност и за избягване на неоправдано високи максимални концентрации на клофарабин (вж. точка 5.2).

Деца на възраст < 1 година

Няма данни за фармакокинетиката, безопасността или ефикасността на клофарабин при кърмачета. По тази причина, препоръка за безопасна и ефективна дозировка при пациенти на възраст < 1 година все още не може да бъде дадена.

Намаляване на дозата при пациенти с хематологична токсичност

Ако АБН не се възстанови в рамките на 6 седмици след началото на цикъла на лечение, трябва да се направи костномозъчен аспират/биопсия за определяне на възможно рефрактерно заболяване. При липса на данни за персистираща левкемия се препоръчва дозата за следващия цикъл да бъде редуцирана с 25% от предишната доза след възстановяване на АБН до $\geq 0,75 * 10^9/l$. Ако стойностите на АБН се задържат $< 0,5 * 10^9/l$ за по-дълго от 4 седмици след началото на последния цикъл, се препоръчва дозата за следващия цикъл да се намали с 25%.

Намаляване на дозата при пациенти с нехематологична токсичност

Инфекциозни събития

Ако пациентът развие клинично значима инфекция, лечението с клофарабин може да се прекъсне до клиничното ѝ овладяване. От този момент нататък лечението може да се възобнови при пълна доза. В случай на възникване на втора, клинично значима, инфекция лечението с клофарабин трябва да се прекрати до клиничното ѝ овладяване, като след това може да се възобнови при намалена с 25% доза.

Неинфекциозни събития

Ако при даден пациент възникнат една или повече тежки токсични реакции (токсични реакции от 3-та степен с изключение на гадене и повръщане, съгласно общите критерии за токсичност (ОКТ) на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI) на САЩ), лечението трябва да се отложи до тяхното отзвучаване с достигане до изходните параметри или до момента, когато те вече не са тежки и потенциалната полза от продължаване на лечението с клофарабин надвишава риска, свързан с това продължаване. В този случай се препоръчва клофарабин да се прилага при намалена с 25% доза.

Ако даден пациент получи същата тежка токсична реакция за втори път, лечението трябва да се отложи до нейното отзвучаване с достигане до изходните параметри или до момента, когато тя вече не е тежка и потенциалната полза от продължаване на лечението с клофарабин надвишава риска, свързан с това продължаване. В този случай се препоръчва клофарабин да се прилага при намалена с още 25% доза.



При всеки пациент, получил тежка токсична реакция за трети път, тежка токсична реакция, която не отзвучава в рамките на 14 дни (вж. по-горе за изключенията) или животозастрашаваща, или инвалидизираща токсична реакция (токсичност от 4-та степен според NCI OKT), лечението с клофарабин трябва да се прекрати (вж. точка 4.4).

Специални популации

Бъбречно увреждане

Ограничените налични данни показват, че клофарабин може да кумулира при пациенти с намален креатининов клирънс (вж. точки 4.4 и 5.2). Клофарабин е противопоказан при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.3) и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.4).

При пациенти с умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс $30 - < 60 \text{ ml/min}$) се налага намаляване на дозата с 50% (вж. точка 5.2).

Чернодробно увреждане

Липсва опит при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин $> 1,5$ x горната граница на нормата плюс ASAT и ALAT > 5 x горната граница на нормата), а черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност. Следователно, клофарабин е противопоказан при пациенти с тежко чернодробно увреждане (вж. точка 4.3) и трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точка 4.4).

Начин на приложение

Препоръчителната доза трябва да се приложи чрез интравенозна инфузия, въпреки че в клинични изпитвания е прилагана през централен венозен катетър. Клофарабин не трябва да се смесва или да се прилага едновременно с други лекарствени продукти през един и същ интравенозен път (вж. точка 6.2). За указания относно филтрирането и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Употреба при пациенти с тежка бъбречна недостатъчност или тежко чернодробно увреждане.

Кърмене (вж. точка 4.6).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Клофарабин Зентива представлява мощен антинеопластичен агент с потенциално значими хематологични и нехематологични нежелани реакции (вж. точка 4.8).

При пациенти на лечение с клофарабин трябва да се проследяват внимателно следните показатели:

- Пълна кръвна картина с определяне броя на тромбоцитите трябва да се изследва на редовни интервали от време, по-често при пациенти, развиващи цитопении;
- Бъбречна и чернодробна функция преди, по време на активното лечение и след терапията. Клофарабин трябва да се преустанови незабавно, ако се наблюдава значително увеличение на стойностите на креатинина, чернодробните ензими или билирубина;



- Респираторен статус, кръвно налягане, баланс на течностите и телесно тегло по време на и непосредствено след края на 5-дневния период на приложение на клофарабин.

Трябва да се очаква потискане на костния мозък. То обикновено е обратимо и зависимо от дозата. При пациенти, лекувани с клофарабин, е наблюдавано тежко потискане на костния мозък, включително неутропения, анемия и тромбоцитопения. Съобщава се за хеморагия, включително церебрална, гастроинтестинална и пулмонална хеморагия, която може да е фатална. Повечето от случаите са свързани с тромбоцитопения (вж. точка 4.8).

Освен това, в началото на лечението повечето пациенти в клиничните изпитвания са имали хематологично нарушение като проява на левкемия. Поради предшестващото имунокомпрометирано състояние на тези пациенти и продължителната неутропения, която може да се появи в резултат на лечение с клофарабин, тези пациенти са изложени на повишен риск от тежки опортюнистични инфекции, включително тежък сепсис с потенциален фатален изход. Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на инфекции и своевременно лекувани.

При лечение с клофарабин са съобщени случаи на ентероколит, включително неутропеничен колит, тифлит и колит, причинен от *C. difficile*. Това се наблюдава по-често в рамките на 30 дни след началото на лечението и при комбинирана химиотерапия. Ентероколитът може да доведе до некроза, перфорация или септични усложнения и може да се свързва с фатален изход (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за прояви и симптоми на ентероколит.

Има съобщения за синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson Syndrome, SJS) и токсична епидермална некролиза (Toxic Epidermal Necrolysis, TEN), включително фатални случаи (вж. точка 4.8). Клофарабин трябва да се преустанови при ексфолиативен или булозен обрив, или при съмнения за SJS или TEN.

Приложението на клофарабин води до бързо намаляване на левкемичните клетки в периферната кръв. Подлаганите на лечение с клофарабин пациенти трябва да бъдат оценявани и проследявани за признаци и симптоми на синдром на туморен разпад и освобождаване на цитокини (напр. тахипнея, тахикардия, хипотония, белодробен), които могат да прераснат в синдром на системен възпалителен отговор (ССВО)/синдром на нарушена капилярна пропускливост (СНКП) и/или органна дисфункция (вж. точка 4.8).

- Трябва да се обмисли профилактично приложение на алопуринол, ако се очаква хиперурикемия (туморен лизис).
- Пациентите трябва да получават течности интравенозно по време на 5-дневния период на приложение на клофарабин, за да се намалят ефектите на туморен лизис и други събития.
- Използването на стероиди профилактично (напр. 100 mg/m² хидрокортизон в дните от 1 до 3) може да бъде от полза за предотвратяване на признаци или симптоми на ССВО или нарушена капилярна пропускливост.

Клофарабин трябва да се прекрати незабавно, ако пациентите покажат ранни признаци или симптоми на ССВО, синдром на нарушена капилярна пропускливост или значителна органна дисфункция и трябва да се предприемат подходящи поддържащи мерки. Освен това, лечението с клофарабин трябва да се преустанови, ако по някаква причина пациентът развие хипотония през 5-те дни от прилагането на лекарството. По-нататъшно лечение с клофарабин, по принцип при по-ниски дози, може да се обмисли, когато пациентите са стабилизирани и органната функция се е възстановила до изходно ниво.

