

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Clofarabină Vivanta 1 mg/ml concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare ml de concentrat conține clofarabină 1 mg.

Fiecare flacon de 20 ml conține clofarabină 20 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon de 20 ml conține sodiu 71 mg, care este echivalent cu 3,5 mg sodiu pe ml (0,2 mmol).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Concentrat pentru soluție perfuzabilă

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

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

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

4.2 Doze și mod de administrare

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

Doze

Adulți (inclusiv vârstnici)

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

Populație pediatrică

Copii și adolescenți (cu vârsta ≥ 1 an)

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

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

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

Copii cu greutate corporală < 20 kg

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

Copii cu vârsta < 1 an

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

Reducerea dozei la pacienții care prezintă toxicități hematologice

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

Reducerea dozei la pacienții care prezintă toxicități non-hematologice

Evenimente infecțioase

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

Evenimente non-infecțioase

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

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

La orice pacient care prezintă un efect toxic sever pentru a treia oară, toxicitate severă care nu se

remite în decurs de 14 zile (vezi mai sus criteriile de excludere) sau un efect toxic invalidant sau care pune viața în pericol (toxicitate de gradul 4 conform CTC al US NCI), tratamentul cu clofarabină trebuie întrerupt definitiv (vezi pct. 4.4).

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală

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

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

Insuficiență hepatică

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

Mod de administrare

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

4.3 Contraindicații

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

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

Alăptarea (vezi pct. 4.6).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

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

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

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

Tulburări de sânge și limfatice

Trebuie anticipată supresia măduvei osoase. De obicei, aceasta este reversibilă și se pare că este dependentă de doză. La pacienții tratați cu clofarabină, s-a observat supresia severă a măduvei osoase, inclusiv neutropenie, anemie și trombocitopenie. A fost raportată apariția hemoragiei, inclusiv

hemoragie cerebrală, gastro-intestinală și pulmonară, care poate fi letală. Majoritatea cazurilor au fost asociate cu trombocitopenie (vezi pct. 4.8).

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

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

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

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

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

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

Afecțiuni cardiace

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

Afecțiuni renale și ale căilor urinare

Nu există experiență din studii clinice la copii și adolescenți cu insuficiență renală (definită în studiile clinice ca o valoare a creatininei serice $\geq 2 \times$ LSVN conform vârstei), iar clofarabina se excretă în principal pe cale renală. Datele farmacocinetice indică posibilitatea de acumulare a clofarabinei la pacienții cu un clearance al creatininei scăzut (vezi pct. 5.2). Prin urmare, clofarabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 pentru ajustarea

dozelor). Profilul de siguranță al clofarabinei nu a fost stabilit la pacienții cu insuficiență renală severă sau la pacienții care necesită terapie de substituție a funcției renale (vezi pct. 4.3). Utilizarea concomitentă a medicamentelor care au fost asociate cu toxicitatea renală și a celor care sunt eliminate prin secreție tubulară, precum AINS, amfotericină B, metotrexat, aminoizide, derivați organici de platină, foscarnet, pentamidină, ciclosporină, tacrolimus, aciclovir și valganciclovir trebuie evitată, în special în timpul perioadei de 5 zile a administrării de clofarabină; sunt de preferat medicamentele cunoscute a nu fi nefrotactice (vezi pct. 4.5 și 4.8). Insuficiența renală sau insuficiența renală acută au fost observate ca urmare a infecțiilor, sepsisului și sindromului de liză tumorală (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru apariția toxicității renale, iar administrarea clofarabinei trebuie întreruptă după cum este necesar.

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

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

Afecțiuni hepatobiliare

Nu există experiență la pacienții cu insuficiență hepatică (valoarea bilirubinemiei $> 1,5 \times$ LSVN plus valorile AST și ALT $> 5 \times$ LSVN), iar ficatul reprezintă un potențial organ-țintă pentru toxicitate. De aceea, clofarabina trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară până la moderată (vezi pct. 4.2 și 4.3). Utilizarea concomitentă a medicamentelor care au fost asociate cu toxicitate hepatică trebuie evitată ori de câte ori acest lucru este posibil (vezi pct. 4.5 și 4.8).

