

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Evoltra 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg κλοφαραβίνης.

Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει 20 mg κλοφαραβίνης.

Έκδοχο με γνωστές δράσεις:

Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει 180 mg χλωριούχου νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλέπε παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Διαυγές, σχεδόν άχρωμο διάλυμα με pH 4,5 έως 7,5 και οσμωτικότητα 270 έως 310 mOsm/l.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπεία παιδιατρικών ασθενών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) μετά τη χορήγηση τουλάχιστον δύο προηγούμενων θεραπευτικών σχημάτων και όπου δεν υπάρχει άλλη επιλογή θεραπείας που να προβλέπεται να καταλήξει σε διαρκή ανταπόκριση. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα εκτιμήθηκαν σε μελέτες με ασθενείς ηλικίας ≤ 21 ετών κατά την αρχική διάγνωση (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η θεραπεία πρέπει ξεκινά και να επιβλέπεται από γιατρό πεπειραμένο στη διαχείριση ασθενών με οξείες λευχαιμίες.

Δοσολογία

Ενήλικος πληθυσμός (περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων)

Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την καθιέρωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κλοφαραβίνης σε ενήλικες ασθενείς (βλ. παράγραφο 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Παιδιά και έφηβοι (ηλικίας ≥ 1 έτους)

Η συνιστώμενη δόση σε μονοθεραπεία είναι 52 mg/m² της επιφάνειας του σώματος, χορηγούμενη μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί 2 ώρες ημερησίως για 5 διαδοχικές ημέρες. Η επιφάνεια του σώματος

πρέπει να υπολογίζεται χρησιμοποιώντας το πραγματικό ύψος και βάρος του ασθενούς πριν από την έναρξη κάθε κύκλου. Οι κύκλοι θεραπείας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται κάθε 2 έως 6 εβδομάδες (από την ημέρα έναρξης του προηγούμενου κύκλου) έπειτα από ανάκτηση φυσιολογικής αιμοποίησης (δηλ. ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$) και επιστροφή της λειτουργίας των οργάνων στη βασική γραμμή. Μείωση της δόσης κατά 25% μπορεί να δικαιολογείται σε ασθενείς οι οποίοι παρουσιάζουν σημαντικές τοξικότητες (βλέπε παρακάτω). Επί του παρόντος υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για ασθενείς που λαμβάνουν περισσότερους από 3 κύκλους θεραπείας (βλέπε παράγραφο 4.4).

Η πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι ανταποκρίνονται στην κλοφαραβίνη επιτυγχάνουν ανταπόκριση έπειτα από 1 ή 2 κύκλους θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1). Επομένως, το ενδεχόμενο όφελος και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αιματολογική ή/και κλινική βελτίωση έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται από τον θεράποντα γιατρό (βλέπε παράγραφο 4.4).

Παιδιά βάρους < 20 kg

Χρόνος έγχυσης > 2 ωρών θα πρέπει να μελετάται ώστε να υποβοηθηθεί η μείωση των συμπτωμάτων άγχους και ευερεθιστότητας, και να αποφευχθούν αδικαιολόγητα υψηλές μέγιστες συγκεντρώσεις κλοφαραβίνης (βλέπε παράγραφο 5.2).

Παιδιά (ηλικίας < 1 έτους)

Δεν υπάρχουν στοιχεία για την φαρμακοκινητική, την ασφάλεια ή την αποτελεσματικότητα της κλοφαραβίνης σε βρέφη. Επομένως, δεν έχει καθιερωθεί ακόμα σύσταση ασφαλούς και αποτελεσματικής δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας < 1 έτους.

Μείωση της δόσης για ασθενείς που παρουσιάζουν αιματολογικές τοξικότητες

Εάν δεν γίνει ανάκτηση του ANC μέχρι 6 εβδομάδες από την έναρξη του κύκλου θεραπείας, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί αναρρόφηση/βιοψία μυελού των οστών προκειμένου να εξακριβωθεί πιθανή νόσος ανθιστάμενη στη θεραπεία. Εάν δεν είναι εμφανής εμμένουσα λευχαιμία συνιστάται η δόση για τον επόμενο κύκλο να μειωθεί κατά 25% από την προηγούμενη δόση μετά την αποκατάσταση του ANC σε $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Σε περίπτωση που οι ασθενείς παρουσιάσουν ANC < $0,5 \times 10^9/l$ για περισσότερες από 4 εβδομάδες από την έναρξη του τελευταίου κύκλου, συνιστάται η δόση για τον επόμενο κύκλο να μειωθεί κατά 25%.

Μείωση της δόσης για ασθενείς που παρουσιάζουν μη αιματολογικές τοξικότητες

Λοιμώδη συμβάντα

Εάν ένας ασθενής αναπτύξει κλινικά σημαντική λοίμωξη, η θεραπεία με κλοφαραβίνη μπορεί να αναβληθεί έως ότου η λοίμωξη να ελέγχεται κλινικά. Στην παρούσα φάση, μπορεί να γίνει επανέναρξη της θεραπείας στην πλήρη δόση. Σε περίπτωση δεύτερης κλινικά σημαντικής λοίμωξης, η θεραπεία με κλοφαραβίνη θα πρέπει να αναβληθεί έως ότου η λοίμωξη να ελέγχεται κλινικά και μπορεί να γίνει επανέναρξη με μείωση της δόσης κατά 25%.

Μη λοιμώδη συμβάντα

Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει μια ή περισσότερες βαριές τοξικότητες (Κοινά Κριτήρια Τοξικότητας (CTC) Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου Η.Π.Α. (NCI) τοξικότητες τάξης 3 εξαιρούμενης της ναυτίας και του εμέτου), η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου οι τοξικότητες επανέλθουν σε παραμέτρους βασικής γραμμής ή στο σημείο όπου δεν είναι πλέον βαριές και το ενδεχόμενο όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας με κλοφαραβίνη υπερέρχει του κινδύνου μιας τέτοιας συνέχισης. Συνιστάται τότε η κλοφαραβίνη να χορηγείται με μείωση δόσης κατά 25%.

Σε περίπτωση που κάποιος ασθενής παρουσιάσει την ίδια βαριά τοξικότητα για δεύτερη φορά, η θεραπεία θα πρέπει να καθυστερήσει έως ότου η τοξικότητα επανέλθει σε παραμέτρους βασικής γραμμής ή στο σημείο όπου δεν είναι πλέον βαριά και το ενδεχόμενο όφελος της συνεχιζόμενης θεραπείας με κλοφαραβίνη υπερέρχει του κινδύνου μιας τέτοιας συνέχισης. Συνιστάται τότε η κλοφαραβίνη να χορηγείται με περαιτέρω μείωση της δόσης κατά 25%.

Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάσει βαριά τοξικότητα για τρίτη φορά, βαριά τοξικότητα από την οποία δεν παρατηρείται ανάρρωση εντός 14 ημερών (βλέπε παραπάνω για εξαιρέσεις) ή τοξικότητα απειλητική για τη ζωή ή εξουθενωτική (US NCI CT τοξικότητα τάξης 4) θα πρέπει να αποσύρεται από τη θεραπεία με κλοφαραβίνη (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ειδικοί πληθυσμοί

Νεφρική δυσλειτουργία

Από τα περιορισμένα διαθέσιμα στοιχεία προκύπτει ότι η κλοφαραβίνη μπορεί να συσσωρεύεται σε ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (βλέπε παραγράφους 4.4 και 5.2). Η κλοφαραβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 – <60 ml/min) απαιτείται μείωση δόσης κατά 50% (βλέπε παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού > 1,5 x ULN συν AST και ALT > 5 x ULN) και το ήπαρ είναι ένα ενδεχόμενο όργανο-στόχος για τοξικότητα. Επομένως, η κλοφαραβίνη αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.3) και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δοσολογία θα πρέπει να χορηγείται μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης, αν και έχει χορηγηθεί μέσω κεντρικού φλεβικού καθετήρα σε συνεχιζόμενες κλινικές δοκιμές. Το Evoltra δεν πρέπει να αναμιγνύεται ή να χορηγείται ταυτόχρονα χρησιμοποιώντας την ίδια ενδοφλέβια γραμμή με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλέπε παράγραφο 6.2). Για οδηγίες σχετικά με την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλέπε παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Χρήση σε ασθενείς με βαριά νεφρική ανεπάρκεια ή βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Θηλασμός(βλέπε παράγραφο 4.6).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Το Evoltra είναι ένας ισχυρός αντινεοπλασματικός παράγοντας με πιθανώς σημαντικές αιματολογικές και μη αιματολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ακόλουθες παράμετροι θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κλοφαραβίνη:

- Πλήρεις εξετάσεις αίματος και αριθμού αιμοπεταλίων θα πρέπει να λαμβάνονται σε τακτά διαστήματα, συχνότερα σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κυτταροπενίες.
- Η νεφρική και η ηπατική λειτουργία πριν, κατά τη διάρκεια και έπειτα από τη θεραπεία. Η κλοφαραβίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν παρατηρηθούν σημαντικές αυξήσεις στην κρεατινίνη, στα ηπατικά ένζυμα και/ή στη χολερυθρίνη.
- Η αναπνευστική κατάσταση, η αρτηριακή πίεση, η ισορροπία των υγρών και το βάρος καθ' όλη τη διάρκεια και αμέσως μετά την 5^η ημέρα χορήγησης κλοφαραβίνης.

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Η καταστολή του μυελού των οστών είναι κάτι αναμενόμενο. Συνήθως είναι αναστρέψιμη, ενώ φαίνεται να είναι δοσοεξαρτώμενη. Σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγωγή με κλοφαραβίνη παρατηρήθηκε σοβαρή καταστολή του μυελού των οστών, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενίας, της αναιμίας και της θρομβοπενίας. Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής, της γαστρεντερικής και της πνευμονικής αιμορραγίας έχει αναφερθεί και μπορεί να αποβεί θανατηφόρα. Η πλειονότητα των περιπτώσεων συσχετίστηκαν με θρομβοπενία (βλέπε παράγραφο 4.8).

Επιπλέον, κατά την έναρξη της αγωγής, οι περισσότεροι ασθενείς των κλινικών μελετών παρουσίαζαν αιματολογικές δυσλειτουργίες ως εκδήλωση της λευχαιμίας. Λόγω της προϋπάρχουσας ανοσοανεπάρκειας στους συγκεκριμένους ασθενείς και την παρατεταμένη ουδετεροπενία η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα της αγωγής με την κλοφαραβίνη, υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για τους ασθενείς αυτούς να παρουσιάσουν σοβαρές ευκαιριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής σηψαιμίας με πιθανή θανατηφόρο έκβαση. Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα λοίμωξης και να υποβάλλονται άμεσα σε αγωγή.

Κατά τη διάρκεια της αγωγής με κλοφαραβίνη, αναφέρθηκαν περιστατικά εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένης της ουδετεροπενικής κολίτιδας, φλεγμονής του τυφλού και της κολίτιδας από *C. difficile*. Αυτή εκδηλώνονταν συχνότερα εντός 30 ημερών αγωγής και υπό συνθήκες συνδυασμού με χημειοθεραπεία. Η εντεροκολίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση, διάτρηση ή επιπλοκές σηψαιμίας και μπορεί να σχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα εντεροκολίτιδας.

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων (βλ. παράγραφο 4.8). Η κλοφαραβίνη θα πρέπει να διακοπεί για αποφολιδωτικού τύπου ή πομφολυγώδη εξανθήματα ή εάν εικάζεται SJS ή TEN.

Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες) και διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Η χορήγηση της κλοφαραβίνης οδηγεί σε ταχεία μείωση των περιφερικών λευχαιμικών κυττάρων. Ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κλοφαραβίνη θα πρέπει να αξιολογούνται και να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου και για απελευθέρωση κυτταροκινών (π.χ. ταχύπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση, πνευμονικό οίδημα) τα οποία μπορεί να εξελιχθούν σε σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ή/και δυσλειτουργία οργάνων (βλέπε παράγραφο 4.8).