Повечето пациенти, които се повлияват от клофарабин, показват отговор след 1 или 2 цикъла на лечение (вж. точка 5.1). Затова лекуващият лекар трябва да оцени потенциалната полза и рисковете, свързани с продължаване на терапията при пациенти, които не показват хематологично и/или клинично подобрене след 2 цикъла на лечение.



Пациенти със сърдечно заболяване и такива, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че влияят върху кръвното налягане или сърдечната функция, трябва да се проследяват внимателно по време на лечението с клофарабин (вж. точки 4.5 и 4.8).

Липсва опит от клинични изпитвания при педиатрични пациенти с бъбречна недостатъчност (определена при клиничните изпитвания като серумен креатинин ≥ 2 x горната граница на нормата за възрастта), а клофарабин се излъчва главно през бъбреците. Фармакокинетичните данни показват, че клофарабин може да кумулира при пациенти с намален креатининов клирънс (вж. точка 5.2). Затова клофарабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с лека до умерена бъбречна недостатъчност (вж. точка 4.2 за коригиране на дозата). Профилът на безопасност на клофарабин не е установен при пациенти с тежко бъбречно увреждане или пациенти, получаващи бъбречно заместителна терапия (вж. точка 4.3). Едновременната употреба на лекарствени продукти, свързани с бъбречна токсичност и такива, елиминирани чрез тубулна секреция, като НСПВС, амфотерицин В, метотрексат, аминоксиди, съединения на платината, фоскарнет, пентамидин, циклоспорин, такролимус, ацикловир и валганцикловир, трябва да се избягва, особено по време на 5-дневния период на приложение на клофарабин; трябва да се предпочитат такива лекарствени продукти, за които няма данни, че са нефротоксични (вж. точки 4.5 и 4.8). Наблюдавана е бъбречна недостатъчност или остра бъбречна недостатъчност в резултат на инфекции, сепсис и синдром на туморен разпад (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се наблюдават за бъбречна токсичност и клофарабин трябва да се прекрати, ако е необходимо.

Наблюдавано е, че честотата и тежестта на нежеланите реакции, по-специално инфекция, миелосупресия (неутропения) и хепатотоксичност, са повишени, когато клофарабин се използва в комбинация. Във връзка с това, пациентите трябва да бъдат проследявани внимателно, когато клофарабин се използва в комбинирани схеми.

Пациенти, лекувани с клофарабин, могат да получат повръщане и диария; по тази причина те трябва да бъдат посъветвани за съответните подходящи мерки за избягване на дехидратация. Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако се появят симптоми на замаяване, примаяване или намалено отделяне на урина. Трябва да се обмисли профилактичното прилагане на лекарствени продукти против повръщане.

Липсва опит при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин $> 1,5$ x горната граница на нормата плюс ASAT и ALAT > 5 x горната граница на нормата), а черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност. Следователно, клофарабин трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти с леко до умерено чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3). Едновременната употреба на лекарствени продукти, свързани с чернодробна токсичност, трябва да се избягва винаги, когато е възможно (вж. точки 4.5 и 4.8).

Ако пациентът получи хематологична токсичност при неутропения от 4-та степен (АБН $< 0,5 \times 10^9/l$) с продължителност ≥ 4 седмици, след това дозата трябва да се намали с 25% за следващия цикъл.

При всеки пациент, получил тежка нехематологична токсична реакция (токсична реакция от 3-та степен, според NCI ОКТ) за трети път, тежка токсична реакция, която не отзвучава в рамките на 14 дни (с изключение на гадене/повръщане), или животозастрашаваща, или инвалидизираща неинфекциозна нехематологична токсична реакция (токсична реакция от 4-та степен, според NCI ОКТ) лечението с клофарабин трябва да се прекрати (вж. точка 4.2).

Пациенти, които са били подложени на трансплантация на хемопоетични стволови клетки (ТХСК) може да са с по-висок риск за хепатотоксичност, насочващ за венооклузивна болест (ВОБ) след лечение с клофарабин (40 mg/m^2), когато се използва в комбинация с етопозид (100 mg/m^2) и циклофосфамид (440 mg/m^2). По време на постмаркетинговия период са наблюдавани хепатотоксични нежелани реакции на ВОБ при педиатрични и възрастни пациенти след



лечение с клофабин, са свързани с фатален изход. Съобщени са случаи на хепатит и чернодробна недостатъчност, включително с летален изход при лечение с клофабин (вж. точка 4.8).

Повечето пациенти са получавали определени терапевтични лечения, които включват бусулфан, мелфалан и/или комбинация от циклофосфамид и лъчетерапия на цялото тяло. В едно комбинирано проучване фаза 1/2 на клофабин при педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна остра левкемия са съобщени тежки хепатотоксични събития.

Понастоящем има ограничени данни за безопасността и ефикасността на клофабин при приложението му за повече от 3 цикъла на лечение.

Този лекарствен продукт съдържа 71 mg натрий на флакон, еквивалентни на 4% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием от 2 g натрий за възрастен.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Досега не са провеждани специални проучвания за взаимодействията на клофабин. Не са известни, обаче, клинично значими взаимодействия с други лекарствени продукти или тестове за лабораторни изследвания.

Клофабин не се метаболизира в откриваеми количества от цитохром P450 (CYP) ензимната система. Затова е малко вероятно да взаимодейства с активни вещества, които потискат или стимулират цитохром P450 ензимите. В допълнение, клофабин е малко вероятно да потиска която и да е от 5-те главни изоформи на CYP при човека (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A4), или да стимулира 2 от тези изоформи (1A2 и 3A4) при плазмените концентрации, достигани след интравенозна инфузия на 52 mg/m²/ден. В резултат на това, не се очаква да повлиява метаболизма на активни вещества, известни като субстрати на тези ензими.

Клофабин се екскретира главно през бъбреците. Поради това, съпътстващата употреба на лекарствени продукти, които се свързват с бъбречна токсичност и такива, които се елиминират чрез тубулна секреция, като НСПВС, амфотерицин В, метотрексат, аминозиди, съединения на платината, фоскарнет, пентамидин, циклоспорин, такролимус, ацикловир и валганцикловир, трябва да се избягва, особено по време на 5-дневния период на приложение на клофабин (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

Черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност. Поради това, едновременното използване с лекарствени продукти, които се свързват с чернодробна токсичност, трябва да се избягва винаги, когато е възможно (вж. точки 4.4 и 4.8).

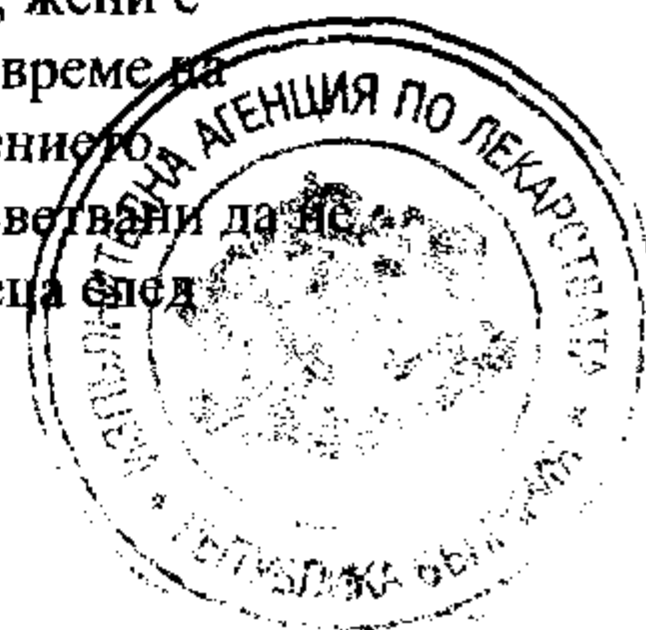
Пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че повлияват кръвното налягане или сърдечната функция, трябва да се проследяват внимателно по време на лечение с клофабин (вж. точки 4.4 и 4.8)

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Поради генотоксичния риск, който носи лечението с клофабин (вж. точка 5.3), жени с детероден потенциал трябва да използват ефективни методи за контрацепция по време на лечението с клофабин и в продължение на 6 месеца след приключване на лечението. Мъжете трябва да използват ефективни методи за контрацепция и да бъдат посъветвани да не стават бащи, докато получават лечение с клофабин и в продължение на 3 месеца след приключване на лечението.

