

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Evoltra 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni mL di concentrato contiene 1 mg di clofarabina.
Ogni flaconcino da 20 mL contiene 20 mg di clofarabina.

Eccipienti con effetti noti

Ogni flaconcino da 20 mL contiene 180 mg di sodio cloruro, equivalenti a 3,6 mg di sodio per mL (0,2 mmol).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Concentrato per soluzione per infusione.

Soluzione limpida, praticamente incolore, con pH compreso tra 4,5 e 7,5 e osmolarità compresa tra 270 e 310 mOsm/l.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento della leucemia linfoblastica acuta (LLA) in pazienti pediatrici in recidiva o refrattari che abbiano ricevuto almeno due precedenti regimi terapeutici e qualora non vi siano altre possibilità di trattamento prevedibilmente in grado di offrire una risposta duratura. La sicurezza e l'efficacia sono state valutate in studi condotti su pazienti di età ≤ 21 anni alla diagnosi iniziale (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

La terapia deve essere iniziata e supervisionata da un medico con esperienza nella gestione dei pazienti affetti da leucemie acute.

Posologia

Popolazione adulta (compresi gli anziani)

Attualmente non vi sono dati sufficienti a stabilire la sicurezza e l'efficacia della clofarabina nei pazienti adulti (vedere paragrafo 5.2).

Popolazione pediatrica

Bambini e adolescenti (≥ 1 anno di età)

La dose raccomandata in monoterapia è di 52 mg/m² di superficie corporea somministrati per infusione endovenosa nell'arco di 2 ore, ogni giorno per 5 giorni consecutivi. La superficie corporea deve essere calcolata in base all'altezza e al peso effettivi del paziente prima dell'inizio di ciascun

ciclo. I cicli di trattamento devono essere ripetuti ogni 2-6 settimane (dal giorno di inizio del ciclo precedente) dopo il recupero di una emopoiesi normale (cioè ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$) e il ritorno al livello basale di funzionalità degli organi. Una riduzione della dose del 25% può essere giustificata nei pazienti che presentano tossicità significative (vedere sotto). Attualmente l'esperienza della somministrazione ai pazienti di più di 3 cicli di trattamento è limitata (vedere paragrafo 4.4).

La maggior parte dei pazienti che rispondono alla clofarabina, ottiene una risposta dopo 1 o 2 cicli di trattamento (vedere paragrafo 5.1). Spetta quindi al medico che segue il trattamento valutare i vantaggi e i rischi potenziali associati alla prosecuzione della terapia nei pazienti che non mostrano un miglioramento ematologico e/o clinico dopo 2 cicli di trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Bambini con peso < 20 kg

Deve essere preso in considerazione il prolungamento del tempo di infusione oltre le 2 ore per cercare di ridurre i sintomi di ansia e irritabilità ed evitare concentrazioni massime di clofarabina eccessivamente elevate (vedere paragrafo 5.2).

Bambini < 1 anno di età

Non ci sono dati sulla farmacocinetica, la sicurezza o l'efficacia della clofarabina nei bambini di questa età. Quindi, una raccomandazione sul dosaggio sicuro ed efficace per i pazienti di età < 1 anno, è ancora da definire.

Riduzione della dose nei pazienti che presentano tossicità ematologiche

Qualora l'ANC non si ristabilisca entro 6 settimane dall'inizio di un ciclo di trattamento, deve essere effettuato un aspirato midollare o biopsia, per accertare una possibile malattia refrattaria. Se non ci sono segni di leucemia persistente si raccomanda di ridurre del 25% la dose del ciclo successivo rispetto al precedente, una volta recuperato un livello di ANC $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Se i pazienti presentano una ANC $< 0,5 \times 10^9/l$ per più di 4 settimane dall'inizio dell'ultimo ciclo si raccomanda di ridurre del 25% la dose del ciclo successivo.

Riduzione della dose per i pazienti che presentano tossicità non ematologiche

Eventi infettivi

Se un paziente sviluppa un'infezione clinicamente significativa si può interrompere il trattamento con la clofarabina fino a quando l'infezione non sia clinicamente sotto controllo. A quel punto si può iniziare di nuovo il trattamento alla dose piena. Nel caso di una seconda infezione clinicamente significativa il trattamento con la clofarabina deve essere sospeso fino a quando l'infezione non sia clinicamente sotto controllo e può essere quindi ripreso riducendo la dose del 25%.