- Εάν αναμένετε υπερουριχαιμία (λύση όγκου), πρέπει να εξετάσετε την περίπτωση προφυλακτικής χορήγησης αλλοπουρινόλης.
- Σε όλη τη διάρκεια των 5 ημερών χορήγησης της κλοφαραβίνης πρέπει να γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση υγρών στους ασθενείς ώστε να μειωθούν οι επιδράσεις της λύσης του όγκου και άλλων συμβάντων.
- Η χρήση προφυλακτικών στεροειδών (π.χ. 100 mg/m² υδροκορτιζόνης από την 1^η έως την 3^η ημέρα) ίσως βοηθήσει στην πρόληψη των ενδείξεων ή των συμπτωμάτων SIRS ή διαφυγής μέσω τριχοειδών (capillary leak).

Η κλοφαραβίνη θα πρέπει να διακόπτεται αμέσως εάν οι ασθενείς παρουσιάζουν πρώιμα σημεία ή συμπτώματα SIRS, συνδρόμου διαφυγής τριχοειδών ή σημαντική δυσλειτουργία οργάνων και να λαμβάνονται κατάλληλα υποστηρικτικά μέτρα. Επιπλέον, πρέπει να διακόπτεται η αγωγή με κλοφαραβίνη εάν ο ασθενής εμφανίσει, για οποιοδήποτε λόγο, υπόταση στη διάρκεια των 5 ημερών χορήγησης της κλοφαραβίνης. Περαιτέρω θεραπεία με κλοφαραβίνη, συνήθως σε χαμηλότερη δόση, μπορεί να εξεταστεί όταν οι ασθενείς είναι σταθεροποιημένοι και η λειτουργία των οργάνων έχει επιστρέψει στη βασική γραμμή.

Η πλειονότητα των ασθενών οι οποίοι ανταποκρίνονται στην κλοφαραβίνη επιτυγχάνουν ανταπόκριση έπειτα από 1 ή 2 κύκλους θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1). Επομένως, το ενδεχόμενο όφελος και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με τη συνεχιζόμενη θεραπεία σε ασθενείς οι οποίοι δεν παρουσιάζουν αιματολογική ή/και κλινική βελτίωση έπειτα από 2 κύκλους θεραπείας θα πρέπει να αξιολογούνται από τον θεράποντα γιατρό.

Καρδιακές διαταραχές

Ασθενείς με καρδιακή νόσο και εκείνοι οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία με κλοφαραβίνη (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8).

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Δεν υπάρχει εμπειρία από κλινικές μελέτες σε παιδιατρικούς ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια (σε κλινικές μελέτες ορίζεται ως κρεατινίνη ορού $\geq 2 \times$ ULN για ηλικία) και η κλοφαραβίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Φαρμακοκινητικά στοιχεία δείχνουν ότι η κλοφαραβίνη μπορεί να συσσωρεύεται σε ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης (βλ. παράγραφο 5.2). Επομένως, η κλοφαραβίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια νεφρική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2 για προσαρμογή της δόσης). Το προφίλ ασφάλειας της κλοφαραβίνης δεν έχει τεκμηριωθεί σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία ή σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία υποκατάστασης της νεφρικής λειτουργίας (βλέπε παράγραφο 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία έχουν σχετιστεί με νεφρική τοξικότητα και εκείνων που απεκκρίνονται μέσω σωληναριακής έκκρισης, όπως NSAIDs, αμφοτερικίνη Β, μεθοτρεξάτη, αμινοσιδία, οργανοπλατίνες, φωσκαρνέτη, πενταμιδίμη, κυκλοσπορίνη, tacrolimus, ακυκλοβίρη και βαλγανκυκλοβίρη, θα πρέπει να αποφεύγεται ιδιαίτερα κατά την διάρκεια των 5 ημερών χορήγησης της κλοφαραβίνης. Θα πρέπει να προτιμώνται τα φάρμακα εκείνα που γνωρίζουμε ότι δεν είναι νεφροτοξικά (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8). Νεφρική ανεπάρκεια ή οξεία νεφρική ανεπάρκεια έχουν παρατηρηθεί ως συνέπεια των λοιμώξεων, της σήψης και του συνδρόμου λύσης όγκου (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για νεφρική τοξικότητα και η κλοφαραβίνη θα πρέπει να διακόπτεται όταν είναι απαραίτητο.

Παρατηρήθηκε ότι η συχνότητα και η σοβαρότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων, ιδίως λοίμωξη, μυελοκαταστολή (ουδετεροπενία) και ηπατοτοξικότητα, αυξάνονται όταν η κλοφαραβίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμό. Σε αυτό το πλαίσιο, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά όταν η κλοφαραβίνη χρησιμοποιείται σε συνδυασμένα θεραπευτικά σχήματα.

Οι ασθενείς που λαμβάνουν κλοφαραβίνη είναι πιθανόν να έχουν εμέτους και διάρροια. Ως εκ τούτου, θα πρέπει να γνωρίζουν τα μέτρα που πρέπει να λάβουν για να αποφύγουν την αφυδάτωση. Οι ασθενείς πρέπει να γνωρίζουν να αναζητούν την ιατρική συμβουλή σε περίπτωση που παρουσιάσουν συμπτώματα ζάλης, λιποθυμικές κρίσεις ή ελάττωση στην ποσότητα των ούρων. Πρέπει να εξετάζεται η περίπτωση προφυλακτικής χορήγησης αντιεμετικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού $> 1,5 \times$ ULN συν AST και ALT $> 5 \times$ ULN) και το ήπαρ είναι ένα ενδεχόμενο όργανο-στόχος για τοξικότητα. Επομένως, η κλοφαραβίνη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.3). Η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία έχουν σχετιστεί με ηπατική τοξικότητα θα πρέπει να αποφεύγονται όπου είναι δυνατόν (βλέπε παραγράφους 4.5 και 4.8). Εάν κάποιος ασθενής παρουσιάσει αιματολογική τοξικότητα με ουδετεροπενία βαθμού 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) με διάρκεια ≥ 4 εβδομάδων, τότε η δόση του επόμενου κύκλου πρέπει να μειωθεί κατά 25%.

Οποιοσδήποτε ασθενής παρουσιάσει βαριά μη αιματολογική τοξικότητα (US NCI CT τοξικότητα τάξης 3) για τρίτη φορά, βαριά τοξικότητα από την οποία δεν παρατηρείται ανάρρωση εντός 14 ημερών (εξαιρουμένης της ναυτίας και του εμέτου) ή μη λοιμογόνος, μη αιματολογική τοξικότητα

απειλητική για τη ζωή ή εξουθενωτική (US NCI CT τοξικότητα τάξης 4) θα πρέπει να αποσύρεται από τη θεραπεία με κλοφαραβίνη (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ασθενείς που προηγουμένως είχαν υποβληθεί σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT) ίσως να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ηπατικής τοξικότητας κατόπιν αγωγής με κλοφαραβίνη (40 mg/m²) σε συνδυασμό με ετοποσίδη (100 mg/m²) και κυκλοφωσφαμίδη (440 mg/m²), υποδηλωτικό φλεβοαποφρακτικής νόσου (VOD). Κατά την περίοδο μετά την κυκλοφορία, και μετά θεραπεία με κλοφαραβίνη, σοβαρής ηπατικής τοξικότητας ανεπιθύμητες αντιδράσεις φλεβοαποφρακτικής νόσου (VOD) σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρο έκβαση. Περιπτώσεις ηπατίτιδας και ηπατικής ανεπάρκειας, συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων, έχουν αναφερθεί με θεραπεία με κλοφαραβίνη (βλέπε παράγραφο 4.8).

Οι περισσότεροι ασθενείς έλαβαν σχήματα προετοιμασίας που περιλάμβαναν βουσουλφάνη, μελφαλάνη και/ή συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη και ολική ακτινοβολία σώματος. Συμβάματα σοβαρής ηπατικής τοξικότητας αναφέρθηκαν στη Φάση 1/2 μιας συνδυαστικής μελέτης της κλοφαραβίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λευχαιμία.

Επί του παρόντος υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της κλοφαραβίνης όταν χορηγείται για περισσότερους από 3 κύκλους θεραπείας.

Κάθε φιαλίδιο Evoltra περιέχει 180 mg χλωριούχου νατρίου. Αυτό είναι ισοδύναμο με 3,08 mmol (ή 70,77 mg) νατρίου και θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς υπό διατροφικό πρόγραμμα ελεγχόμενο σε νάτριο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με κλοφαραβίνη. Ωστόσο, δεν υπάρχουν γνωστές κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα ή εργαστηριακές εξετάσεις.

Η κλοφαραβίνη μεταβολίζεται μη ανιχνεύσιμα από το σύστημα ενζύμου του κυτοχρώματος P450 (CYP). Επομένως, είναι απίθανο να αλληλεπιδράσει με δραστικές ουσίες οι οποίες αναστέλλουν ή επάγουν ένζυμα του κυτοχρώματος P450. Επιπλέον, η κλοφαραβίνη είναι απίθανο να αναστείλει οποιαδήποτε από τις κύριες 5 ισομορφές ανθρώπινου CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A4) ή να επαγάγει 2 από αυτές τις ισομορφές (1A2 και 3A4) στις συγκεντρώσεις πλάσματος που επιτεύχθηκαν έπειτα από ενδοφλέβια έγχυση 52 mg/m²/ημέρα. Ως αποτέλεσμα, δεν αναμένεται να επηρεάσει το μεταβολισμό των δραστικών ουσιών που είναι γνωστά υποστρώματα αυτών των ενζύμων.

Η κλοφαραβίνη απεκκρίνεται κυρίως μέσω των νεφρών. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία έχουν σχετιστεί με νεφρική τοξικότητα και εκείνων που απεκκρίνονται μέσω σωληναριακής έκκρισης, όπως NSAIDs, αμφοτερικίνη Β, μεθοτρεξάτη, αμινοσίδια, οργανοπλατίνες, φωσκαρνέτη, πενταμιδίμη, κυκλοσπορίνη, tacrolimus, ακυκλοβίρη και βαλγανκυκλοβίρη, θα πρέπει να αποφεύγεται ιδιαίτερα κατά την διάρκεια των 5 ημερών χορήγησης της κλοφαραβίνης (βλέπε παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

Το ήπαρ είναι ένα ενδεχόμενο όργανο-στόχος για τοξικότητα. Συνεπώς, η ταυτόχρονη χρήση φαρμακευτικών προϊόντων τα οποία έχουν σχετιστεί με ηπατική τοξικότητα θα πρέπει να αποφεύγεται όπου είναι δυνατόν (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

Ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν την αρτηριακή πίεση ή την καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη θεραπεία με κλοφαραβίνη (βλέπε παραγράφους 4.4 και 4.8).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Αντισύλληψη σε άντρες και γυναίκες

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και σεξουαλικά ενεργοί άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Κύηση

Δεν υπάρχουν στοιχεία από τη χρήση της κλοφαραβίνης σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν τοξικότητα στην αναπαραγωγική ικανότητα περιλαμβανομένης της τερατογονικότητας (βλέπε παράγραφο 5.3). Η κλοφαραβίνη ενδέχεται να προκαλέσει σοβαρές συγγενείς διαμαρτίες όταν χορηγηθεί κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Επομένως, το Evoltra δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο, εκτός εάν είναι σαφώς απαραίτητο (δηλ. μόνο εάν το ενδεχόμενο όφελος για τη μητέρα υπερέχει του κινδύνου για το έμβρυο). Εάν μια ασθενής καταστεί έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοφαραβίνη, θα πρέπει να ενημερώνεται για τον πιθανό κίνδυνο στο έμβρυο.