Бременност



Няма данни за употребата на клофарабин при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност, вкл. тератогенност (вж. точка 5.3).

Клофарабин може да причини сериозни вродени аномалии, когато се прилага по време на бременност. Затова Клофарабин Зентива не трябва да се използва по време на бременност, особено през първия триместър, освен в случай на категорична необходимост (т.е. само, ако потенциалната полза за майката е по-голяма от риска за плода). Ако пациентката забременее по време на лечение с клофарабин, тя трябва да бъде информирана за възможните рискове за плода.

Кърмене

Не е известно дали клофарабин или неговите метаболити се екскретират в кърмата. Екскрецията на клофарабин в млякото на животни не е била проучвана. Поради наличния потенциал за сериозни нежелани реакции при кърмчета обаче, кърменето трябва да се преустанови преди, по време на и в рамките на 2 седмици след приключване на лечение с Клофарабин Зентива (вж. точка 4.3).

Фертилитет

Наблюдавани са свързани с дозата токсични ефекти върху мъжките репродуктивни органи при мишки, плъхове и кучета и токсични ефекти върху женските репродуктивни органи при мишки (вж. точка 5.3). Тъй като ефектът от лечението с клофарабин върху фертилитета при хора не е известен, трябва да се обсъди репродуктивно планиране с пациентите, както е уместно.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Не са провеждани проучвания за ефектите на клофарабин върху способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, пациентите трябва да бъдат информирани, че може да получат нежелани реакции като замаяност, примаяване или пристъпи на прилошаване по време на лечението и да бъдат предупредени да не шофират или работят с машини в такива случаи.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Почти всички пациенти (98%) са получили поне една нежелана реакция, счетена от изследователя за свързана с клофарабин. Най-често съобщаваните са гадене (61% от пациентите), повръщане (59%), фебрилна неутропения (35%), главоболие (24%), обрив (21%), диария (20%), пруритус (20%), пирексия (19%), синдром на палмарно-плантарна еритродизестезия (15%), умора (14%), тревожност (12%), възпаление на лигавиците (11%) и зачервяване (11%). Шестдесет и осем пациенти (59%) са получили поне една сериозна, свързана с клофарабин нежелана реакция. Един пациент е прекъснал лечението поради хипербилирубинемия от 4-та степен след прием на 52 mg/m²/ден, която се счита за свързана с лечението с клофарабин. Трима пациенти са починали от нежелани събития, преценени от изследователя като свързани с лечението с клофарабин: един пациент е починал от респираторен дистрес, хепатоцелуларно увреждане и синдром на нарушена капилярна пропускливост; един пациент от VRE сепсис и мултиорганна недостатъчност; и един пациент от септичен шок и мултиорганна недостатъчност.

Табличен списък на нежеланите реакции

Предоставената информация се основава на данни, получени от клинични изпитвания, в които 115 пациенти (на възраст > 1 и ≤ 21 години) с ОЛЛ, или с остра миелоидна левкемия (ОМЛ) са получили поне една доза клофарабин в препоръчителната доза от 52 mg/m² дневно за 5 дни.



В таблицата по-долу са изброени нежеланите реакции по системно-органна класификация и честота (много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\,000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\,000$ до $< 1/1\,000$) и много редки ($< 1/10\,000$)). Нежеланите реакции, съобщени по време на постмаркетинговия период, също са включени в таблицата по-долу в категорията „с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка)”. При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Пациентите в напреднали стадии на ОЛЛ или ОМЛ могат да имат съпътстващи състояния, които правят причинно-следствената връзка на нежеланите реакции трудна за оценка поради разнообразието от симптоми, свързани с основното заболяване, неговото прогресиране и едновременното приложение на много на брой лекарствени продукти.

Нежелани реакции, считани за свързани с клофарабин и съобщени с честота $\geq 1/1\,000$ (т.е. при $> 1/115$ пациенти) в клинични изпитвания и постмаркетингов период	
Инфекции и инфестации	<i>Чести:</i> Септичен шок*, сепсис, бактериемия, пневмония, херпес зостер, херпес симплекс, орална кандидоза <i>С неизвестна честота:</i> Колит, причинен от <i>C. difficile</i>
Неоплазми – доброкачествени, злокачествени и неопределени (вкл. кисти и полипи)	<i>Чести:</i> Синдром на туморен разпад*
Нарушения на кръвта и лимфната система	<i>Много чести:</i> Фебрилна неутропения <i>Чести:</i> Неутропения
Нарушения на имунната система	<i>Чести:</i> Свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	<i>Чести:</i> Анорексия, намален апетит, дехидратация <i>С неизвестна честота:</i> хипонатриемия
Психични нарушения	<i>Много чести:</i> Тревожност <i>Чести:</i> Възбуда, безпокойство, промяна в психичното състояние
Нарушения на нервната система	<i>Много чести:</i> Главоболие <i>Чести:</i> Сънливост, периферна невропатия, парестезии, замаяност, тремор
Нарушения на ухото и лабиринта	<i>Чести:</i> Хипоакузис
Сърдечни нарушения	<i>Чести:</i> Перикарден излив*, тахикардия*
Съдови нарушения	<i>Много чести:</i> Зачервяване* <i>Чести:</i> Хипотония*, синдром на нарушена капилярна пропускливост, хематом,
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	<i>Чести:</i> Респираторен дистрес, епистаксис, диспнея, тахипнея, кашлица
Стомашно-чревни нарушения	<i>Много чести:</i> Повръщане, гадене, диария



	<i>Чести:</i> Хеморагия в устната кухина, кървене от венците, хематемеза, коремна болка, стоматит, болка в горната абдоминална област, прокталгия, улцерации в устната кухина <i>С неизвестна честота:</i> Повишение на панкреатичните ензими амилаза и липаза в серума, ентероколит, неутропеничен колит, тифлит
Хепатобилиарни нарушения	<i>Чести:</i> Хипербилирубинемия, жълтеница, венооклузивна болест, повишени стойности на аланинаминотрансфераза (ALAT)* и аспартатаминотрансфераза (ASAT)*, чернодробна недостатъчност <i>Нечести:</i> Хепатит
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	<i>Много чести:</i> Умора, пирексия, възпаление на лигавиците <i>Чести:</i> Мултиорганна недостатъчност, синдром на системен възпалителен отговор*, болка, втрисане, раздразнителност, оток, периферен оток, горещи вълни, необичайни усещания
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	<i>Много чести:</i> Синдром на палмарно-плантарна еритродисестезия, пруритус, <i>Чести:</i> Макуло-папулозен обрив, петехии, еритем, сърбящ обрив, ексфолиация на кожата, генерализиран обрив, алоpecia, кожна хиперпигментация, генерализиран еритем, еритематозен обрив, суха кожа, хиперхидроза <i>С неизвестна честота:</i> Синдром на Stevens- Johnson, токсична епидермална некролиза
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	<i>Чести:</i> Болки в крайниците, миалгия, болки в костите, болки в гръдната стена, артралгия, болки във врата и гърба
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	<i>Чести:</i> Хематурия* <i>Чести:</i> Бъбречна недостатъчност, остра бъбречна недостатъчност
Изследвания	<i>Чести:</i> Намаляване на теглото
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	<i>Чести:</i> Контузии

* вж. по-долу

** Всички нежелани реакции, които са настъпили най-малко два пъти (т.е. 2 или повече реакции (1,7%)) са включени в тази таблица

Описание на избрани нежелани реакции



Нарушения на кръвта и лимфната система

Най-честите отклонения в хематологичните лабораторни показатели, наблюдавани при пациенти лекувани с клофарабин, са анемия (83,3%; 95/114); левкопения (87,7%; 100/114); лимфопения (82,3%; 93/113), неутропения (63,7%; 72/113) и тромбоцитопения (80,7%; 92/114). По-голямата част от тези събития са били от степен ≥ 3 .