Dacă un pacient prezintă o toxicitate hematologică cu neutropenie de gradul 4 (NAN $< 0,5 \times 10^9/l$) cu o durată de ≥ 4 săptămâni, doza pentru ciclul următor trebuie redusă cu 25%.

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

Pacienții care au efectuat anterior un transplant de celule stem hematopoietice (TCSH) pot să prezinte un risc mai mare de hepatotoxicitate sugestivă pentru boala veno-ocluzivă (BVO) în urma tratamentului cu clofarabină (40 mg/m^2), atunci când se administrează în asociere cu etopozidă (100 mg/m^2) și ciclofosamidă (440 mg/m^2). În perioada după punerea pe piață, ca urmare a tratamentului cu clofarabină, au apărut reacții adverse hepatotoxice grave ale BVO la copii, adolescenți și adulți, asociate cu evoluție letală. Pentru tratamentul cu clofarabină, au fost raportate cazuri de hepatită și insuficiență hepatică, inclusiv cu evoluție letală (vezi pct. 4.8).

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

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

Acest medicament conține 71 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 3,5% din doza maximă recomandată de OMS, de sodiu pentru un adult. Doza maximă zilnică din acest medicament este echivalentă cu 23,1% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat de OMS.

Clofarabina Vivanta are un conținut crescut de sodiu. Acest aspect trebuie avut în vedere mai ales în cazul persoanelor care urmează o dietă hiposodată.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Datorită riscului genotoxic al clofarabinei (vezi cap. 5.3) femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente

în timpul tratamentului cu clofarabină și timp de 6 luni după încheierea tratamentului.

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

Sarcina

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

Alăptarea

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

Fertilitatea

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

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

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

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

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

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

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

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

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

Reacții adverse considerate a fi legate de administrarea de clofarabină, raportate cu o frecvență de ≥ 1/1000 (adică la > 1/115 pacienți) în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață	
Infecții și infestări	<i>Frecvente:</i> șoc septic*, sepsis, bacteriemie, pneumonie, herpes zoster, herpes simplex, candidoză orală <i>Cu frecvență necunoscută:</i> colită determinată de <i>Clostridium difficile</i>

Reacții adverse considerate a fi legate de administrarea de clofarabină, raportate cu o frecvență de $\geq 1/1000$ (adică la $> 1/115$ pacienți) în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață	
Tumori benigne, maligne și nespecificate (incluzând chisturi și polipi)	<i>Frecvente:</i> sindrom de liză tumorală*
Tulburări hematologice și limfatice	<i>Foarte frecvente:</i> neutropenie febrilă <i>Frecvente:</i> neutropenie
Tulburări ale sistemului imunitar	<i>Frecvente:</i> hipersensibilitate
Tulburări metabolice și de nutriție	<i>Frecvente:</i> anorexie, scăderea apetitului, deshidratare <i>Cu frecvență necunoscută:</i> hiponatremie
Tulburări psihice	<i>Foarte frecvente:</i> anxietate <i>Frecvente:</i> agitație, neliniște, schimbarea statusului mental
Tulburări ale sistemului nervos	<i>Foarte frecvente:</i> cefalee <i>Frecvente:</i> somnolență, neuropatie periferică, parestezie, amețeală, tremor
Tulburări acustice și vestibulare	<i>Frecvente:</i> hipoacuzie
Tulburări cardiace	<i>Frecvente:</i> revărsat pericardic*, tahicardie*
Tulburări vasculare	<i>Foarte frecvente:</i> eritem facial tranzitor* <i>Frecvente:</i> hipotensiune arterială*, sindrom de permeabilizare capilară, hematom
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	<i>Frecvente:</i> detresă respiratorie, epistaxis, dispnee, tahipnee, tuse
Tulburări gastro-intestinale	<i>Foarte frecvente:</i> vărsături, greață, diaree <i>Frecvente:</i> hemoragii bucale, sângerări gingivale, hematemeză, durere abdominală, stomatită, durere în etajul abdominal superior, proctalgie, ulceratii bucale <i>Cu frecvență necunoscută:</i> pancreatită cu creșterea amilazei și lipazei serice, enterocolită, colită neutropenică, tiflită
Tulburări hepatobiliare	<i>Frecvente:</i> hiperbilirubinemie, icter, boală veno-ocluzivă, creșteri ale alanin (ALT)* și aspartat (AST)* aminotransferazelor, insuficiență hepatică <i>Mai puțin frecvente:</i> hepatită
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	<i>Foarte frecvente:</i> sindromul de eritrodisestezie palmoplantară, prurit <i>Frecvente:</i> erupție maculo-papuloasă, peteșii, eritem, erupție cutanată pruriginoasă, exfoliere a pielii, erupție cutanată generalizată, alopecie, hiperpigmentare a pielii, eritem generalizat, erupție cutanată eritematoasă, uscarea pielii, hiperhidroză <i>Cu frecvență necunoscută:</i> sindromul Stevens Johnson (SJS), necroliză epidermică toxică NET
Tulburări musculo-scheletice, ale țesutului conjunctiv și ale țesutului osos	<i>Frecvente:</i> dureri la nivelul extremităților, mialgii, dureri la nivelul oaselor, dureri ale peretelui toracic, artralgie, cervicalgie și dorsalgii
Tulburări renale și ale căilor urinare	<i>Frecvente:</i> hematurie*, insuficiență renală, insuficiență renală acută