Θηλασμός

Είναι άγνωστο εάν η κλοφαραβίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η απέκκριση της κλοφαραβίνης στο γάλα δεν έχει μελετηθεί σε ζώα. Ωστόσο, εξαιτίας του ενδεχομένου εμφάνισης σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών σε θηλάζοντα βρέφη, ο θηλασμός θα πρέπει να διακόπτεται πριν από, κατά τη διάρκεια και έπειτα από τη θεραπεία με Evoltra (βλέπε παράγραφο 4.3).

Γονιμότητα

Δοσοεξαρτώμενες τοξικότητες στα αναπαραγωγικά όργανα του άρρενος έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους, και τοξικότητες στα αναπαραγωγικά όργανα του θήλεος έχουν παρατηρηθεί σε ποντικούς (βλέπε παράγραφο 5.3). Καθώς η επίδραση της θεραπείας με κλοφαραβίνη στη γονιμότητα του ανθρώπου είναι άγνωστη, ο αναπαραγωγικός σχεδιασμός θα πρέπει να συζητείται με ασθενείς ανάλογα με την περίπτωση.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις της κλοφαραβίνης στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλευονται ότι ενδέχεται να παρουσιάσουν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως ζάλη ή τάσεις λιποθυμίας κατά τη διάρκεια της θεραπείας και να τους δοθούν οδηγίες να μην οδηγούν ή να χειρίζονται μηχανές σε τέτοιες περιπτώσεις.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σχεδόν όλοι οι ασθενείς (98%) παρουσίασαν ένα τουλάχιστον ανεπιθύμητο συμβάν που θεωρήθηκε από τον ερευνητή της μελέτης ότι σχετίζεται με την κλοφαραβίνη. Αυτά που αναφέρθηκαν πιο συχνά ήταν ναυτία (61% των ασθενών), έμετος (59%), εμπύρετη ουδετεροπενία (35%), κεφαλαλγία (24%), εξάνθημα (21%), διάρροια (20%), κνησμό (20%), πυρεξία (19%), σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας (15%), κόπωση (14%), άγχος (12%), φλεγμονή βλεννογόνου (11%) και έξαψη (11%). Εξήντα οκτώ ασθενείς (59%) παρουσίασαν τουλάχιστον ένα σοβαρό σχετιζόμενο με την κλοφαραβίνη ανεπιθύμητο συμβάν. Ένας ασθενής διέκοψε την θεραπεία λόγω υπερχολερυθριναιμίας τάξης 4 η οποία θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με την κλοφαραβίνη μετά την πρόσληψη 52 mg/m² κλοφαραβίνης ημερησίως. Οι θάνατοι τριών ασθενών από ανεπιθύμητα συμβάματα θεωρήθηκαν από τον ερευνητή της μελέτης ότι σχετιζόταν με τη θεραπεία με κλοφαραβίνη: ο ένας ασθενής απεβίωσε από αναπνευστική δυσχέρεια, ηπατοκυτταρική βλάβη και σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, ο δεύτερος ασθενής από σήψη VRE και πολυοργανική ανεπάρκεια και ο τρίτος ασθενής από σηπτική καταπληξία και πολυοργανική ανεπάρκεια.

Κατάλογος των ανεπιθύμητων αντιδράσεων σε μορφή πίνακα

Οι παρεχόμενες πληροφορίες βασίζονται σε δεδομένα προερχόμενα από κλινικές δοκιμές στις οποίες 115 ασθενείς (ηλικίας > 1 και ≤ 21 ετών) που έπασχαν είτε από ALL είτε από οξεία μυελογενή λευχαιμία (AML), είχαν λάβει μια τουλάχιστον δόση κλοφαραβίνης στη συνιστώμενη δόση των 52 mg/m² ημερησίως x 5.

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρατίθενται στον παρακάτω πίνακα σύμφωνα με την κατάταξη ανά οργανικό σύστημα και τη συχνότητα (πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000) και πολύ σπάνιες (< 1/10.000)). Στον παρακάτω πίνακα κάτω από την κατηγορία συχνότητας "μη γνωστές" (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα), περιλαμβάνονται και οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν μετά την έγκριση της κυκλοφορίας. Σε κάθε ομάδα συχνότητας οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρουσιάζονται με σειρά φθίνουσας σοβαρότητας.

Ασθενείς σε προχωρημένα στάδια ALL ή AML ενδέχεται να έχουν συγχετικές ιατρικές καταστάσεις οι οποίες δυσχεραίνουν την αξιολόγηση της αιτιότητας των ανεπιθύμητων συμβάντων λόγω της ποικιλομορφίας των συμπτωμάτων που σχετίζονται με την υποκείμενη νόσο, την εξέλιξή της και τη συγχορήγηση πολυάριθμων φαρμακευτικών προϊόντων.

<p align="center">Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που θεωρείται ότι σχετίζονται με την κλοφαραβίνη και αναφέρθηκαν σε συχνότητες $\geq 1/1.000$ (δηλ. σε $> 1/115$ ασθενείς) σε κλινικές δοκιμές και μετά την έγκριση κυκλοφορίας</p>	
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	<p><i>Συχνές:</i> Σηπτική καταπληξία*, σήψη, βακτηριαιμία, πνευμονία, έρπης ζωστήρας, απλός έρπης, καντιντίαση του στόματος</p> <p><i>Μη γνωστή συχνότητα:</i> <i>C. Difficile</i> κολίτιδα</p>
Νεοπλάσματα καλοήθη και κακοήθη (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	<p><i>Συχνές:</i> Σύνδρομο λύσης όγκου*</p>
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Εμπύρετη ουδετεροπενία</p> <p><i>Συχνές:</i> Ουδετεροπενία</p>
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	<p><i>Συχνές:</i> Υπερευαισθησία</p>
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	<p><i>Συχνές:</i> Ανορεξία, μειωμένη όρεξη, αφυδάτωση</p> <p><i>Μη γνωστή συχνότητα:</i> υπονατριαιμία</p>
Ψυχιατρικές διαταραχές	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Άγχος</p> <p><i>Συχνές:</i> Διέγερση, ανησυχία, μεταβολή διανοητικής κατάστασης</p>
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Κεφαλαλγία</p> <p><i>Συχνές:</i> Υπνηλία, περιφερική νευροπάθεια, παραισθησία, ζάλη, τρόμος</p>
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	<p><i>Συχνές:</i> Έκπτωση της ακουστικής οξύτητας</p>
Καρδιακές διαταραχές	<p><i>Συχνές:</i> Περικαρδιακή συλλογή*, ταχυκαρδία*</p>
Αγγειακές διαταραχές	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Έξαση*</p> <p><i>Συχνές:</i> Υπόταση*, σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών, αιμάτωμα</p>
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	<p><i>Συχνές:</i> Αναπνευστική δυσχέρεια, επίσταξη, δύσπνοια, ταχύπνοια, βήχας</p>
Διαταραχές του γαστρεντερικού	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Έμετος, ναυτία, διάρροια</p> <p><i>Συχνές:</i> Αιμορραγία του στόματος, αιμορραγία των ούλων, αιματέμεση, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας, πρωκταλγία, εξέλκωση του στόματος</p> <p><i>Μη γνωστή συχνότητα:</i> Παγκρεατίτιδα, αυξήσεις στην αμυλάση και τη λιπάση του ορού, εντεροκολίτιδα, ουδετεροπενική κολίτιδα, φλεγμονή του τυφλού</p>
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	<p><i>Συχνές:</i> Υπερχολερυθριναιμία, ίκτερος, φλεβοαποφρακτική νόσος, αυξήσεις σε αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT)* και ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST)*, ηπατική ανεπάρκεια</p> <p><i>Όχι συχνές:</i> Ηπατίτιδα</p>
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Κόπωση, πυρεξία, φλεγμονή βλεννογόνου</p> <p><i>Συχνές:</i> πολύ-οργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης*, άλγος, ρίγη, ευερεθιστότητα, οίδημα, περιφερικό οίδημα, αίσθημα θερμού, αίσθηση μη φυσιολογική</p>
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	<p><i>Πολύ συχνές:</i> Σύνδρομο παλαμο-πελματιαίας ερυθροδυσαισθησίας, κνησμός</p> <p><i>Συχνές:</i> Κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα, πετέχειες, ερύθημα, κνησμάδες εξάνθημα, αποφολίδωση, γενικευμένο εξάνθημα, αλωπεκία, υπέρχρωση δέρματος, γενικευμένο ερύθημα, ερυθματώδες</p>

	εξάνθημα, ξηροδερμία, αυξημένη εφίδρωση <i>Μη γνωστή συχνότητα:</i> Σύνδρομο Stevens Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN)
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος, του συνδετικού ιστού και των οστών	<i>Συχνές:</i> Άλγος άκρου, μυαλγία, οστικός πόνος, πόνος θωρακικού τοιχώματος, αρθραλγία, αυχενάλγία, οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	<i>Συχνές:</i> Αιματοουρία* <i>Συχνές:</i> Νεφρική ανεπάρκεια, οξεία νεφρική ανεπάρκεια
Έρυνες	<i>Συχνές:</i> Μείωση βάρους
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	<i>Συχνές:</i> Μώλωπες
* = βλέπε παρακάτω **Στο συγκεκριμένο πίνακα περιλαμβάνονται όλες οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που εμφανίζονται τουλάχιστον δύο φορές (δηλ. 2 ή περισσότερα συμβάντα (1,7%))	

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων αντιδράσεων

Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Οι συχνότερες αιματολογικές ανωμαλίες που παρατηρήθηκαν στο εργαστήριο από ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε αγωγή με κλοφαραβίνη ήταν αναιμία (83,3%, 95/114), λευκοπενία (87,7%, 100/114), λεμφοπενία (82,3%, 93/113), ουδετεροπενία (63,7%, 72/113) και θρομβοπενία (80,7%, 92/114). Η πλειοψηφία των συμβάντων αυτών ήταν τάξης ≥ 3 .

Κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία έχουν αναφερθεί παρατεταμένης διάρκειας κυτταροπενίες (θρομβοπενία, αναιμία, ουδετεροπενία και λευκοπενία) και ανεπάρκεια μυελού των οστών. Αιμορραγικά περιστατικά παρατηρήθηκαν κατά την αντιμετώπιση της θρομβοπενίας. Αιμορραγία, συμπεριλαμβανομένης της εγκεφαλικής, της γαστρεντερικής και της πνευμονικής αιμορραγίας έχει αναφερθεί και μπορεί να σχετίζεται με θανατηφόρο έκβαση (βλέπε παράγραφο 4.4).

Αγγειακές διαταραχές

Εξήντα τέσσερις από τους 115 ασθενείς (55,7%) παρουσίασαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν αγγειακών διαταραχών. Είκοσι τρεις από τους 115 παρουσίασαν αγγειακή διαταραχή η οποία θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με την κλοφαραβίνη, και τα πιο συχνά αναφερόμενα ήταν η έξαψη (13 συμβάντα, όχι σοβαρά) και η υπόταση (5 συμβάντα, τα οποία θεωρήθηκαν ότι ήταν σοβαρά, βλέπε παράγραφο 4.4). Ωστόσο, η πλειονότητα αυτών των υποτασικών συμβάντων αναφέρθηκαν σε ασθενείς οι οποίοι είχαν βαριές συγγητικές λοιμώξεις.

Καρδιακές διαταραχές

Το 50% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν καρδιακών διαταραχών. Τα έντεκα συμβάντα στους 115 ασθενείς θεωρήθηκαν ότι σχετιζόταν με την κλοφαραβίνη, κανένα εκ των οποίων δεν ήταν σοβαρό και η πιο συχνά αναφερόμενη καρδιακή διαταραχή ήταν η ταχυκαρδία (35%) (βλέπε παράγραφο 4.4). Το 6,1% (7/115) των ταχυκαρδιών θεωρήθηκε ότι σχετιζόταν με την κλοφαραβίνη. Τα περισσότερα ανεπιθύμητα καρδιακά συμβάντα αναφέρθηκαν στους 2 πρώτους κύκλους.