По време на постмаркетинговия период има съобщения за продължителни цитопении (тромбоцитопения, анемия, неутропения и левкопения) и костно-мозъчна недостатъчност. Наблюдавани са събития на кръвене при наличие на тромбоцитопения. Съобщава се за хеморагия, включително церебрална, гастроинтестинална и пулмонална хеморагия, която може да е свързана с фатален изход (вж. точка 4.4).

Съдови нарушения

Шестдесет и четирима пациенти от 115 (55,7%) са получили поне една нежелана реакция, проявила се като съдово нарушение. Двадесет и трима пациенти от 115 са получили съдово нарушение, счетено като свързано с клофарабин, като най-често съобщаваните са зачервяване (13 събития; не са сериозни) и хипотония (5 събития; всички счетени за сериозни; вж. точка 4.4). По-голямата част от тези събития на хипотония обаче са наблюдавани при пациенти, които са имали придружаващи тежки инфекции.

Сърдечни нарушения

Петдесет процента от пациентите са получили поне една нежелана реакция, проявила се като сърдечно нарушение. Единадесет реакции при 115 пациенти са счетени като свързани с клофарабин, като нито една не е била сериозна, а най-често съобщаваното сърдечно нарушение е тахикардия (35%) (вж. точка 4.4); при 6,1% (7/115) пациенти тахикардията е счетена за свързана с клофарабин. По-голямата част от сърдечните нежелани реакции са съобщени през първите 2 цикъла.

Перикарден излив и перикардит са наблюдавани като нежелани реакции при 9% (10/115) от пациентите. Три от тези събития са оценени като свързани с клофарабин: перикарден излив (2 събития; 1 от които сериозно) и перикардит (1 събитие; несериозно). При по-голямата част от пациентите (8/10) перикардният излив и перикардитът са определени като асимптомни и с малко или без клинично значение при ехокардиографско изследване. Перикардният излив обаче е бил клинично значим при 2 пациенти със свързано с излива хемодинамично нарушение.

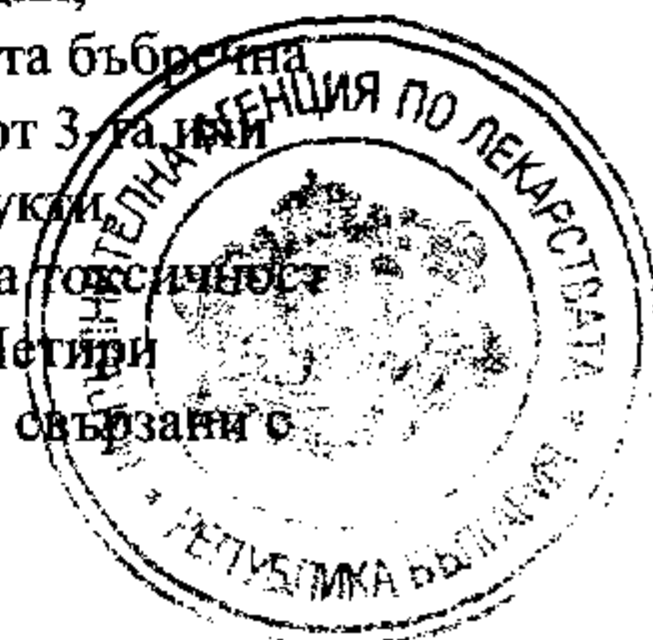
Инфекции и инфестации

Четиридесет и осем процента от пациентите са имали една или повече продължаващи инфекции преди лечението с клофарабин. Общо 83% от пациентите са получили поне 1 инфекция като нежелана реакция след лечение с клофарабин, включително гъбична, вирусна и бактериална инфекция (вж. точка 4.4). Двадесет и едно (18,3%) събития са счетени за свързани с клофарабин, от които за сериозни са приети инфекция свързана с катетъра (1 събитие), сепсис (2 събития) и септичен шок (2 събития; 1 пациент е починал (вж. по-горе)).

По време на постмаркетинговия период има съобщения за бактериални, гъбични и вирусни инфекции, които може да бъдат фатални. Тези инфекции може да доведат до септичен шок, дихателна недостатъчност, бъбречна недостатъчност и/или полиорганна недостатъчност.

Нарушения на бъбреците и пикочните пътища

Четиридесет и един пациенти от 115 (35,7%) са получили поне една нежелана реакция, проявила се като нарушение на бъбреците и пикочните пътища. Най-често срещаната бъбречна токсичност при педиатрични пациенти е повишен креатинин. Повишен креатинин от 3-та или 4-та степен се наблюдава при 8% от пациентите. Нефротоксични лекарствени продукти, туморен разпад и туморен разпад с хиперурикемия могат да допринесат за бъбречна токсичност (вж. точки 4.3 и 4.4). Като цяло хематурия е наблюдавана при 13% от пациентите. Четири нежелани реакции, свързани с бъбречни нарушения при 115 пациенти са счетени за свързани с



клофарабин, като нито една не е била сериозна; хематурия (3 събития) и остра бъбречна недостатъчност (1 събитие) (вж. точки 4.3 и 4.4).

Хепатобилиарни нарушения

Черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност на клофарабин и 25,2% от пациентите са получили поне една нежелана реакция, проявила се като хепатобилиарно нарушение (вж. точки 4.3 и 4.4). Шест събития са счетени за свързани с клофарабин, от които остър холецистит (1 събитие), холелитиаза (1 събитие), хепатоцелуларно увреждане (1 събитие; пациентът е починал (вж. по-горе)) и хипербилрубинемия (1 събитие; пациентът е спрял терапията (вж. по-горе)) са оценени като сериозни. Две съобщения при педиатрични пациенти (1,7%) за венооклузивна болест (ВОБ) са счетени за свързани с изпитваното лекарство.

Случаите на ВОБ по време на постмаркетинговия период при педиатрични и възрастни пациенти са били свързвани с фатален изход (вж. точка 4.4).

В допълнение, 50/113 пациенти, получаващи клофарабин, са имали силно (поне 3-та степен по NCI OKT) повишени стойности на ALAT, 36/100 повишени стойности на ASAT и 15/114 повишени стойности на билирубина. По-голямата част от повишените стойности на ALAT и ASAT са настъпили в рамките на 10 дни от приложението на клофарабин и са се върнали до ≤ 2 степен за 15 дни. В случаите, при които са налице данни от проследяване, повечето от повишените стойности на билирубина са се върнали до ≤ 2 степен за 10 дни.