Eventi non infettivi

Se un paziente presenta una o più tossicità severe (tossicità di grado 3 secondo i criteri comuni di tossicità (CTC, Common Toxicity Criteria) del National Cancer Institute (NCI) statunitense, esclusi nausea e vomito), il trattamento deve essere procrastinato fino a quando le tossicità non si risolvano con il ritorno ai parametri basali o cessino di essere severi e il vantaggio potenziale della prosecuzione del trattamento con la clofarabina sia superiore al rischio. In seguito, si raccomanda di somministrare la clofarabina ad una dose ridotta del 25%.

Se un paziente va incontro allo stesso tipo di tossicità severa in una seconda occasione, il trattamento deve essere procrastinato fino a quando la tossicità non si risolva con il ritorno ai parametri basali o cessi di essere severa e il vantaggio potenziale della prosecuzione del trattamento con la clofarabina sia superiore al rischio. In seguito, si raccomanda di somministrare la clofarabina ad una dose ridotta di un ulteriore 25%.

Nel caso in cui il paziente vada incontro a una tossicità severa per una terza volta, una tossicità severa che non si risolve entro 14 giorni (vedere sopra le esclusioni), o una tossicità potenzialmente fatale o invalidante (tossicità di grado 4 secondo i CTC dell'NCI statunitense), il trattamento con la clofarabina deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.4).

Popolazioni Speciali

Compromissione renale

I limitati dati disponibili indicano che la clofarabina si può accumulare nei pazienti con clearance della creatinina ridotta (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). La clofarabina è controindicata nei pazienti con insufficienza renale severa (vedere paragrafo 4.3) e deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti con compromissione renale moderata (clearance della creatinina 30 - <60 mL/min) richiedono una riduzione della dose del 50% (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non esistono dati sui pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica > 1,5 volte l'ULN e AST e ALT > 5 volte l'ULN) e il fegato è un potenziale organo bersaglio per la tossicità. Per questo la clofarabina è controindicata nei pazienti con compromissione epatica severa (vedere paragrafo 4.3) e deve essere usata con cautela nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.4).

Modo di somministrazione

Il dosaggio consigliato deve essere somministrato per infusione endovenosa, anche se negli studi clinici è stato somministrato attraverso un catetere venoso centrale. Evoltra non deve essere miscelato con altri medicinali né somministrato in concomitanza impiegando la stessa linea endovenosa (vedere paragrafo 6.2). Per le istruzioni sulla filtrazione e diluizione del medicinale prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Uso in pazienti con severa insufficienza renale o severa compromissione epatica.

Allattamento al seno (vedere paragrafo 4.6).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Evoltra è un potente agente antineoplastico che può causare notevoli reazioni avverse di tipo ematologico e non ematologico (vedere paragrafo 4.8).

Nei pazienti in trattamento con clofarabina è necessario effettuare un attento monitoraggio dei seguenti parametri:

- Emocromo completo e conta delle piastrine a intervalli regolari, più frequentemente nei pazienti che sviluppano citopenie.
- Funzionalità renale ed epatica prima e durante il trattamento attivo e dopo la terapia. Sospendere immediatamente la clofarabina in presenza di aumenti sostanziali della creatinina, degli enzimi epatici e/o della bilirubina.
- Condizioni respiratorie, pressione arteriosa, equilibrio idroelettrolitico e peso durante i 5 giorni di somministrazione della clofarabina e immediatamente dopo.

Patologie del sistema emolinfopoietico

Deve essere prevista la possibilità di una soppressione del midollo osseo, che è in genere reversibile e sembra essere dose-dipendente. Nei pazienti trattati con clofarabina, è stata osservata una severa soppressione del midollo osseo che include neutropenia, anemia e trombocitopenia. È stata osservata

emorragia, inclusa quella cerebrale, gastrointestinale e polmonare, che potrebbe essere associata ad esito fatale. La maggior parte dei casi sono stati associati a trombocitopenia (vedere paragrafo 4.8). Inoltre, all'inizio del trattamento, la maggioranza dei pazienti degli studi clinici ha evidenziato alterazioni ematologiche come manifestazione della leucemia. A causa della condizione di immunocompromessa preesistente di tali pazienti e della neutropenia prolungata che può manifestarsi a seguito del trattamento con clofarabina, i pazienti presentano un rischio maggiore di sviluppare infezioni opportunistiche severe, tra cui sepsi severa con esiti potenzialmente fatali. I pazienti devono essere monitorati per rilevare eventuali segni e sintomi di infezione, in modo da instaurare cure immediate.