Η περικαρδιακή συλλογή και η περικαρδίτιδα αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητο συμβάν σε ποσοστό 9% (10/115) των ασθενών. Τρία από αυτά τα συμβάντα στη συνέχεια εκτιμήθηκαν να σχετίζονται με την κλοφαραβίνη : περικαρδιακή συλλογή (2 συμβάντα, 1 εκ των οποίων ήταν σοβαρό) και περικαρδίτιδα (1 συμβάν, όχι σοβαρό). Στην πλειονότητα των ασθενών (8/10), η περικαρδιακή συλλογή και η περικαρδίτιδα θεωρήθηκαν ότι είναι ασυμπτωματικές και μικρής ή καμίας κλινικής σημασίας σε ηχοκαρδιογραφική αξιολόγηση. Ωστόσο, η περικαρδιακή συλλογή ήταν κλινικά σημαντική σε 2 ασθενείς με κάποια σχετιζόμενη αιμοδυναμική καταστολή.

Λοιμώξεις και παρασιτώσεις

Σαράντα οκτώ τοις εκατό των ασθενών είχε μία ή περισσότερες συνεχιζόμενες λοιμώξεις πριν από τη λήψη θεραπευτικής αγωγής με κλοφαραβίνη. Συνολικά 83% των ασθενών παρουσίασαν 1 τουλάχιστον λοίμωξη μετά την αγωγή με κλοφαραβίνη, συμπεριλαμβανομένων των μυκητιασικών, ιογενών και βακτηριακών λοιμώξεων (βλ. παράγραφο 4.4). Είκοσι ένα συμβάντα (18,3%) θεωρήθηκε ότι σχετιζόνταν με την κλοφαραβίνη εκ των οποίων η επιμόλυνση από καθετήρα (1 συμβάν), η σήψη (2 συμβάντα) και η σηπτική καταπληξία (2 συμβάντα, 1 ασθενής απεβίωσε (βλ. παραπάνω)) θεωρήθηκε ότι ήταν σοβαρά.

Κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία, έχουν αναφερθεί βακτηριακές, μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις και μπορεί να αποβούν θανατηφόρες. Αυτές οι λοιμώξεις μπορεί να οδηγήσουν σε σηπτική καταπληξία, αναπνευστική ανεπάρκεια, νεφρική και/ή πολυοργανική ανεπάρκεια.

Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών

Σαράντα ένας ασθενείς από τους 115 (35,7%) παρουσίασαν τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν διαταραχών των νεφρών και των ουροφόρων οδών. Η πλέον επικρατούσα νεφρική τοξικότητα στους παιδιατρικούς ασθενείς ήταν η αυξημένη κρεατινίνη. Οι περιπτώσεις αυξημένης κρεατινίνης τάξης 3 ή 4 παρουσιάστηκαν στο 8% των ασθενών. Στη νεφρική τοξικότητα είναι πιθανόν να συμβάλουν η νεφροτοξικότητα από φαρμακευτικά προϊόντα, η λύση όγκου και η λύση όγκου με υπερουριχαιμία (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Αιματοουρία παρατηρήθηκε συνολικά στο 13% των ασθενών. Τέσσερα ανεπιθύμητα νεφρικά συμβάντα στους 115 ασθενείς θεωρήθηκε ότι σχετιζόνταν με την κλοφαραβίνη, κανένα εκ των οποίων δεν ήταν σοβαρό, αιματοουρία (3 συμβάντα) και οξεία νεφρική ανεπάρκεια (1 συμβάν) (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων

Το ήπαρ είναι ένα ενδεχόμενο όργανο-στόχος για τοξικότητα από κλοφαραβίνη και το 25,2% των ασθενών παρουσίασε τουλάχιστον ένα ανεπιθύμητο συμβάν διαταραχών του ήπατος και των χοληφόρων (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4). Έξι συμβάντα θεωρήθηκε ότι σχετίστηκαν με την κλοφαραβίνη εκ των οποίων η οξεία χολοκυστίτιδα (1 συμβάν), η χολολιθίαση (1 συμβάν), η ηπατοκυτταρική βλάβη (1 συμβάν, ο ασθενής απεβίωσε (βλ. παραπάνω)) και η υπερχολερυθριναιμία (1 συμβάν, ο ασθενής διέκοψε τη θεραπεία (βλ. παραπάνω)) θεωρήθηκε ότι ήταν σοβαρά. Δύο παιδιατρικές αναφορές (1,7%) φλεβοαποφρακτικής νόσου (VOD) θεωρήθηκαν ότι σχετιζόνταν με το φάρμακο της μελέτης.

Περιπτώσεις VOD που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία σε παιδιατρικούς και ενήλικες ασθενείς έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Επιπλέον, 50/113 ασθενείς που λάμβαναν κλοφαραβίνη είχαν τουλάχιστον εξαιρετικά (τουλάχιστον US NCI CTC τάξης 3) αυξημένη ALT, 36/100 αυξημένη AST και 15/114 αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης. Η πλειονότητα των αυξήσεων στην ALT και στην AST συνέβησαν εντός 10 ημερών από τη χορήγηση της κλοφαραβίνης και εντός 15 ημερών επανήλθαν σε τάξη ≤ 2 . Όπου υπήρχαν δεδομένα τακτικής παρακολούθησης (follow-up data), η πλειοψηφία των περιπτώσεων αυξημένης χολερυθρίνης εντός 10 ημερών επανήλθε σε τάξη ≤ 2 .

Σύνδρομο συστηματικής φλεγμονώδους απάντησης (SIRS) ή σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών

Σύνδρομο SIRS, σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών (ενδείξεις και συμπτώματα απελευθέρωσης κυτταροκινών, π.χ. ταχύπνοια, ταχυκαρδία, υπόταση, πνευμονικό οίδημα) αναφέρθηκαν ως ανεπιθύμητο συμβάν στο 5% (6/115) των παιδιατρικών ασθενών (5 ALL, 1 AML) (βλ. παράγραφο 4.4). Αναφέρθηκαν δεκατρία συμβάντα συνδρόμου λύσης όγκου, σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών ή SIRS. SIRS (2 συμβάντα, και τα δύο θεωρήθηκε ότι ήταν σοβαρά), σύνδρομο διαφυγής τριχοειδών (4 συμβάντα, εκ των οποίων τα 3 θεωρήθηκαν σοβαρά και σχετιζόμενα), και σύνδρομο λύσης όγκου (7 συμβάντα, εκ των οποίων τα 6 θεωρήθηκαν ότι σχετιζόνταν, ενώ τα 3 ήταν σοβαρά). Περιπτώσεις συνδρόμου τριχοειδούς διαρροής που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου μετά την κυκλοφορία έχουν συσχετιστεί με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές του γαστρεντερικού

Περιστατικά εντεροκολίτιδας, συμπεριλαμβανομένων ουδετεροπενικής κολίτιδας, φλεγμονής του τυφλού και κολίτιδας από *C. difficile* έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια θεραπείας με κλοφαραβίνη. Η εντεροκολίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση, διάτρηση ή επιπλοκές σηψαιμίας και μπορεί να σχετίζεται με θανατηφόρα έκβαση (βλ. παράγραφο 4.4).

Διαταραχές δέρματος και υποδόριου ιστού

Έχουν αναφερθεί σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN), συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων περιπτώσεων σε ασθενείς που λαμβάνουν ή είχαν πρόσφατα υποβληθεί σε θεραπεία με κλοφαραβίνη. Άλλες αποφολιδωτικές καταστάσεις έχουν επίσης αναφερθεί.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Δεν αναφέρθηκε καμία περίπτωση υπερδοσολογίας. Ωστόσο, πιθανά συμπτώματα υπερδοσολογίας αναμένεται να περιλαμβάνουν ναυτία, έμετο, διάρροια και βαριά καταστολή του μυελού των οστών. Επί του παρόντος, η υψηλότερη ημερήσια δόση που χορηγήθηκε σε ανθρώπους είναι 70 mg/m² για 5 διαδοχικές ημέρες (2 παιδιατρικοί ασθενείς με ALL). Οι τοξικότητες που παρατηρήθηκαν σε αυτούς τους ασθενείς περιλάμβαναν έμετο, υπερχολερυθριναιμία, αυξημένα επίπεδα σε τρανσαμινάσες και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα.

Διαχείριση

Δεν υπάρχει ειδική θεραπεία-αντίδοτο. Συνιστάται άμεση διακοπή της θεραπείας, προσεκτική παρατήρηση και έναρξη λήψης κατάλληλων υποστηρικτικών μέτρων.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αντιμεταβολίτες, κωδικός ATC: L01BB06

Μηχανισμός δράσης

Η κλοφαραβίνη είναι πουρινικός νουκλεοσιδικός αντιμεταβολίτης. Η αντικαρκινική δράση της πιστεύεται ότι οφείλεται σε 3 μηχανισμούς:

- Αναστολή της DNA πολυμεράσης α που καταλήγει σε διακοπή της επιμήκυνσης της αλυσίδας του DNA ή/και της σύνθεσης / επιδιόρθωσης του DNA.
- Αναστολή της αναγωγάσης ριβονουκλεοτιδίου με μείωση κυτταρικών συγκεντρώσεων τριφωσφορικού δεοξυνουκλεοτιδίου (dNTP).
- Διάρρηξη της ακεραιότητας της μιτοχονδριακής μεμβράνης με απελευθέρωση του κυτοχρώματος C και άλλων προ-αποπτωτικών παραγόντων που οδηγεί σε προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο ακόμα και σε μη διαιρούμενα λεμφοκύτταρα.

Η κλοφαραβίνη πρέπει πρώτα να διαχυθεί ή να μεταφερθεί στα κύτταρα-στόχους όπου διαδοχικά φωσφορυλιώνεται σε μονο- και δι-φωσφορική από ενδοκυτταρικές κινάσες, και τελικά στην ενεργή συζευγμένη 5'-τριφωσφορική κλοφαραβίνη. Η κλοφαραβίνη έχει υψηλή συγγένεια για ένα από τα ενεργοποιά ένζυμα φωσφορυλίωσης, την δεοξυκυτιδίνη κινάση, η οποία υπερβαίνει εκείνη του φυσικού υποστρώματος, της δεοξυκυτιδίνης.