Синдром на системен възпалителен отговор (ССВО) или синдром на нарушена капилярна пропускливост (СНКП)

ССВО, синдром на нарушена капилярна пропускливост (признаци и симптоми на освобождаване на цитокинини, например тахипнея, тахикардия, хипотония, белодробен оток) са съобщени като нежелани реакции при 5% (6/115) от педиатричните пациенти (5 ОЛЛ, 1 АМЛ) (вж. точка 4.4). Съобщени са тринадесет събития на синдром на туморен разпад, синдром на нарушена капилярна пропускливост или ССВО; ССВО (2 събития; и двете счетени за сериозни), синдром на нарушена капилярна пропускливост (4 събития; 3 от които са счетени за сериозни и свързани) и синдром на туморен разпад (7 събития; 6 от които са счетени за свързани, а 3 от тях сериозни).

Случаи на синдром на нарушена капилярна пропускливост, наблюдавани по време на постмаркетинговия период, са били свързвани с фатален изход (вж. точка 4.4).

Стомашно-чревни нарушения

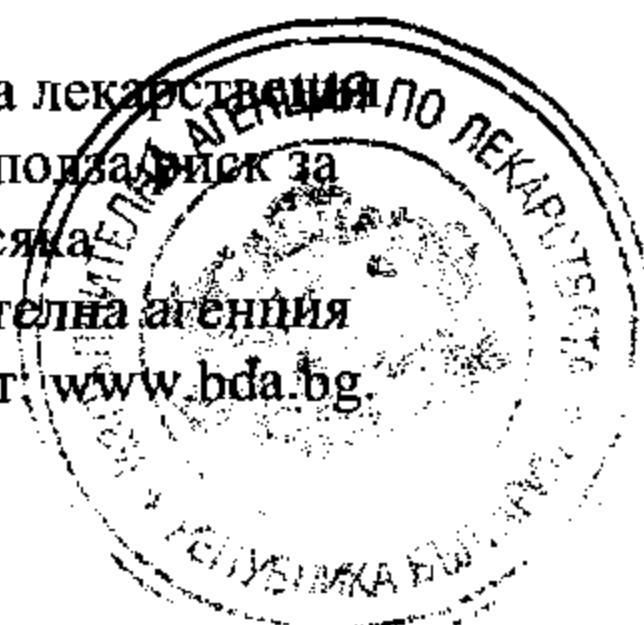
При лечение с клофарабин се съобщава за появата на ентероколит, включително неутропеничен колит, тифлит и причинен от *C. difficile* колит. Ентероколитът може да доведе до некроза, перфорация или септични усложнения и може да е свързан с фатален изход (вж. точка 4.4).

Нарушения на кожата и подкожната тъкан

Има съобщения за синдром на Stevens - Johnson и токсична епидермална некролиза, в това число и фатални случаи при пациенти, които получават или наскоро са лекувани с клофарабин. Има съобщения и за други ексфолиативни състояния.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване: Изпълнителна агенция по лекарствата, ул. „Дамян Груев“ № 8, 1303 София, тел.: +359 28903417, уебсайт: www.bda.bg.



4.9 Предозиране

Симптоми

Няма съобщения за случаи на предозиране. Възможните симптоми на предозиране обаче, се очаква да включват гадене, повръщане, диария и тежка костно-мозъчна супресия. Досега, най-високата дневна доза, прилагана при хора, е 70 mg/m² за 5 последователни дни (двама педиатрични пациенти с ОЛЛ). Токсичните реакции, наблюдавани при тези пациенти, включват повръщане, хипербилирубинемия, повишени стойности на трансаминазите и макулопапулозен обрив.

Лечение

Не съществува специфична антидотна терапия. Препоръчва се незабавно прекратяване на терапията, внимателно наблюдение и предприемане на подходящи поддържащи мерки.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства, антиметаболити, АТС код: L01BB06.

Механизъм на действие

Клофарабин е антиметаболит на пуриновите нуклеозиди. Смята се, че неговата антитуморна активност се дължи на 3 механизма:

- Инхибиране на ДНК полимеразата α , което води до спиране на елонгацията на ДНК веригата и/или ДНК синтезата/репарацията;
- Инхибиране на рибонуклеотид редуктазата с редукция на клетъчните пулове от дезоксинуклеотид трифосфат (дНТФ);
- Нарушаване целостта на митохондриалната мембрана с освобождаване на цитохром С и на други проапоптотични фактори, което води до програмирана клетъчна смърт дори при неделящи се лимфоцити.

Първо, клофарабин трябва да дифузира или да бъде транспортиран до таргетните клетки, където се подлага на последователно фосфорилиране до моно- и бифосфат от вътреклетъчните кинази и накрая до активния конюгат – клофарабин 5'-трифосфат. Клофарабин има висок афинитет към един от активиращите фосфорилиращи ензими – дезоксицитидин киназа – който е по-висок от този на природния субстрат - дезоксицитидин.

В допълнение, клофарабин притежава по-голяма резистентност към клетъчно разграждане от аденозин деаминазата и намалена податливост към фосфоролитично разцепване, отколкото другите активни вещества от своя клас, докато афинитетът на клофарабин трифосфат към ДНК полимеразата α и рибонуклеотид редуктазата е подобен или е по-голям от този на дезоксиаденозин трифосфат.

Фармакодинамични ефекти

In vitro проучванията показват, че клофарабин инхибира клетъчния растеж и е цитотоксичен за редица бързо пролифериращи хематологични клетъчни линии и клетъчни линии от солидни тумори. Той е активен и срещу лимфоцити и макрофаги в латентно състояние. В допълнение,



клофарабин забавя туморния растеж и в някои случаи причинява туморна регресия в подобрани човешки и миши ксенотрансплантати, имплантирани на мишки.

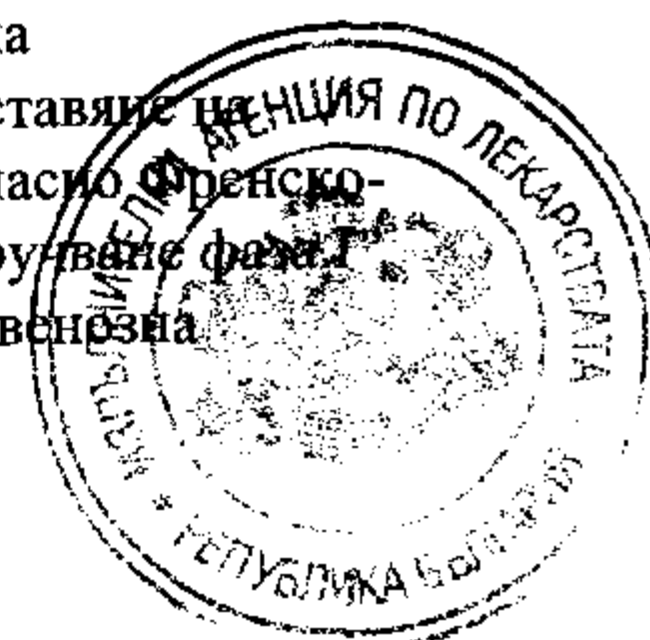
Клинична ефикасност и безопасност

Клинична ефикасност: За да стане възможно извършването на систематична оценка на отговорите, наблюдавани при пациентите, независима комисия за преценка на повлияването от терапията (Independent Response Review Panel, IRRP) определя следните степени на отговор въз основа на определенията, дадени от групата по детска онкология (Children's Oncology Group):