Durante il trattamento con clofarabina, sono state riportate enterocoliti, inclusa la colite neutropenica, tiflite, e la colite da *C. difficile*. Ciò si è verificato più frequentemente entro 30 giorni dal trattamento e nel contesto di una chemioterapia di associazione. L'enterocolite può condurre a necrosi, perforazione o complicazioni settiche e può essere associata a esito fatale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per segni e sintomi di enterocolite.

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state riportate sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), inclusi casi fatali (vedere paragrafo 4.8). La clofarabina deve essere sospesa laddove si sospetti eritema esfoliativo o bolloso o laddove si sospetti SJS o TEN.

Tumori benigni e maligni (cisti e polipi compresi) e disturbi del sistema immunitario

La somministrazione di clofarabina comporta una riduzione rapida delle cellule leucemiche periferiche. Nei pazienti sottoposti al trattamento con la clofarabina è necessario valutare e tenere sotto controllo i segni e i sintomi della sindrome da lisi tumorale e del rilascio di citochine (es. tachipnea, tachicardia, ipotensione, edema polmonare) che potrebbero evolvere nella sindrome da risposta infiammatoria sistemica (SIRS), nella sindrome da aumentata permeabilità capillare e/o nella disfunzione d'organo (vedere paragrafo 4.8).

- Deve essere considerata la somministrazione profilattica di allopurinolo qualora si preveda un'iperuricemia (lisi tumorale).
- Nel corso del periodo di somministrazione di 5 giorni della clofarabina, i pazienti devono ricevere fluidi per via endovenosa al fine di ridurre gli effetti della lisi tumorale e di altri eventi.
- L'utilizzo di steroidi a fini profilattici (per es. 100 mg/m² di idrocortisone dal 1° al 3° giorno) può rivelarsi utile per prevenire segni o sintomi di SIRS o di aumentata permeabilità capillare.

Qualora i pazienti mostrino segni o sintomi iniziali di SIRS/sindrome da aumentata permeabilità capillare o una notevole disfunzione d'organo si deve immediatamente sospendere la clofarabina e si devono prendere adeguate misure di supporto. Inoltre, il trattamento con clofarabina deve essere interrotto qualora il paziente sviluppi un'ipotensione per qualsiasi motivo durante i 5 giorni di somministrazione. Un ulteriore trattamento con clofarabina, di solito ad una dose inferiore, può essere preso in considerazione quando i pazienti si siano stabilizzati e la funzione d'organo sia tornata ai livelli iniziali.

La maggior parte dei pazienti che rispondono alla clofarabina ottiene una risposta dopo 1 o 2 cicli di trattamento (vedere paragrafo 5.1). Spetta quindi al medico che segue il trattamento valutare i vantaggi e i rischi potenziali associati alla prosecuzione della terapia nei pazienti che non mostrano un miglioramento ematologico e/o clinico dopo 2 cicli di trattamento.

Patologie cardiache

I pazienti cardiopatici e coloro che assumono medicinali che agiscono sulla pressione arteriosa o sulla funzione cardiaca devono essere rigorosamente monitorati durante il trattamento con la clofarabina (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Patologie renali e urinarie