Επιπλέον, η κλοφαραβίνη διαθέτει μεγαλύτερη αντίσταση στην κυτταρική αποδόμηση από την απαμινάση της αδενοσίνης και μειωμένη ευαισθησία σε φωσφορολυτική διάσπαση από άλλες δραστικές ουσίες της τάξης της ενόσω η συγγένεια της τριφωσφορικής κλοφαραβίνης για την DNA πολυμεράση α και την αναγωγή ριβονουκλεοτιδίου είναι παρόμοια ή μεγαλύτερη από εκείνη της τριφωσφορικής δεοξυαδενοσίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι η κλοφαραβίνη αναστέλλει την κυτταρική ανάπτυξη και είναι κυτταροτοξική σε ποικίλες ταχέως πολλαπλασιαζόμενες αιματολογικές και συμπαγών όγκων κυτταρικές σειρές. Είναι επίσης ενεργή εναντίον λεμφοκυττάρων και μακροφάγων σε ηρεμία. Επιπλέον, η κλοφαραβίνη καθυστέρησε την ανάπτυξη του όγκου και, σε ορισμένες περιπτώσεις, προκάλεσε υποστροφή του όγκου σε ένα μίγμα ξενομοσχευμάτων όγκου ανθρώπου και ποντικού που εμφυτεύτηκε σε ποντικούς.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Κλινική αποτελεσματικότητα: Προκειμένου να επιτραπεί η συστηματική αξιολόγηση των ανταποκρίσεων που παρατηρούνται στους ασθενείς, μια φανερή ανεξάρτητη επιτροπή επιθεώρησης ανταποκρίσεων (IRRP) προσδιόρισε τα ακόλουθα ποσοστά ανταπόκρισης με βάση τους ορισμούς που δημιούργησε η Ομάδα Ογκολογίας Παίδων:

CR = Πλήρης ύφεση	Ασθενείς οι οποίοι πληρούν καθένα από τα ακόλουθα κριτήρια: <ul style="list-style-type: none"> • Καμία ένδειξη βλαστών στην κυκλοφορία ή εξωμυελικής νόσου • Μυελός των οστών M1 (βλάστες $\leq 5\%$) • Αποκατάσταση περιφερικών αριθμών (αιμοπετάλια $\geq 100 \times 10^9/l$ και ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
CRp = Πλήρης ύφεση απουσία ολικής αποκατάστασης αιμοπεταλίων	• Ασθενείς οι οποίοι πληρούν όλα τα κριτήρια για CR εκτός της αποκατάστασης αριθμού αιμοπεταλίων σε $> 100 \times 10^9/l$
PR = Μερική ύφεση	Ασθενείς οι οποίοι πληρούν καθένα από τα ακόλουθα κριτήρια: <ul style="list-style-type: none"> • Πλήρης εξαφάνιση βλαστών από την κυκλοφορία • Μυελός των οστών M2 (βλάστες $\geq 5\%$ και $\leq 25\%$) και εμφάνιση φυσιολογικών προγονικών κυττάρων • Μυελός των οστών M1 που δεν πληροί τις προϋποθέσεις για CR ή CRp
Ποσοστό συνολικής ύφεσης (OR)	• (Αριθμός ασθενών με CR + αριθμός ασθενών με CRp) \div αριθμός εκλέξιμων ασθενών οι οποίοι έλαβαν κλοφαραβίνη

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της κλοφαραβίνης αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτή, μη συγκριτική μελέτη φάσης I με κλιμάκωση δόσης, σε 25 παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία λευχαιμία (17 ALL, 8 AML) στους οποίους είχε αποτύχει η τυπική θεραπεία ή για τους οποίους δεν υπήρχε άλλη θεραπεία. Η δοσολογία ξεκίνησε στα 11,25 με κλιμάκωση στα 15, 30, 40, 52 και 70 mg/m²/ημέρα μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης για 5 ημέρες κάθε 2 έως 6 εβδομάδες ανάλογα με την τοξικότητα και την ανταπόκριση. Σε εννέα από αυτούς τους 17 ασθενείς με ALL

χορηγήθηκαν 52 mg/m²/ημέρα κλοφαραβίνης. Από τους 17 ασθενείς με ALL, οι 2 πέτυχαν πλήρη ύφεση (12%, CR) και 2 μερική ύφεση (12%, PR) σε ποικίλες δόσεις. Οι τοξικότητες που περιόριζαν τη δόση σε αυτή τη μελέτη ήταν η υπερχολερυθριναιμία, αυξημένα επίπεδα σε τρανσαμινάσες και κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα και παρατηρήθηκαν στα 70 mg/m²/ημέρα (2 ALL ασθενείς, βλέπε παράγραφο 4.9).

Μια πολυκεντρική, ανοικτή, μη συγκριτική μελέτη φάσης II για κλοφαραβίνη διεξάχθηκε ώστε να προσδιοριστεί το ποσοστό συνολικής ύφεσης (OR) σε ασθενείς στους οποίους είχε χορηγηθεί ισχυρή αγωγή (ηλικίας ≤ 21 ετών κατά την αρχική διάγνωση) με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία ALL όπως προσδιορίζεται κάνοντας χρήση της γαλλικής-αμερικανικής-βρετανικής κατάταξης. Η μέγιστη ανεκτή δόση που προσδιορίστηκε στη μελέτη φάσης I που περιγράφηκε παραπάνω των 52 mg/m²/ημέρα κλοφαραβίνης χορηγήθηκε μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης για 5 διαδοχικές ημέρες κάθε 2 έως 6 εβδομάδες. Ο ακόλουθος πίνακας συνοψίζει τα βασικά αποτελέσματα αποτελεσματικότητας για αυτή τη μελέτη.

Ασθενείς με ALL δεν έπρεπε να είναι εκλέξιμοι για θεραπεία υψηλότερου θεραπευτικού δυναμικού και έπρεπε να είναι σε δεύτερη ή επακόλουθη υποτροπή ή/και ανθεκτική στη θεραπεία δηλ. δεν κατόρθωσαν να επιτύχουν ύφεση έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενα σχήματα. Προτού δηλωθεί συμμετοχή στη δοκιμή, 58 από τους 61 ασθενείς (95%) είχαν λάβει 2 έως 4 διαφορετικά σχήματα επαγωγής και 18/61 (30%) από τους ασθενείς αυτούς είχαν υποβληθεί σε τουλάχιστον 1 μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (HSCT). Η διάμεση ηλικία των ασθενών (37 άρρενες, 24 θήλεις) που τους χορηγήθηκε αγωγή ήταν 12 ετών.

Η χορήγηση κλοφαραβίνης κατέληξε σε εντυπωσιακή και ταχεία μείωση στα περιφερικά κύτταρα λευκαϊας σε 31 από τους 33 ασθενείς (94%) οι οποίοι είχαν μετρήσιμο απόλυτο αριθμό βλαστών στη βασική γραμμή. Οι 12 ασθενείς που πέτυχαν συνολική ύφεση (CR + CRp) είχαν διάμεσο χρόνο επιβίωσης της τάξης των 66,6 εβδομάδων από την ημερομηνία διακοπής συλλογής δεδομένων. Ανταποκρίσεις παρατηρήθηκαν σε διαφορετικούς ανοσοφαινότυπους της ALL, περιλαμβάνοντας προ-B κύτταρα και T-κύτταρα. Παρόλο που το ποσοστό μεταμόσχευσης δεν ήταν τελικό σημείο της μελέτης, 10/61 ασθενείς (16%) συνέχισαν με λήψη HSCT έπειτα από τη θεραπεία με κλοφαραβίνη (3 έπειτα από επίτευξη CR, 2 έπειτα από CRp, 3 έπειτα από PR, 1 ασθενής ο οποίος θεωρήθηκε από την IRRP ότι απέτυχε στη θεραπεία και 1 ο οποίος θεωρήθηκε από την IRRP ως μη αξιολογήσιμος). Οι διάρκειες ανταπόκρισης περιπλέκονται σε ασθενείς οι οποίοι έλαβαν HSCT.

Αποτελέσματα αποτελεσματικότητας από πιλοτική μελέτη σε ασθενείς (ηλικίας ≤ 21 ετών κατά την αρχική διάγνωση) με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ALL έπειτα από τουλάχιστον δύο προηγούμενα σχήματα				
Κατηγορία ανταπόκρισης	Ασθενείς ITT* (n = 61)	Διάμεση διάρκεια ύφεσης (εβδομάδες) (95% .E.)	Διάμεσος χρόνος εξέλιξης (εβδομάδες)** (95% Δ.Ε.)	Διάμεση συνολική επιβίωση (εβδομάδες) (95% Δ.Ε.)
Συνολική ύφεση (CR + CRp)	12 (20%)	32,0 (9,7 έως 47,9)	38,2 (15,4 έως 56,1)	69,5 (58,6 έως -)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	7 (12%)	47,9 (6,1 έως -)	56,1 (13,7 έως -)	72,4 (66,6 έως -)
CRp	5 (8%)	28,6 (4,6 έως 38,3)	37,0 (9,1 έως 42)	53,7 (9,1 έως -)
Μερική ανταπόκριση (PR)	6 (10%)	11,0 (5,0 έως -)	14,4 (7,0 έως -)	33,0 (18,1 έως -)
CR + CRp + PR	18 (30%)	21,5 (7,6 έως 47,9)	28,7 (13,7 έως 56,1)	66,6 (42,0 έως -)
Αποτυχημένη θεραπεία	33 (54%)	Δ/Ι	4,0 (3,4 έως 5,1)	7,6 (6,7 έως 12,6)

Μη αξιολογήσιμη	10 (16%)	Δ/Ι		
Όλοι οι ασθενείς	61 (100%)	Δ/Ι	5,4 (4,0 έως 6,1)	12,9 (7,9 έως 18,1)
*ITT = πρόθεση για θεραπεία. ** Ασθενείς εν ζωή και σε ύφεση κατά το διάστημα του τελευταίου επανελέγχου αποκλείστηκαν εκείνη τη χρονική στιγμή για την ανάλυση.				

Δεδομένα διάρκειας της ύφεσης και επιβίωσης από μεμονωμένους ασθενείς που πέτυχαν CR ή CRp			
Καλύτερη ανταπόκριση	Χρόνος έως OR (εβδομάδες)	Διάρκεια ύφεσης (εβδομάδες)	Συνολική επιβίωση (εβδομάδες)
Ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση			
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
Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση ενώ βρίσκονταν σε διαρκή ύφεση*			
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+
Ασθενείς που υποβλήθηκαν σε μεταμόσχευση μετά από εναλλακτική θεραπεία ή υποτροπή*			
CRp	4,0	35,4	113,3+**
CR	4,0	9,7	89,4***
* Η διάρκεια της ύφεσης λογοκρίθηκε κατά τη χρονική στιγμή της μεταμόσχευσης ** Ο ασθενής έλαβε μόσχευμα μετά από εναλλακτική θεραπεία *** Ο ασθενής έλαβε μόσχευμα μετά από υποτροπή			

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και κατανομή

Η φαρμακοκινητική της κλοφαραβίνης μελετήθηκε σε 40 ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 και 19 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία ALL ή AML. Οι ασθενείς συμμετείχαν σε μια φάσης I (n = 12) ή σε δύο φάσης II (n = 14 / n = 14) μελέτες ασφάλειας και αποτελεσματικότητας, και έλαβαν πολλαπλές δόσεις κλοφαραβίνης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης (βλέπε παράγραφο 5.1).

Φαρμακοκινητική σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 και 19 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία ALL ή AML έπειτα από χορήγηση πολλαπλών δόσεων κλοφαραβίνης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης		
Παράμετρος	Υπολογισμοί βάσει μη διαμερισματικής ανάλυσης (n = 14 / n = 14)	Υπολογισμοί βάσει άλλων αναλύσεων
Κατανομή:		
Όγκος κατανομής (σταθερή κατάσταση)	172 l/m ²	
Δέσμευση πρωτεϊνών πλάσματος		47,1%
Λευκωματίνη ορού		27,0%
Απέκκριση:		
β χρόνος ημίσειας ζωής κλοφαραβίνης	5,2 ώρες	
Χρόνος ημίσειας ζωής τριφωσφορικής κλοφαραβίνης		> 24 ώρες
Συστηματική κάθαρση	28,8 l/h/m ²	
Νεφρική κάθαρση	10,8 l/h/m ²	
Δόση που απεκκρίνεται στα ούρα	57%	

Πολυμεταβλητή ανάλυση έδειξε ότι η φαρμακοκινητική της κλοφαραβίνης εξαρτάται από το βάρος και παρόλο που ο αριθμός των λευκοκυττάρων προσδιορίστηκε ότι ασκούσε επίδραση στη φαρμακοκινητική της κλοφαραβίνης, αυτό δεν φάνηκε επαρκές ώστε να εξατομικευτεί το δοσολογικό σχήμα κάποιου ασθενούς βάσει του αριθμού των λευκοκυττάρων του. Ενδοφλέβια έγχυση 52 mg/m² κλοφαραβίνης προκάλεσε ισοδύναμη έκθεση σε ένα ευρύ φάσμα βάρους. Ωστόσο, η C_{max} είναι αντιστρόφως ανάλογη με το βάρος του ασθενούς και, επομένως, μικρά παιδιά έχουν υψηλότερη C_{max} στη λήξη της έγχυσης από ό,τι ένα συνηθισμένο παιδί 40 kg στο οποίο χορηγήθηκε η ίδια δόση κλοφαραβίνης ανά m². Επομένως, μεγαλύτεροι χρόνοι έγχυσης θα πρέπει να μελετώνται για παιδιά βάρους < 20 kg (βλέπε παράγραφο 4.2).