Reacții adverse considerate a fi legate de administrarea de clofarabină, raportate cu o frecvență de $\geq 1/1000$ (adică la $> 1/115$ pacienți) în cadrul studiilor clinice și după punerea pe piață	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	<i>Foarte frecvente:</i> fatigabilitate, febră, inflamație a mucoaselor <i>Frecvente:</i> insuficiență multiplă de organ, sindromul de răspuns inflamator sistemic*, durere, frisoane, iritabilitate, edem, edem periferic, senzație de căldură,
Investigații diagnostice	<i>Frecvente:</i> scăderea greutății corporale
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	<i>Frecvente:</i> contuzii

* = vezi mai jos

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

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Tulburări hematologice și limfatice

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

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

Tulburări vasculare

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

Tulburări cardiace

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

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

Infecții și infestări

Patruzeci și opt la sută dintre pacienți au avut una sau mai multe infecții active înainte de a li se administra tratamentul cu clofarabină. Un total de 83% din pacienți au prezentat cel puțin o infecție

după tratamentul cu clofarabină, incluzând infecții micotice, virale și bacteriene (vezi pct. 4.4). Douăzeci și unu (18,3%) dintre evenimente au fost considerate ca având legătură cu clofarabina, dintre care infecția de cateter (1 eveniment), sepsisul (2 evenimente) și șocul septic (2 evenimente; 1 pacient a decedat (vezi mai sus)) au fost considerate ca fiind grave.

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

Tulburări renale și ale căilor urinare

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

Tulburări hepatobiliare

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

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

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

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

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

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

Tulburări gastro-intestinale

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

Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat

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

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la:

Agencia Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

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

Abordare terapeutică

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

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

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

Mecanism de acțiune

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

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

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

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitate și siguranță clinică

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

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

Siguranța și eficacitatea clofarabinei au fost evaluate în cadrul unui studiu de fază I, deschis, non-comparativ, de creștere a dozei, la 25 de copii cu leucemie recidivantă sau refractară la tratament (17 LLA; 8 LAM) la care tratamentul standard a înregistrat un eșec sau pentru care nu exista un alt tratament. Schema de administrare s-a început cu o doză de 11,25 mg/m²/zi, care s-a crescut treptat la doze de 15, 30, 40, 52 și 70 mg/m²/zi, administrate în perfuzie intravenoasă, timp de 5 zile, la intervale de 2 până la 6 săptămâni, în funcție de toxicitate și de răspuns. Nouă dintre cei 17 pacienți cu LLA au fost tratați cu clofarabină 52 mg/m²/zi. Din cei 17 pacienți cu LLA, 2 au atins o remisiune completă (12%; RC) și 2 au atins o remisiune parțială (12%; RP), la diverse doze. Efectele toxice limitante ale dozei în cadrul acestui studiu au fost hiperbilirubinemia, valorile crescute ale transaminazelor și erupția maculo-papuloasă, apărute pentru doza de 70 mg/m²/zi (2 pacienți cu LLA; vezi pct. 4.9).