CR = Пълна ремисия	Пациенти, които отговарят на всеки един от следните критерии: • Без данни за циркулиращи бласти или екстрамедуларна болест; • M1 костен мозък ($\leq 5\%$ бласти); • Възстановяване на периферния брой (тромбоцити $\leq 100 \times 10^9/l$ и АБН $\geq 1,0 \times 10^9/l$).
CRp = Пълна ремисия без възстановяване на общия тромбоцитен брой	• Пациенти, които отговарят на всички критерии за CR, с изключение на възстановяване на тромбоцитния брой до $> 100 \times 10^9/l$.
PR = Частична ремисия	Пациенти, които отговарят на следните критерии: • Пълно изчезване на циркулиращите бласти; • M2 костен мозък ($\geq 5\%$ и $\leq 25\%$ бласти) и поява на нормални прогениторни клетки; • M1 костен мозък, който не е в CR или CRp
Степен на обща ремисия (OR)	• $(\text{Брой пациенти с CR} + \text{Брой пациенти с CRp}) \div \text{Брой подходящи пациенти, получаващи клофарабин.}$

Безопасността и ефикасността на клофарабин са оценени в открито несравнително проучване фаза I с повишаване на дозата при 25 педиатрични пациенти с рецидивирала или рефрактерна левкемия (17 ОЛЛ; 8 ОМЛ), при които стандартната терапия не е дала резултат или за които не съществува друга терапия. Приложението е започнало с доза 11,25 с повишаване до 15, 30, 40, 52 и 70 mg/m²/ден чрез интравенозна инфузия за 5 дни, на всеки 2 до 6 седмици в зависимост от токсичността и отговора. Девет от 17 пациенти с ОЛЛ са лекувани по схема 52 mg/m²/ден клофарабин. От 17 пациенти с ОЛЛ, 2-ма получават пълна ремисия (12%; PR), а 2-ма частична ремисия (12%; PR) при вариращи дози. Дозоограничаващите токсични реакции в това проучване са хипербилирубинемия, повишени стойности на трансаминазите и макулопапулозен обрив, получени при 70 mg/m²/ден (2-ма пациенти с ОЛЛ; вж. точка 4.9).

Проведено е многоцентрово, открито, несравнително проучване на клофарабин във фаза II за определяне на степента на обща ремисия (OR) при пациенти със свръхинтензивна предхождаща терапия (на възраст ≤ 21 години към момента на първоначално поставяне на диагнозата), страдащи от рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ, дефинирана, съгласно Френско-американско-британската класификация. Установената в посоченото по-горе проучване фаза I максимално допустима доза от 52 mg/m²/ден клофарабин е прилагана чрез интравенозна



инфузия за 5 последователни дни на всеки 2 до 6 седмици. Таблицата по-долу обобщава основните резултати за ефикасност за това проучване.

Пациентите с ОЛЛ не трябва да са били подходящи за терапия от по-висок лечебен потенциал, и трябва да имат втори или последващ рецидив и/или да са рефрактерни, т.е. недостигнали ремисия след поне две предходни схеми. Преди включване в проучването, при 58 от общо 61 пациенти (95%) са приложени 2 до 4 различни индукционни схеми, а 18/61 (30%) от тях са били подложени на поне 1 предшестваща трансплантация на хемопоеични стволови клетки (HSCT). Медианата на възрастта на лекуваните пациенти (37 мъже, 24 жени) е 12 години.

Приложението на клофарабин е довело до драматична и бърза редукция на периферните левкемични клетки при 31 от 33-мата пациенти (94%) с измерим абсолютен брой на бластите на изходно ниво. 12-те пациенти, постигнали обща ремисия (CR + CRp), са имали медиана на времето на преживяемост от 66,6 седмици към крайната дата за събиране на данни. Отговори са наблюдавани при различни имунофенотипи на ОЛЛ, вкл. про-B-клетъчен и T-клетъчен. Въпреки че честотата на трансплантации не е била крайна точка в проучването, 10/61 пациенти (16%) са били подложени на ТХСК след лечение с клофарабин (3 - след постигане на CR, 2 - след CRp, 3 - след PR, 1 пациент, при който лечението е преценено за неуспешно от IRRP, и 1 - който е преценен като невъзможен за оценка от IRRP). При пациентите, подложени на ТХСК, се наблюдава сливане на продължителността на отговорите.

Резултати за ефикасност от основното проучване при пациенти (на възраст ≤ 21 г. към първоначалното поставяне на диагнозата) с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ след прилагане на поне две предшестващи схеми				
Степен на отговор	ITT* пациенти (n = 61)	Медиана на продължителността на ремисия (седмици) (95% CI)	Медиана на времето до прогресия (седмици)** (95% CI)	Медиана на общата преживяемост (седмици) (95% CI)
Обща ремисия (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7 до 47,9)	38,2 (15,4 до 56,1)	69,5 (58,6 до -)
CR	7 (12%)	47,9 (6,1 до -)	56,1 (13,7 до -)	72,4 (66,6 до -)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 до 38,3)	37,0 (9,1 до 42)	53,7 (9,1 до -)
PR	6 (10%)	11,0 (5,0 до -)	14,4 (7,0 до -)	33,0 (18,1 до -)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 до 47,9)	28,7 (13,7 до 56,1)	66,6 (42,0 до -)
Неуспешно лечение	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 до 5,1)	7,6 (6,7 до 12,6)
Невъзможност за оценка	10 (16%)	N/A		
Всички пациенти	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 до 6,1)	12,9 (7,9 до 18,1)
*ITT = популация лекувани пациенти				
**Живите пациенти и пациентите в ремисия към момента на последното проследяване са цензурирани към този момент за целите на анализа.				



Данни за индивидуална продължителност на ремисия и преживяемост за пациенти, които са постигнали CR или CRp

Най-добро повлияване	Време до OR (седмици)	Продължителност на ремисия (седмици)	Обща преживяемост (седмици)
Пациенти, които не са претърпели трансплантация			
CR	5,7	4,3	66,6
CR	14,3	6,1	58,6
CR	8,3	47,9	66,6
CRp	4,6	4,6	9,1
CR	3,3	58,6	72,4
CRp	3,7	11,7	53,7
Пациенти, които са претърпели трансплантация, докато са в продължителна ремисия*			
CRp	8,4	11,6+	145,1+
CR	4,1	9,0+	111,9+
CRp	3,7	5,6+	42,0
CR	7,6	3,7+	96,3+
Пациенти, които са претърпели трансплантация след алтернативна терапия или рецидив*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***
* Продължителност на ремисията, цензурирана по време на трансплантацията ** Пациент, получил трансплантация след алтернативна терапия *** Пациент, получил трансплантация след рецидив			

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и разпределение

Фармакокинетиката на клофарабин е проучена при 40 пациенти на възраст между 2 и 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ. Пациентите са включени в едно проучване във фаза I (n = 12) или две във фаза II (n = 14 / n = 14) проучвания за безопасност и ефикасност и са получавали многократни дози клофарабин чрез интравенозна инфузия (вж. точка 5.1).

Фармакокинетика при пациенти на възраст от 2 до 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ след прилагане на многократни дози клофарабин чрез интравенозна инфузия		
Параметър	Оценка на база некомпартиментен анализ (n = 14 / n = 14)	Оценка на база друг анализ
Разпределение:		
Обем на разпределение (стационарен)	172 l/m2	
Свързване с плазмените протеини		47,1%



Серумен албумин		27,0%
Елиминиране:		
β полуживот на клофарабин	5,2 часа	
Полуживот на клофарабин трифосфат		> 24 часа
Системен клирънс	28,8 l/h/m ²	
Бъбречен клирънс	10,8 l/h/m ²	
Екскретирана в урината доза	57%	

Мултивариантен анализ показва, че фармакокинетиката на клофарабин зависи от теглото и въпреки, че е установено, че левкоцитният брой влияе върху фармакокинетиката на клофарабин, това не е достатъчно за индивидуализиране на схемата на прилагане на даден пациент въз основа на броя на левкоцитите. Интравенозната инфузия на 52 mg/m² клофарабин води до еквивалентна експозиция при тегло в широки граници. Стах, обаче, е обратно пропорционална на теглото на пациента и по тази причина малки деца може да имат по-висока Стах в края на инфузията, отколкото типично 40-килограмово дете, на което се дава същата доза клофарабин на m². Съответно, при деца с тегло < 20 kg трябва да се обмисли по-дългото време на инфузия (вж. точка 4.2).