Non esistono studi clinici sui pazienti pediatrici con insufficienza renale (definita negli studi clinici come creatinina sierica ≥ 2 volte l'ULN per l'età) e la clofarabina viene escreta principalmente attraverso i reni. I dati farmacocinetici indicano che la clofarabina si può accumulare nei pazienti con una ridotta clearance della creatinina (vedere paragrafo 5.2). Quindi, la clofarabina deve essere usata con cautela nei pazienti con insufficienza renale da lieve a moderata (vedere paragrafo 4.2 per aggiustamenti della dose). Il profilo di sicurezza della clofarabina non è stato determinato nei pazienti con una severa compromissione renale o nei pazienti con terapia sostitutiva renale (vedere paragrafo 4.3). L'uso concomitante dei medicinali associati a tossicità renale e di quelli eliminati per secrezione tubulare, come NSAID, amfotericina B, metotrexato, aminosidi, organoplatino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir e valganciclovir, deve essere evitato soprattutto durante i 5 giorni di somministrazione della clofarabina; dare precedenza ai medicinali non considerati nefrotossici (vedere paragrafi 4.5 e 4.8). Insufficienza renale o insufficienza renale acuta sono state osservate in conseguenza di infezioni, sepsi e sindrome da lisi tumorale (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per tossicità renale e clofarabina deve essere interrotta se necessario.

È stato osservato che la frequenza e la severità delle reazioni avverse, in particolare infezione, mielosoppressione (neutropenia) ed epatotossicità, sono aumentate quando clofarabina è usata in associazione. Perciò, i pazienti devono essere strettamente monitorati quando clofarabina è usata in regimi combinati.

I pazienti che assumono clofarabina possono manifestare vomito e diarrea; devono pertanto essere consigliati in merito a misure appropriate per evitare la disidratazione. I pazienti devono essere istruiti a cercare l'assistenza medica qualora manifestino sintomi quali capogiro, episodi di svenimento o riduzione della produzione di urina. Dovranno essere considerati medicinali antiemetici profilattici.

Patologie epatobiliari

Non esistono dati sui pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica $> 1,5$ volte l'ULN e AST e ALT > 5 volte l'ULN) e il fegato è un potenziale organo bersaglio per la tossicità. Per questo si raccomanda cautela nell'uso della clofarabina nei pazienti con compromissione epatica da lieve a moderata (vedere paragrafi 4.2 e 4.3). Nei limiti del possibile l'uso concomitante dei medicinali associati a tossicità epatica deve essere evitato (vedere paragrafi 4.5 e 4.8).

Se un paziente manifesta una tossicità ematologica con neutropenia di grado 4 (ANC $< 0,5 \times 10^9/l$) per una durata ≥ 4 settimane, la dose dovrà essere ridotta del 25% per il ciclo successivo.

In qualunque paziente che sperimenti una tossicità severa non ematologica (tossicità di grado 3 secondo i CTC dell'NCI statunitense) per una terza volta, una tossicità severa che non si risolve entro 14 giorni (esclusi nausea e vomito) o una tossicità non ematologica non infettiva potenzialmente fatale o invalidante (tossicità di grado 4 secondo i CTC dell'NCI statunitense) il trattamento con clofarabina deve essere sospeso (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti che hanno precedentemente ricevuto un trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT) possono presentare un rischio maggiore di epatotossicità indicativa di una malattia veno-occlusiva (VOD) a seguito del trattamento con clofarabina (40 mg/m^2) se usata in associazione con etoposide (100 mg/m^2) e ciclofosfamide (440 mg/m^2). Durante il periodo post-marketing, a seguito del trattamento con clofarabina, reazioni avverse serie epatotossiche di VOD sono state associate ad esito fatale in pazienti pediatrici e adulti. Con il trattamento con clofarabina, sono stati riportati casi di epatite e insufficienza epatica inclusi esiti fatali (vedere paragrafo 4.8).

La maggior parte dei pazienti hanno ricevuto regimi di condizionamento, che includono busulfan, melfalan, e/o l'associazione ciclofosfamide e irradiazione *total body*. In uno studio di associazione di fase 1/2 di clofarabina in pazienti pediatrici con leucemia acuta recidiva o refrattaria sono stati riportati severi eventi epatotossici.

Al momento i dati sulla sicurezza e l'efficacia della clofarabina somministrata per più di 3 cicli di trattamento sono limitati.

Evoltra contiene sodio

Questo medicinale contiene 72 mg di sodio per flaconcino, equivalente a 3,6% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

La dose massima giornaliera di questo medicinale corrisponde al 23,4% dell'assunzione massima giornaliera di sodio raccomandata dall'OMS.