A fost efectuat un studiu deschis, multicentric, de fază II, non-comparativ, cu clofarabină, pentru a determina rata remisiunii globale (RG) la pacienții tratați intens anterior (cu vârsta ≤ 21 ani la momentul diagnosticului inițial) cu LLA recidivantă sau refractară la tratament, utilizând clasificarea franco-americo-britanică. Doza maximă tolerată, de 52 mg/m²/zi de clofarabină, identificată în studiul de fază I descris mai sus, a fost administrată prin perfuzie intravenoasă timp de 5 zile consecutive, la intervale de 2 până la 6 săptămâni. Tabelul de mai jos prezintă pe scurt cele mai importante rezultate referitoare la eficacitate obținute în cadrul acestui studiu.

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

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

Administrarea clofarabinei a condus la o reducere puternică și rapidă a celulelor leucemice din periferie la 31 dintre cei 33 de pacienți (94%) care aveau o valoare măsurabilă a numărului absolut al blasturilor la începutul studiului. Cei 12 pacienți care au obținut o remisiune globală (RC + RCp) au prezentat o valoare mediană a supraviețuirii de 66,6 săptămâni la data colectării valorilor respective. Răspunsurile au fost observate la diferite imunofenotipuri de LLA, inclusiv cele cu celule precursorare B și cu celule T. Deși rata cazurilor de transplant nu a reprezentat un obiectiv al studiului, 10/61 pacienți (16%) au fost tratați cu TCSH după tratamentul cu clofarabină (3 după obținerea RC, 2 după obținerea RCp, 3 după obținerea RP, 1 pacient pentru care IRRP a considerat că tratamentul a eșuat și 1 pacient care a fost considerat non-evaluabil de către IRRP). Durata răspunsurilor este neclară în cazul pacienților la care s-a efectuat TCSH.

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

*ITT = intenție de tratament.
** Pacienții care au supraviețuit și se aflau în remisiune la momentul ultimei vizite de urmărire au fost excluși din analiza de la acel moment.

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

RC sau RCp

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

* Durata remisiunii neluată în considerare la momentul transplantului

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

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

Medicamentul de referință care conține clofarabină a fost autorizat în „circumstanțe excepționale”. Aceasta înseamnă că, datorită rarității bolii, nu a fost posibilă obținerea de informații complete cu privire la medicamentul de referință. Agenția Europeană pentru Medicamente va examina toate informațiile noi care ar putea fi disponibile în fiecare an și acest RCP va fi actualizat, după caz, în funcție de RCP pentru medicamentul de referință.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și distribuție

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

Parametri farmacocinetici la pacienții cu vârste cuprinse între 2 și 19 ani cu LLA sau LMA recidivantă sau refractară la tratament, după administrarea de doze multiple de clofarabină, prin perfuzie intravenoasă		
Parametru	Estimări pe baza analizei non-compartimentale (n = 14 / n = 14)	Estimări pe baza altor analize
Distribuție:		
Volum de distribuție (la starea de echilibru)	172 l/m ²	
Legarea de proteinele plasmatică		47,1%
Albumina serică		27,0%
Eliminare:		

Timpul de înjumătățire β al clofarabinei	5,2 ore	
Timpul de înjumătățire al clofarabin trifosfatului		> 24 ore
Clearance-ul sistemic	28,8 l/oră/m ²	
Clearance-ul renal	10,8 l/oră/m ²	
Doza excretată în urină	57%	

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

Metabolizare și eliminare

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

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

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

Grupuri speciale de pacienți

Adulți (cu vârste > 21 și < 65 ani)