Βιομετασχηματισμός και αποβολή

Η κλοφαραβίνη απεκκρίνεται μέσω συνδυασμού νεφρικής και μη νεφρικής απέκκρισης. Έπειτα από 24 ώρες, περίπου το 60% της δόσης απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Ο ρυθμός κάθαρσης της κλοφαραβίνης φαίνεται ότι είναι πολύ υψηλότερος από τους ρυθμούς σπειραματικής διήθησης υποδεικνύοντας διήθηση και σωληναριακή έκκριση ως μηχανισμούς απέκκρισης από τους νεφρούς. Ωστόσο, καθώς η κλοφαραβίνη μεταβολίζεται μη ανιχνεύσιμα από το σύστημα ενζύμου του κυτοχρώματος P450 (CYP), οι οδοί μη νεφρικής απέκκρισης παραμένουν άγνωστες προς το παρόν.

Δεν παρατηρήθηκε φαινομενική διαφορά στην φαρμακοκινητική μεταξύ ασθενών με ALL ή AML, ή μεταξύ αρρένων και θηλέων.

Καμία σχέση μεταξύ της έκθεσης σε κλοφαραβίνη ή σε τριφωσφορική κλοφαραβίνη, ούτε αποτελεσματικότητα ή τοξικότητα δεν διαπιστώθηκε σε αυτό τον πληθυσμό.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ενήλικες (ηλικίας > 21 και < 65 ετών)

Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την καθιέρωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κλοφαραβίνης σε ενήλικες ασθενείς. Ωστόσο, η φαρμακοκινητική της κλοφαραβίνης σε ενήλικες με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία AML έπειτα από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 40 mg/m² κλοφαραβίνης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί 1 ώρα ήταν συγκρίσιμη με εκείνη που περιγράφηκε παραπάνω σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 και 19 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία ALL ή AML έπειτα από χορήγηση μιας εφάπαξ δόσης 52 mg/m² κλοφαραβίνης μέσω ενδοφλέβιας έγχυσης επί 2 ώρες για 5 διαδοχικές ημέρες.

Ηλικιωμένοι (ηλικίας ≥ 65 ετών)

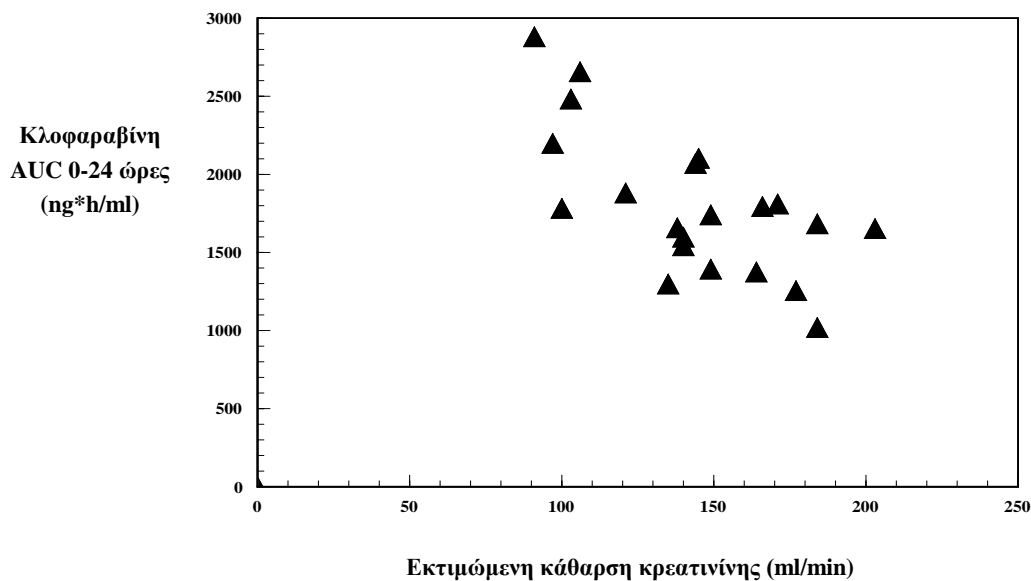
Επί του παρόντος υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την καθιέρωση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας της κλοφαραβίνης σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών ή μεγαλύτερους.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μέχρι στιγμής υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την φαρμακοκινητική της κλοφαραβίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς με μειωμένη κάθαρση κρεατινίνης. Από τα στοιχεία αυτά, όμως, προκύπτει ότι η κλοφαραβίνη μπορεί να συσσωρεύεται σε τέτοιους ασθενείς (βλ. το παρακάτω σχήμα).

Τα στοιχεία φαρμακοκινητικής πληθυσμού από ενήλικες και παιδιατρικούς ασθενείς υποδεικνύουν ότι οι ασθενείς με σταθερή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης 30 – <60 ml/min) που λαμβάνουν μείωση δόσης κατά 50% επιτυγχάνουν παρόμοια έκθεση σε κλοφαραβίνη με εκείνους με κανονική νεφρική λειτουργία που λαμβάνουν τη συνήθη δόση.

AUC₀₋₂₄ ώρες της κλοφαραβίνης κατά εκτιμώμενη βασική κάθαρση κρεατινίνης σε ασθενείς ηλικίας μεταξύ 2 έως 19 ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία ALL ή AML (n = 11 / n = 12) μετά από χορήγηση πολλαπλών δόσεων κλοφαραβίνης με ενδοφλέβια έγχυση (η κάθαρση της κρεατινίνης εκτιμήθηκε με χρήση του τύπου Schwartz)



Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν υπάρχει εμπειρία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (χολερυθρίνη ορού > 1,5 x ULN συν AST και ALT > 5 x ULN) και το ήπαρ είναι ένα ενδεχόμενο όργανο-στόχος για τοξικότητα (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.4).

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Τοξικολογικές μελέτες με κλοφαραβίνη σε ποντικούς, αρουραίους και σκύλους έδειξαν ότι οι ταχέως πολλαπλασιασζόμενοι ιστοί ήταν τα κύρια όργανα-στόχοι της τοξικότητας.

Καρδιακές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε αρουραίους συμβατούς με καρδιομυοπάθεια και συνέβαλλαν σε σημεία καρδιακής ανεπάρκειας έπειτα από επανειλημμένους κύκλους θεραπείας. Η συχνότητα εμφάνισης αυτών των τοξικοτήτων εξαρτήθηκε τόσο από τη δόση της κλοφαραβίνης που

χορηγήθηκε όσο και από τη διάρκεια της θεραπείας. Οι τοξικότητες αναφέρθηκαν σε επίπεδα έκθεσης (C_{max}) περίπου 7 έως 13 φορές (έπειτα από 3 ή περισσότερους κύκλους δόσεων) ή 16 έως 35 φορές (έπειτα από ένα ή περισσότερους κύκλους δόσεων) υψηλότερα από τις κλινικές εκθέσεις. Οι ελάχιστες επιδράσεις που παρατηρήθηκαν σε χαμηλότερες δόσεις υποδεικνύουν ότι υπάρχει ουδός για τοξικότητες στην καρδιά και μη γραμμική φαρμακοκινητική πλάσματος στον αουραίο ενδεχομένως να παίζει ρόλο στις παρατηρούμενες επιδράσεις. Ο ενδεχόμενος κίνδυνος για τον άνθρωπο είναι άγνωστος.

Σπειραματονεφροπάθεια αναφέρθηκε σε αουραίους σε επίπεδα έκθεσης 3 έως 5 φορές υψηλότερα από την κλινική AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη) έπειτα από 6 κύκλους δόσεων κλοφαραβίνης. Χαρακτηρίστηκε από μικρή πάχυνση της σπειραματικής βασικής μεμβράνης με μόλις ελαφρά σωληναριακή βλάβη και δεν σχετίστηκε με μεταβολές στις βιοχημικές εξετάσεις.

Ηπατικές επιδράσεις παρατηρήθηκαν σε αουραίους έπειτα από χρόνια χορήγηση κλοφαραβίνης. Αυτές πιθανώς αντιπροσωπεύουν την εναπόθεση εκφυλιστικών και αναγεννητικών μεταβολών ως αποτέλεσμα κύκλων θεραπείας, και δεν σχετίστηκαν με μεταβολές στις βιοχημικές εξετάσεις. Ιστολογικές ενδείξεις ηπατικών επιδράσεων παρατηρήθηκαν σε σκύλους έπειτα από οξεία χορήγηση υψηλών δόσεων, αλλά δεν συνοδεύτηκαν από μεταβολές στις βιοχημικές εξετάσεις.

Δοσοεξαρτώμενες τοξικότητες στα αναπαραγωγικά όργανα του άρρενος παρατηρήθηκαν σε ποντικούς, αουραίους και σκύλους. Αυτές οι επιδράσεις περιλάμβαναν αμφοτερόπλευρη εκφύλιση του σπερματικού επιθηλίου με διατηρούμενες σπερματίδες και ατροφία των διάμεσων κυττάρων σε αουραίους σε υπερβολικά επίπεδα έκθεσης ($150 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$), και κυτταρική εκφύλιση της επιδιδυμίδας και εκφυλισμό του σπερματικού επιθηλίου σε σκύλους σε κλινικά σχετικά επίπεδα έκθεσης (κλοφαραβίνη $\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$).

Καθυστερημένη ατροφία ή εκφύλιση των ωοθηκών και απόπτωση βλεννογόνου μήτρας παρατηρήθηκαν σε θήλιες ποντικούς στη μόνη δόση που χρησιμοποιήθηκε των $225 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ κλοφαραβίνης.

Η κλοφαραβίνη είναι τερατογόνος σε αουραίους και κονίκλους. Αυξήσεις στην απώλεια μετά την εμφύτευση, μειωμένο σωματικό βάρος εμβρύου και μειωμένα μεγέθη νεογνών μαζί με αυξήσεις στον αριθμό των δυσπλασιών (μακροσκοπικών εξωτερικών, μαλακού ιστού) και σκελετικές μεταβολές (περιλαμβάνοντας καθυστερημένη οστεοποίηση) αναφέρθηκαν σε αουραίους που λάμβαναν δόσεις οι οποίες προκαλούσαν έκθεση περίπου 2 με 3 φορές την κλινική έκθεση ($54 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$) και σε κονίκλους που λάμβαναν $12 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ κλοφαραβίνης. (Δεν υπάρχουν δεδομένα έκθεσης στους κονίκλους). Ο ουδός για την τοξικότητα στην ανάπτυξη θεωρήθηκε ότι είναι $6 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ σε αουραίους και $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ σε κονίκλους. Το επίπεδο μη παρατηρήσιμης επίδρασης για μητρική τοξικότητα σε αουραίους ήταν $18 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$ και σε κονίκλους ήταν περισσότερο από $12 \text{ mg/m}^2/\text{ημέρα}$. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες γονιμότητας.