Биотрансформация и елиминиране

Клофарабин се елиминира чрез комбинация от бъбречна и небъбречна екскреция. Около 60% от дозата се екскретира непроменена в урината след 24 часа. Стойностите на клирънса на клофарабин се оказват много по-високи от скоростта на гломеруларната филтрация, което предполага, че филтрацията и тубулната екскреция са механизмите на реналното елиминиране. Тъй като, обаче, клофарабин не се метаболизира откриваемо от цитохром P450 (CYP) ензимната система, понастоящем пътищата на неренално елиминиране остават неизвестни.

Не се наблюдава видима разлика във фармакокинетиката между пациенти с ОЛЛ или ОМЛ, или между мъже и жени.

При тази популация не е установена зависимост между експозицията на клофарабин или клофарабин трифосфат и тяхната ефикасност или токсичност.

Специални групи пациенти

Възрастни (възраст > 21 и < 65 години)

До този момент няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността на клофарабин при възрастни пациенти. Фармакокинетиката на клофарабин, обаче, при възрастни с рецидивирала или рефрактерна ОМЛ след приложение на единична доза от 40 mg/m² клофарабин чрез интравенозна инфузия в течение на 1 час, е сравнима с описаната по-горе при пациенти на възраст от 2 до 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ след приложение на 52 mg/m² клофарабин чрез интравенозна инфузия в течение на 2 часа за 5 последователни дни.

Старческа възраст (възраст ≥ 65 години)

До този момент няма достатъчно данни за установяване на безопасността и ефикасността на клофарабин при пациенти на възраст 65 години, или по-възрастни.

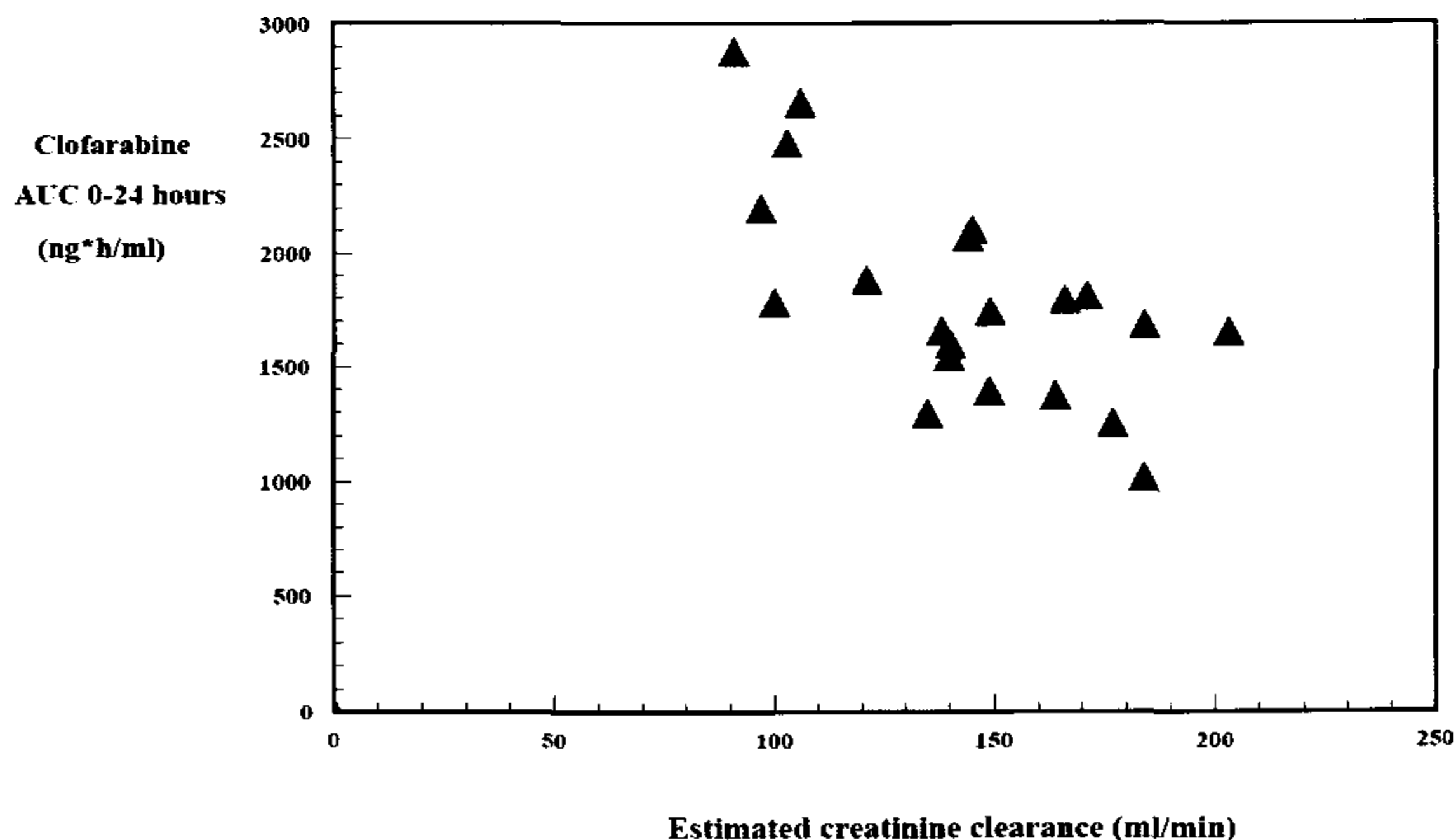
Бъбречно увреждане

Към днешна дата има ограничени данни за фармакокинетиката на клофарабин при педиатрични пациенти с намален креатининов клирънс. Тези данни, обаче, показват, че клофарабин може да кумулира в организма на пациенти с намален креатининов клирънс (вж. фигурата по-долу).



Популационните фармакокинетични данни от възрастни и педиатрични пациенти показват, че при пациентите със стабилно, умерено бъбречно увреждане (креатининов клирънс 30 -<60 ml/min), приемащи намалена с 50% доза, се постига експозиция на клофарабин, подобна на тази, при пациенти с нормална бъбречна функция, приемащи стандартна доза.

AUC0-24 часа на клофарабин по изходно оценен креатининов клирънс при пациенти на възраст от 2 до 19 години с рецидивирала или рефрактерна ОЛЛ или ОМЛ (n = 11 / n = 12) след прилагане на многократни дози клофарабин чрез интравенозна инфузия (креатининовият клирънс е изчислен по формулата на Schwartz)



Чернодробно увреждане

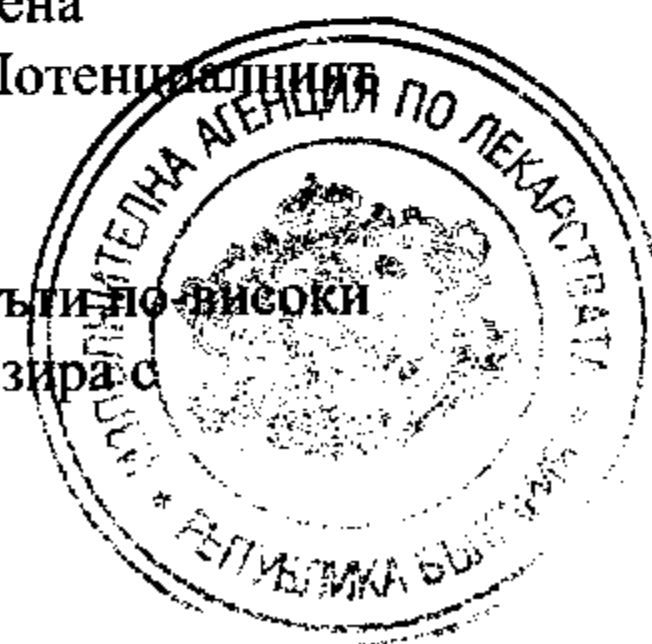
Липсва опит при пациенти с чернодробно увреждане (серумен билирубин > 1,5 x горната граница на нормата плюс ASAT и ALAT > 5 x горната граница на нормата), а черният дроб е потенциален прицелен орган за токсичност (вж. точки 4.3 и 4.4).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания на клофарабин при мишки, плъхове и кучета показват, че бързо пролифериращите тъкани са основните прицелни органи на токсичните въздействия.