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

Vârstnici (≥ 65 ani)

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

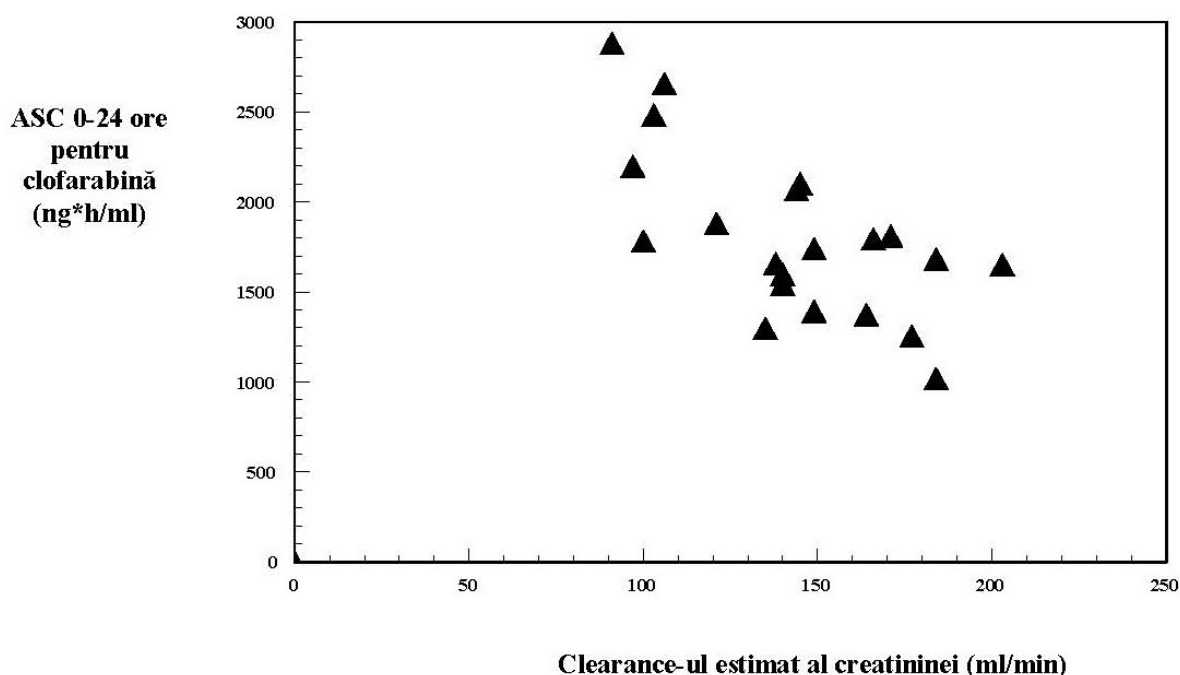
Insuficiență renală

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

Datele referitoare la farmacocinetică, de la pacienți adulți și copii, sugerează faptul că pacienții cu o

insuficiență renală moderată stabilă (clearance al creatininei cuprins între 30 – <60 ml/minut) cărora li se administrează o doză redusă cu 50% obțin o expunere similară la clofarabină cu a pacienților cu o funcție renală normală și cărora li se administrează o doză standard.

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



Insuficiență hepatică

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

5.3 Date preclinice de siguranță

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

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

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

La șobolan, au fost observate efecte hepatice în urma administrării cronice de clofarabină. Cel mai probabil, acestea reprezintă rezultatul modificărilor degenerative și regenerative suprapuse, apărute ca rezultat al ciclurilor terapeutice, nefiind asociate cu modificări ale parametrilor biochimici serici. La câine, au fost observate semne histologice de afectare hepatică în urma administrării acute de doze mari, dar, care, de asemenea, nu au fost asociate cu modificări ale parametrilor biochimici serici.