Μελέτες γονοτοξικότητας κατέδειξαν ότι η κλοφαραβίνη δεν ήταν μεταλλαξιογόνος στη δοκιμασία γενετικής τοξικότητας σε βακτήρια, αλλά επήγαγε επιδράσεις ρήξης στη μη ενεργοποιημένη δοκιμασία χρωμοσωμικών παρεκκλίσεων σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικίτου (CHO) και στην *in vivo* δοκιμασία μικροπυρήνα αουραίου.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για ικανότητα καρκινογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Χλωριούχο νάτριο
Ύδωρ για ενέσιμα

6.2 Ασυμβατότητες

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια

Το διαλυθέν στείρο πυκνό διάλυμα είναι χημικά και φυσικά σταθερό για 3 ημέρες στους 2°C έως 8°C και σε θερμοκρασία δωματίου (μέχρι 25°C). Από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι κατά την περίοδο χρήσης χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και φυσιολογικά δεν θα είναι μεγαλύτεροι από 24 ώρες στους 2°C έως 8°C C, εκτός εάν η αραιώση έχει λάβει χώρα σε ελεγχόμενες και επικυρωμένες συνθήκες ασηψίας.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά την φύλαξη του προϊόντος

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα εισχώρησης από βρωμοβουτύλιο, αποσπώμενο πώμα από πολυπροπυλένιο και επιωματικό από αλουμίνιο. Τα φιαλίδια περιέχουν 20 ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση και είναι συσκευασμένα σε κουτί. Κάθε κουτί περιέχει 1, 3, 4, 10 ή 20 φιαλίδια.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη χορήγηση

Το Evoltra 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση πρέπει να αραιώνεται πριν από τη χορήγηση. Θα πρέπει να φιλτράρεται μέσω ενός στείρου φίλτρου σύριγγας 0,2 μικρομέτρων και έπειτα να αραιώνεται με χλωριούχο νάτριο 9 mg/ml (0,9%) ενδοφλέβια έγχυση ώστε να σχηματιστεί συνολικός όγκος σύμφωνα με τα παραδείγματα που δίνονται στον ακόλουθο πίνακα. Ωστόσο, ο τελικός όγκος αραιώσης μπορεί να ποικίλει ανάλογα με την κλινική κατάσταση του ασθενούς και την κρίση του γιατρού. (Εάν η χρήση ενός φίλτρου σύριγγας 0,2 μικρομέτρων δεν είναι εφικτή, το πυκνό διάλυμα θα πρέπει να προφιλτραρισθεί με φίλτρο 5 μικρομέτρων, να αραιωθεί και έπειτα να χορηγηθεί μέσω ενός φίλτρου γραμμής 0,22 μικρομέτρων).

Πρόγραμμα προτεινόμενης αραίωσης με βάση τη συνιστώμενη δοσολογία των 52 mg/m²/ημέρα κλοφαραβίνης		
Επιφάνεια σώματος (m²)	Πυκνό διάλυμα (ml)*	Συνολικός διαλυθείς όγκος
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 έως 2,40	75,4 έως 124,8	150 ml
2,41 έως 2,50	125,3 έως 130,0	200 ml

* Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 1 mg κλοφαραβίνης. Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει 20 mg κλοφαραβίνης. Επομένως, για ασθενείς με επιφάνεια σώματος ≤ 0,38 m², το μερικό περιεχόμενο ενός φιαλιδίου θα απαιτηθεί για το σχηματισμό της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης κλοφαραβίνης. Ωστόσο, για ασθενείς με επιφάνεια σώματος > 0,38 m², το περιεχόμενο μεταξύ 1 έως 7 φιαλιδίων θα απαιτηθεί για το σχηματισμό της συνιστώμενης ημερήσιας δόσης κλοφαραβίνης.

Το διαλυθέν πυκνό διάλυμα θα πρέπει να είναι ένα διαφανές, άχρωμο διάλυμα. Θα πρέπει να το επιθεωρήσετε οπτικά για σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Οδηγίες για το χειρισμό

Διαδικασίες για σωστό χειρισμό αντινεοπλασματικών παραγόντων θα πρέπει να παρατηρούνται. Ο χειρισμός των κυτταροτοξικών φαρμακευτικών προϊόντων θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Η χρήση αναλώσιμων γαντιών και προστατευτικού ρουχισμού συνιστάται κατά το χειρισμό του Evoltra. Εάν το προϊόν έρθει σε επαφή με τα μάτια, το δέρμα ή τους βλεννογόνους, εκπλύνετε αμέσως με άφθονη ποσότητα νερού.

Το Evoltra δεν θα πρέπει να χειρίζεται από έγκυες γυναίκες.

Απόρριψη

Το Evoltra προορίζεται για εφάπαξ χρήση μόνο. Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/334/001 3 φιαλίδια
EU/1/06/334/002 4 φιαλίδια
EU/1/06/334/003 10 φιαλίδια
EU/1/06/334/004 20 φιαλίδια
EU/1/06/334/005 1 φιαλίδιο

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Μαΐου 2006
Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 14 Ιανουαρίου 2016

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΛΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ**

A. ΠΑΡΑΓΩΓΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pharmachemie B.V (PCH)
Swensweg 5
Haarlem
Ολλανδία

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Ηνωμένο Βασίλειο

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Γαλλία

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσεως του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παραγωγού που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Ή ΟΙ ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (Βλέπε Παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2.)

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή εκθέσεων περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στο άρθρο 107γ παράγραφος 7, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης και έχει δημοσιευτεί στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο Διαχείρισης Κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού οργανισμού Φαρμάκων,
- οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή

ελαχιστοποίηση κινδύνου)

Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΥΠΟ ΕΞΑΙΡΕΤΙΚΕΣ ΠΕΡΙΣΤΑΣΕΙΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια έγκριση υπό εξαιρετικές περιστάσεις και σύμφωνα με το άρθρο 14 (8) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα λάβει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου, τα ακόλουθα μέτρα:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Ο Κάτοχος της Άδειας Κυκλοφορίας θα υποβάλλει ετήσιες ενημερώσεις σχετικά με οποιαδήποτε νέα πληροφορία που αφορά στην αποτελεσματικότητα και στην ασφάλεια του προϊόντος σε παιδιατρικούς ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική στη θεραπεία οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία μετά την προηγούμενη λήψη τουλάχιστον δύο θεραπευτικών σχημάτων και όπου δεν υπάρχει άλλη θεραπευτική επιλογή που έχει ως αποτέλεσμα μία διαρκή ανταπόκριση.	Ετησίως, ταυτόχρονα με την υποβολή Εκθέσεων Περιοδικής Παρακολούθησης Ασφάλειας

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Enoltra 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κλοφαραβίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει 20 mg κλοφαραβίνης.

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα. Βλ. φύλλο οδηγιών για περισσότερες πληροφορίες.

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
20 mg/20 ml

1 φιαλίδιο
3 φιαλίδια
4 φιαλίδια
10 φιαλίδια
20 φιαλίδια

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΛΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια χρήση.

Αραιώστε πριν από τη χρήση.
Για μία χρήση μόνο.

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

Κυτταροτοξικό

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Μην καταψύχετε.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Κάθε αχρησιμοποίητο προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΤΟΥ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/06/334/001 3 φιαλίδια
EU/1/06/334/002 4 φιαλίδια
EU/1/06/334/003 10 φιαλίδια
EU/1/06/334/004 20 φιαλίδια
EU/1/06/334/005 1 φιαλίδιο

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC:

SN:

NN:

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Enoltra 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
κλοφαραβίνη
Ενδοφλέβια χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

ΛΗΞΗ:

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Παρτίδα:

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

20 mg/20 ml

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Genzyme Europe B.V.

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

Evoltra 1 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση κλοφαραβίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Η συνταγή για αυτό το φάρμακο χορηγήθηκε αποκλειστικά για σας. Δεν πρέπει να δώσετε το φάρμακο σε άλλους. Μπορεί να τους προκαλέσει βλάβη, ακόμα και όταν τα σημεία της ασθένειάς τους είναι ίδια με τα δικά σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Evoltra και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Evoltra
3. Πώς να χρησιμοποιήσετε το Evoltra
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Evoltra
6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Evoltra και ποια είναι η χρήση του

Το Evoltra περιέχει τη δραστική ουσία κλοφαραβίνη. Η κλοφαραβίνη ανήκει σε μια οικογένεια φαρμάκων που αποκαλούνται αντικαρκινικά φάρμακα. Δρα παρεμποδίζοντας την ανάπτυξη των μη φυσιολογικών λευκοκυττάρων, και τελικά τα σκοτώνει. Δρα καλύτερα εναντίον κυττάρων τα οποία πολλαπλασιάζονται γρήγορα – όπως τα καρκινικά κύτταρα.

Το Evoltra χρησιμοποιείται για τη θεραπεία παιδιών (ηλικίας ≥ 1 έτους), εφήβων και νεαρών ενηλίκων έως 21 ετών με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ALL) όταν προηγούμενες θεραπείες δεν είχαν ή σταμάτησαν να έχουν αποτέλεσμα. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία προκαλείται από μη φυσιολογική ανάπτυξη ορισμένων τύπων λευκοκυττάρων.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν χρησιμοποιήσετε το Evoltra

Μη χρησιμοποιήσετε το Evoltra:

- σε περίπτωση αλλεργίας στην κλοφαραβίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6),
- σε περίπτωση που θηλάζετε (παρακαλώ διαβάστε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω),
- σε περίπτωση που έχετε σοβαρά νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ισχύουν για εσάς. Εάν είστε ο γονιός ενός παιδιού στο οποίο χορηγείται Evoltra, ενημερώστε το γιατρό εάν οποιαδήποτε από αυτές τις καταστάσεις ισχύουν για το παιδί σας.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Ενημερώστε το γιατρό σας εάν οποιαδήποτε από αυτά ισχύουν για εσάς. Το Evoltra ενδέχεται να μην είναι κατάλληλο για εσάς:

- εάν είχατε παρουσιάσει **σοβαρή αντίδραση** στο παρελθόν έπειτα από χρήση αυτού του φαρμάκου,
- εάν έχετε **νεφρική νόσο**, ή είχατε στο παρελθόν,
- εάν έχετε **ηπατική νόσο**, ή είχατε στο παρελθόν,
- εάν έχετε **καρδιακή νόσο**, ή είχατε στο παρελθόν.

Ενημερώστε αμέσως το γιατρό ή το νοσηλεύτη σας εάν παρουσιάσετε οποιοδήποτε από τα ακόλουθα καθώς μπορεί να χρειάζεται να διακόψετε τη θεραπεία:

- εάν παρουσιάσετε πυρετό ή υψηλή θερμοκρασία – επειδή η κλοφαραβίνη μειώνει τον αριθμό των κυττάρων του αίματος που σχηματίζονται στο μυελό των οστών, είναι πολύ πιθανόν να πάθετε κάποια λοίμωξη,
- εάν έχετε δυσκολία στην αναπνοή, ταχεία αναπνοή, ή δύσπνοια,
- εάν νοιώσετε μεταβολή στον καρδιακό ρυθμό σας,
- εάν παρουσιάσετε ζάλη ή λιποθυμία – ενδέχεται να είναι σύμπτωμα χαμηλής αρτηριακής πίεσης,
- εάν νοιώσετε ναυτία ή έχετε διάρροια,
- εάν τα ούρα σας είναι πιο σκούρα από ό,τι συνήθως – είναι σημαντικό να πίνετε άφθονο νερό έως να αποφευχθεί η αφυδάτωση.
- εάν αποκτήσετε εξάνθημα με φουσκάλες ή πληγές στο στόμα
- εάν χάσετε την όρεξή σας, έχετε ναυτία (αίσθημα αδιαθεσίας), έμετο, διάρροια, σκουρόχρωμα ούρα και κόπρανα ανοιχτού χρώματος, πόνο στο στομάχι, ίκτερο (κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών), ή γενικά εάν δεν αισθάνεστε καλά, αυτά θα μπορούσαν να είναι συμπτώματα φλεγμονής του ήπατος (ηπατίτιδα), ή ηπατικής βλάβης (ηπατική ανεπάρκεια),
- εάν έχετε λίγα ή καθόλου ούρα, ή παρουσιάσετε υπνηλία, ναυτία, έμετο, δυσκολία στην αναπνοή, απώλεια της όρεξης ή/και αδυναμία (αυτά μπορεί να είναι σημεία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας/νεφρικής ανεπάρκειας).