При плъхове са наблюдавани ефекти върху сърцето, отговарящи на кардиомиопатия и допринасящи за появяване на признаци на сърдечна недостатъчност след повтарящи се цикли на третиране. Честотата на възникване на тези токсични реакции зависи както от дозата на приложения клофарабин, така и от продължителността на лечението. Те са съобщавани при нива на експозиция (C_{max}) приблизително 7 до 13 пъти (след 3 или повече цикъла на прилагане) или 16 до 35 пъти (след един или повече цикъла на прилагане) по-високи от клиничните експозиции. Наблюдаваните при по-ниски дози минимални ефекти предполагат, че съществува праг за токсичните въздействия върху сърцето и нелинейната плазмена фармакокинетика при плъховете може би играе роля в наблюдаваните ефекти. Потенциалният риск за хора не е известен.

При плъхове е съобщена гломерулонефропатия при нива на експозиция 3 до 5 пъти по-високи от клиничната AUC след 6 цикъла на прилагане на клофарабин. Тя се характеризира с



незначително уплътняване на гломеруларната базална мембрана със само леко увреждане на тубулите и не е свързана с промени в серумната биохимия.

При плъхове са наблюдавани чернодробни ефекти след хронично приложение на клофарабин. Те вероятно представляват наслагване на дегенеративни и регенеративни изменения в резултат на лечебните цикли и не са свързани с промени в серумната биохимия. Хистологични доказателства за чернодробни ефекти са наблюдавани при кучета след еднократно приложение на високи дози, но те също не са били придружени от промени в серумната биохимия.

Свързани с дозата токсични въздействия върху мъжките репродуктивни органи са наблюдавани при мишки, плъхове и кучета. Тези ефекти включват билатерална дегенерация на семенния епител с ретенция на сперматиди и атрофия на интерстициалните клетки при плъхове при нива на свръхекспозиция ($150 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$) и клетъчна дегенерация на епидидима и дегенерация на семенния епител при кучета, при клинично релевантни нива на експозиция ($> 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ клофарабин).

Късна овариална атрофия или дегенерация и апоптоза на лигавицата на матката са наблюдавани при женски мишки при единствената използвана доза от $225 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ клофарабин.

Клофарабин има тератогенен ефект при плъхове и зайци. Увеличена постимплантационна загуба, намалено фетално телесно тегло и намален брой на котилото, заедно с увеличен брой на малформациите (общи външни, мекотъканни) и скелетни изменения (включващи забавена осификация) са съобщени при плъхове, получаващи дози приблизително 2 до 3 пъти по-високи от клиничната експозиция ($54 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$) и при зайци, получаващи $12 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ клофарабин. (Няма данни за експозицията при зайци). Прагът за токсичност върху развитието е $6 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при плъхове, и $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$ при зайци. Нивото на токсичност при майката без наблюдаване на ефекти, при плъхове е $18 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$, а при зайци е повече от $12 \text{ mg/m}^2/\text{ден}$. Не са провеждани проучвания на фертилитета.

Проучванията за генотоксичност показват, че клофарабин не е мутагенен при бактериалния тест за обратни мутации, но индуцира кластогенни ефекти при теста за неактивирани хромозомни аберации в овариални клетки от китайски хамстер и при *in vivo* микронуклеарен тест при плъхове.

Не са провеждани изследвания за карциногенност.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Вода за инжекции

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на тези, посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

3 години



Разреденият концентрат е химически и физически стабилен в течение на 3 дни при 2°C до 8°C и на стайна температура (до 25°C). От микробиологична гледна точка продуктът трябва да се използва веднага. Ако не се използва веднага, времето и условията на съхранение преди употреба са отговорност на потребителя и обикновено не трябва да превишават 24 часа при 2°C до 8°C, освен ако разреждането не е извършено при контролирани и валидирани асептични условия.

6.4 Специални условия на съхранение

Да не се замразява.

За условията на съхранение след разреждане на лекарствения продукт, вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакон от стъкло (Тип 1), затворен с запушалка без покритие от бромобутилова гума и обкатка с отчупващо се капаче.

Флаконите съдържат 20 ml концентрат с разтвор за инфузия и са опаковани в кутия. Една кутия съдържа 1, 3, 4, 10 или 20 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Специални предпазни мерки при приложение

Клофарабин Зентива 1 mg/ml концентрат за инфузионен разтвор трябва да се разрежда преди приложение. Трябва да се филтрира през стерилен филтър за спринцовка с пори 0,2 микрометра и след това да се разреди с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) за интравенозна инфузия до получаване на общ обем според примерите, посочени на таблицата по-долу. Крайният обем на разреждане, обаче, може да варира в зависимост от клиничното състояние на пациента и преценката на лекаря. (Ако използването на филтър за спринцовка с пори 0,2 микрометра не е възможно, концентратът трябва да се филтрува предварително през филтър с пори 5 микрометра, след това да се разреди и тогава да се приложи през вграден филтър с пори 0,22 микрометра.)

Предлагана схема за разреждане въз основа на препоръчителната доза от 52 mg/m ² /ден клофарабин		
Телесна повърхност (m ²)	Концентрат (ml)*	Общ обем на разреждане
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 до 2,40	75,4 до 124,8	150 ml
2,41 до 2,50	125,3 до 130,0	200 ml
*Всеки ml концентрат съдържа 1 mg клофарабин. Всеки флакон от 20 ml съдържа 20 mg клофарабин. По тази причина за получаване на препоръчителната дневна доза клофарабин за пациенти с телесна повърхност ≤ 0,38 m ² ще бъде необходима част от съдържанието на един флакон. За пациенти с телесна повърхност > 0,38 m ² , обаче, за да се получи препоръчителната дневна доза клофарабин, ще се изисква съдържанието на 1 до 7 флакона.		

След разреждане концентратът трябва да е бистър, безцветен разтвор. Преди приложение трябва да се провери визуално за наличие на видими частици и промяна в цвета.



Клофарабин Зентива инфузионен разтвор, приготвен съгласно указанията по-горе, е съвместим с полипропиленови и PVC инфузионни торбички.

Указания за работа

Трябва да се спазват процедурите за правилна работа с антинеопластични агенти. С цитотоксични лекарствени продукти трябва да се работи с повишено внимание.

При работа с Клофарабин Зентива се препоръчва носене на ръкавици за еднократна употреба и защитно облекло. Ако продуктът попадне в контакт с очите, кожата или лигавиците, трябва да се измие незабавно с обилно количество вода.

Бременни жени не трябва да работят с Клофарабин Зентива.

Изхвърляне

Клофарабин Зентива е само за еднократна употреба. Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Zentiva k.s.
U kabelovny 130,
Dolní Měcholupy
102 37, Prague 10
Чешка република

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Регистрационен номер: 20170237

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 24.07.2017

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

29.06.2023 г.