Efecte toxice dependente de doză asupra organelor de reproducere masculine au fost observate la șoarece, șobolan și câine. Aceste efecte includ degenerarea bilaterală a epiteliului seminifer cu reținerea spermatozoidelor și atrofia celulelor interstițiale la șobolan, la valori foarte mari ale expunerii (150 mg/m²/zi), precum și degenerarea celulară a epididimului și degenerarea epiteliului seminifer la câine, la valori ale expunerii relevante din punct de vedere clinic (> 7,5 mg/m²/zi clofarabină).

La femelele de șoarece, la singura doză utilizată, de 225 mg/m²/zi clofarabină, a fost observată atrofia sau degenerarea ovariană tardivă și apoptoza la nivelul mucoasei uterine.

Clofarabina s-a dovedit teratogenă la șobolane și iepure. La șobolani cărora li s-au administrat doze care au generat o expunere clinică de 2 până la 3 ori mai mare decât valoarea clinică de expunere (54 mg/m²/zi), precum și la iepurii cărora li s-a administrat doza de 12 mg/m²/zi de clofarabină (nu există date privind expunerea la iepuri), au fost raportate creșteri ale numărului de pierderi post-nidare, scăderea masei corporale fetale și scăderea numărului de pui născuți, împreună cu creșterea numărului de malformații (malformații externe majore, cele care interesează țesuturile moi) și modificări scheletice (inclusiv întârzieri de osificare). Pragul pentru toxicitatea asupra procesului de dezvoltare a fost considerat a fi de 6 mg/m²/zi la șobolan și 1,2 mg/m²/zi la iepure. Nivelul dozei fără efect observabil în ceea ce privește toxicitatea maternă a fost de 18 mg/m² și zi la șobolan și mai mult de 12 mg/m²/zi la iepure. Nu s-au efectuat studii referitoare la fertilitate.

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

Nu s-au efectuat studii referitoare la carcinogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Apă pentru preparate injectabile

6.2 Incompatibilități

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

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Instrucțiuni pentru păstrare după diluție. Stabilitatea chimică și fizică a concentratului diluat a fost demonstrată pentru 3 zile atunci când este păstrat la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C și la temperatura camerei (până la 25°C). Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu este utilizat imediat, timpii și condițiile de păstrare în uz înaintea utilizării sunt responsabilitatea utilizatorului și nu trebuie să depășească 24 ore la temperaturi cuprinse între 2°C și 8°C, cu excepția cazului în care diluarea au avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

6.4 Precauții special pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale pentru păstrare.
Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă de tip I, cu dop din cauciuc bromobutitic și capsă detașabilă din aluminiu cu sigiliu de culoare albastru deschis.

Flaconul conține 20 ml concentrat pentru soluție perfuzabilă și este ambalat într-o cutie.

Fiecare cutie conține 1, 3, 4, 10 sau 20 flacoane.

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

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Precauții speciale la administrare

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

Schemă de diluție sugerată pe baza dozei recomandate de 52 mg/m ² și zi clofarabină		
Suprafața corporală (m ²)	Concentrat (ml)*	Volum total al soluției
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 până la 2,40	75,4 până la 124,8	150 ml
2,41 până la 2,50	125,3 până la 130,0	200 ml

* Fiecare ml concentrat conține 1 mg clofarabină. Fiecare flacon de 20 ml conține 20 mg clofarabină. Prin urmare, pentru pacienții cu suprafața corporală ≤ 0,38 m², va fi necesară numai o parte din conținutul unui singur flacon pentru a obține doza zilnică recomandată de clofarabină. În schimb, pentru pacienții cu suprafața corporală > 0,38 m², va fi necesar conținutul a 1 până la 7 flacoane pentru a obține doza zilnică recomandată de clofarabină.

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

Instrucțiuni de manipulare

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

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

Femeile gravide nu trebuie să manipuleze Clofarabină Vivanta.

Eliminare

Clofarabină Vivanta este destinat unei singure utilizări.

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

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Vivanta Generics s.r.o.
Třtinová 260/1, Čakovice
196 00 Praga 9
Republica Cehă

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

15320/2024/01-05

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: Aprilie 2019
Data reînnoirii: Februarie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Februarie 2024