Εάν είστε ο γονιός ενός παιδιού στο οποίο χορηγείται Evoltra, ενημερώστε το γιατρό εάν οποιοδήποτε από αυτά ισχύει για το παιδί σας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Evoltra, ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις αίματος και άλλες εξετάσεις προκειμένου να παρακολουθήσει την υγεία σας. Εξαιτίας του τρόπου με τον οποίο το φάρμακο αυτό δρα, θα επηρεάσει το αίμα σας και άλλα όργανα.

Ενημερώστε το γιατρό σας σχετικά με την αντισύλληψη. Οι νέοι άντρες και γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν. Βλέπε την παράγραφο «Κύηση και θηλασμός» παρακάτω. Το Evoltra μπορεί να προκαλέσει βλάβη στα αναπαραγωγικά όργανα τόσο του άρρενος όσο και του θήλεος. Ζητήστε από το γιατρό σας να σας εξηγήσει τι μπορεί να γίνει ώστε να προστατευτείτε ή να σας επιτραπεί να αποκτήσετε οικογένεια.

Άλλα φάρμακα και Evoltra

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν χρησιμοποιείτε ή έχετε πρόσφατα χρησιμοποιήσει:

- φάρμακα για καρδιακή νόσο,
- οποιοδήποτε φάρμακο το οποίο μεταβάλλει την αρτηριακή σας πίεση,
- φάρμακα τα οποία επηρεάζουν το ήπαρ ή τους νεφρούς σας,
- άλλα φάρμακα ακόμα και αυτά που δεν σας έχουν χορηγηθεί με συνταγή.

Κύηση και θηλασμός

Η κλοφαραβίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός και εάν είναι σαφώς απαραίτητο.

Γυναίκες που είναι σε θέση να μείνουν έγκυες: πρέπει να χρησιμοποιείτε αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοφαραβίνη. Η κλοφαραβίνη μπορεί να προκαλέσει

βλάβη σε αγέννητα παιδιά όταν χρησιμοποιείται από έγκυες γυναίκες. Εάν είστε έγκυος ή μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με κλοφαραβίνη, **ζητήστε αμέσως ιατρική συμβουλή.**

Οι άντρες πρέπει επίσης να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη ενόσω αυτοί ή η σύντροφός τους υποβάλλονται σε θεραπεία με κλοφαραβίνη.

Εάν θηλάζετε, πρέπει να σταματήσετε το θηλασμό προτού ξεκινήσετε τη θεραπεία, και πρέπει να μην θηλάζετε κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας και μέχρι 3 μήνες μετά τη λήξη της θεραπείας σας.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Μην οδηγείτε ή χρησιμοποιείτε εργαλεία ή μηχανήματα εάν νοιώθετε ζάλη ή λιποθυμία.

Το Evoltra περιέχει άλας

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 180 mg άλατος (χλωριούχου νατρίου). Αυτό είναι ισοδύναμο με 3,08 mmol (ή 70,77 mg) νατρίου. Θα χρειαστεί να το λάβετε υπόψη σας εάν βρίσκεστε υπό διατροφικό πρόγραμμα ελεγχόμενο σε νάτριο.

3. Πως να χρησιμοποιήσετε το Evoltra

Η θεραπεία σας με το Evoltra έχει χορηγηθεί από ειδικευμένο γιατρό πεπειραμένο στη θεραπεία της λευχαιμίας.

Ο γιατρός σας θα υπολογίσει τη σωστή για εσάς δόση ανάλογα με το ύψος, το βάρος και την κατάσταση της υγείας σας. Προτού σας δοθεί το Evoltra, θα αραιωθεί σε διάλυμα χλωριούχου νατρίου (αλάτι και νερό). Ενημερώστε το γιατρό σας εάν ακολουθείτε διατροφικό πρόγραμμα ελεγχόμενο σε νάτριο καθώς μπορεί να επηρεάσει τον τρόπο που θα σας χορηγηθεί το φάρμακο.

Ο γιατρός σας θα σας χορηγεί το Evoltra μια φορά την ημέρα για 5 ημέρες. Θα σας χορηγηθεί με τη μορφή έγχυσης μέσω ενός μακριού λεπτού σωλήνα ο οποίος εισέρχεται σε μια φλέβα (στάγδην έγχυση), ή εντός μιας μικρής ιατρικής συσκευής που εισαγάγεται στο δέρμα (port-a-cath) σε περίπτωση που αυτή έχει εμφυτευτεί σε εσάς (ή στο παιδί σας). Η έγχυση θα γίνεται επί 2 ώρες. Εάν εσείς (ή το παιδί σας) έχετε βάρος μικρότερο των 20 kg, ο χρόνος έγχυσης μπορεί να είναι μεγαλύτερος.

Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί την υγεία σας και ενδέχεται να αλλάξει τη δόση σας ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία. Είναι σημαντικό να πίνετε άφθονο νερό ώστε να αποφύγετε την αφυδάτωση.

Εάν χρησιμοποιήσετε μεγαλύτερη δόση Evoltra από την κανονική

Εάν πιστεύετε ότι μπορεί να σας έχει δοθεί υπερβολική ποσότητα από το φάρμακο, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν ξεχάσετε να χρησιμοποιήσετε το Evoltra

Ο γιατρός σας θα σας πει πότε θα χρειαστεί να σας δοθεί το φάρμακο. Εάν πιστεύετε ότι έχετε παραλείψει μια δόση, ενημερώστε αμέσως το γιατρό σας.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου ρωτήστε το γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Πολύ συχνές (μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα):

- άγχος, κεφαλαλγία, πυρετός, κόπωση,
- ναυτία, έμετος, διάρροια,
- έξαψη, κνησμός και ερεθισμένο δέρμα, φλεγμονή των βλεννογόνων όπως στο στόμα και σε άλλες περιοχές,
- ενδέχεται να έχετε περισσότερες λοιμώξεις από το φυσιολογικό επειδή το Evoltra μπορεί να μειώσει τον αριθμό ορισμένων τύπων κυττάρων του αίματος στο σώμα σας,
- δερματικά εξανθήματα τα οποία μπορεί να είναι κνησμώδη, κόκκινα, επίπονα ή να απολεπίζεται το δέρμα περιλαμβάνοντας τις παλάμες ή τις πατούσες, ή μικρές κοκκινωπές ή πορφυρές κηλίδες κάτω από το δέρμα.

Συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 10 άτομα):

- λοιμώξεις του αίματος, πνευμονία, έρπης ζωστήρας, επιμολύνσεις εμφυτεύματος, λοιμώξεις του στόματος όπως άφθες και επιχειλίτις έρπης,
- μεταβολές στις εξετάσεις αίματος, μεταβολές στα λευκοκύτταρα,
- αλλεργικές αντιδράσεις,
- αίσθημα δίψας και παραγωγή πιο σκουρόχρωμων ή μικρότερης ποσότητας ούρων από το φυσιολογικό, μειωμένη όρεξη ή απώλεια όρεξης, απώλεια βάρους,
- διέγερση, ευερεθιστότητα ή ανησυχία,
- αίσθημα μουδιάσματος ή αδυναμίας στα χέρια και στα πόδια, αιμωδία του δέρματος, υπνηλία, ζάλη, τρόμος,
- προβλήματα ακοής,
- συλλογή νερού γύρω από την καρδιά, ταχύς καρδιακός παλμός,
- χαμηλή αρτηριακή πίεση, όζοι λόγω μολώπων,
- διαφυγή από μικρά αιμοφόρα αγγεία, ταχεία αναπνοή, ρινορραγίες, δυσκολία στην αναπνοή, δύσπνοια, βήχας,
- αιμόπτυση, στομαχικό άλγος, πρωκταλγία,
- αιμορραγία στο εσωτερικό της κεφαλής, του στομάχου, του εντέρου ή των πνευμόνων, από το στόμα ή τα ούλα, εξελκώσεις του στόματος, ερεθισμών βλεννογόνων στόματος,
- κιτρίνισμα δέρματος και οφθαλμών (αποκαλείται και ίκτερος), ή άλλες ηπατικές διαταραχές·
- μώλωπες, απώλεια μαλλιών, μεταβολές στο χρώμα του δέρματος, αυξημένη εφίδρωση, ξηροδερμία ή άλλα δερματικά προβλήματα,
- άλγος στο θώρακα ή στα κόκαλα, άλγος στον αυχένα ή στη μέση, άλγος στα άκρα, στους μύες ή στις αρθρώσεις,
- αίμα στα ούρα,
- ανεπάρκεια οργάνων, άλγος, αυξημένη μυϊκή τάση, κατακράτηση νερού και οίδημα σε σημεία του σώματος περιλαμβανομένων των χεριών και των ποδιών, μεταβολές στη νοητική κατάσταση, αίσθημα θερμού, κρύου ή αίσθηση μη φυσιολογική,
- η κλοφαραβίνη ενδέχεται να επηρεάσει τα επίπεδα ορισμένων ουσιών στο αίμα. Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί τακτικές εξετάσεις αίματος για να ελέγξει εάν το σώμα σας λειτουργεί σωστά.
- ηπατική βλάβη (ηπατική ανεπάρκεια).
- λίγα ή καθόλου ούρα, υπνηλία, ναυτία, έμετος, δυσκολία στην αναπνοή, απώλεια της όρεξης ή/και αδυναμία (πιθανά σημεία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας ή νεφρικής ανεπάρκειας).

Όχι συχνές (μπορεί να επηρεάσουν μέχρι 1 στα 100 άτομα):

- φλεγμονή του ήπατος (ηπατίτιδα).

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω [του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Evoltra

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μην καταψύχετε.

Μόλις παρασκευαστεί και αραιωθεί, το Evoltra θα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή εντός 24 ωρών εάν φυλαχτεί σε ψυγείο (στους 2°C έως 8°C).

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης. Ρωτήστε τον φαρμακοποιό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενο της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Evoltra

Η δραστική ουσία είναι η κλοφαραβίνη. Κάθε ml περιέχει 1 mg κλοφαραβίνης. Κάθε φιαλίδιο 20 ml περιέχει 20 mg κλοφαραβίνης.

Τα άλλα συστατικά είναι χλωριούχο νάτριο και ύδωρ για ενέσιμα.

Εμφάνιση του Evoltra και περιεχόμενο της συσκευασίας

Το Evoltra είναι ένα πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Είναι ένα διαυγές, σχεδόν άχρωμο διάλυμα το οποίο παρασκευάζεται και αραιώνεται προτού χρησιμοποιηθεί. Διατίθεται σε γυάλινα φιαλίδια των 20 ml. Τα φιαλίδια περιέχουν 20 mg κλοφαραβίνης και είναι συσκευασμένα σε κουτί. Κάθε κουτί περιέχει 1, 3, 4, 10 ή 20 φιαλίδια, αλλά μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι συσκευασίες.

Κάτοχος άδειας κυκλοφορίας

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Ολλανδία

Παραγωγός

Pharmachemie B.V. (PCH)
Swensweg 5
Haarlem
Ολλανδία

Genzyme Limited
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PU
Ηνωμένο Βασίλειο

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Γαλλία

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας.

België/Belgique/Belgien/

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

UAB "SANOFI-AVENTIS LIETUVA"
Tel. +370 5 275 5224

България

SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0) 2 9705300

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Malta

Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel.: 0800 04 36 996
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 70 13

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Norge

sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 – 0

España

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Polska

sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Italia

Suomi/Finland

Sanofi S.p.A.
Tel: +39 059 349 811

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Κύπρος
sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Sverige
Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

Latvija
sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

United Kingdom
Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις .

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία των «Εξαιρετικών Περιστάσεων». Αυτό σημαίνει ότι λόγω της σπανιότητας της ασθένειας δεν έχει καταστεί δυνατόν να ληφθεί πλήρης πληροφόρηση για το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί ετησίως κάθε νέο πληροφοριακό στοιχείο που θα είναι διαθέσιμο και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu/>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σε σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.