Evoltra è considerato ad alto contenuto di sodio. Ciò deve essere tenuto in particolare considerazione nel caso di pazienti che seguono un regime dietetico iposodico.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi di interazione. Tuttavia, non sono note interazioni clinicamente significative con altri medicinali o con test di laboratorio.

La clofarabina non è metabolizzata in quantità rilevabili dal sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP) per cui è improbabile che interagisca con principi attivi che inibiscono o inducono gli enzimi del citocromo P450. Inoltre, alle concentrazioni plasmatiche raggiunte con l'infusione endovenosa di 52 mg/m²/die è improbabile che la clofarabina inibisca qualcuna delle cinque principali isoforme umane del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) o che induca 2 di queste isoforme (1A2 e 3A4). Di conseguenza non ci si aspetta che influisca sul metabolismo dei principi attivi noti come substrati di questi enzimi.

La clofarabina è escreta prevalentemente attraverso i reni, per cui l'uso concomitante dei medicinali associati a tossicità renale e di quelli eliminati per secrezione tubulare, come NSAID, amfotericina B, metotrexato, aminosidi, organoplatino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir e valganciclovir, va evitato soprattutto durante i 5 giorni di somministrazione della clofarabina (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

Il fegato è un potenziale organo bersaglio per la tossicità, pertanto nei limiti del possibile deve essere evitato l'uso concomitante dei medicinali associati a tossicità epatica (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

I pazienti che assumono medicinali che agiscono sulla pressione arteriosa o sulla funzione cardiaca devono essere rigorosamente monitorati durante il trattamento con la clofarabina (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione negli uomini e nelle donne

A causa del rischio genotossico della clofarabina (vedere paragrafo 5.3), le donne in età fertile devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci durante il trattamento con clofarabina e per 6 mesi dopo il completamento del trattamento.

Gli uomini devono utilizzare metodi contraccettivi efficaci ed essere avvisati di non procreare durante il trattamento con clofarabina e per 3 mesi dopo il completamento del trattamento.

Gravidanza

Non vi sono dati riguardanti l'uso della clofarabina in donne in gravidanza. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva compresa la teratogenicità (vedere paragrafo 5.3). La clofarabina può causare serie anomalie congenite se somministrata durante la gravidanza. Quindi Evoltra non deve essere usato in gravidanza, soprattutto nel primo trimestre, se non indubbiamente necessario (cioè solo se il potenziale vantaggio per la madre sia superiore al rischio per il feto). Se una paziente rimane incinta durante il trattamento con la clofarabina, deve essere informata del possibile rischio per il feto.

Allattamento

Non è noto se la clofarabina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte umano. L'escrezione della clofarabina nel latte non è stata studiata negli animali. Tuttavia, a causa della possibilità di reazioni avverse serie in bambini allattati, l'allattamento al seno deve essere sospeso prima, durante e fino a 2 settimane dal completamento del trattamento con Evoltra (vedere paragrafo 4.3).

Fertilità

Tossicità correlate alle dosi sono state osservate sugli organi riproduttivi maschili nei topi, nei ratti e nei cani e sugli organi riproduttivi femminili nei topi (vedere paragrafo 5.3). Gli effetti del trattamento con la clofarabina sulla fertilità umana non sono noti per cui è necessario discutere della pianificazione delle nascite con i pazienti in maniera adeguata.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Non sono stati condotti studi sugli effetti della clofarabina sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Tuttavia, i pazienti devono essere avvisati della possibilità di sviluppare effetti indesiderati come capogiro, senso di testa vuota o episodi di svenimento durante il trattamento e di non guidare né far funzionare macchinari in tali circostanze.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Quasi tutti i pazienti (98%) hanno manifestato almeno un evento avverso considerato dallo sperimentatore dello studio come correlato alla clofarabina. I più frequenti sono stati nausea (61% dei pazienti), vomito (59%), neutropenia febbrile (35%), cefalea (24%), eruzione cutanea (21%), diarrea (20%), prurito (20%), febbre (19%), sindrome da eritrodismetria palmo plantare (15%), stanchezza (14%), ansia (12%), infiammazione delle mucose (11%) e vampate (11%). Sessantotto pazienti (59%) hanno manifestato almeno un evento avverso severo correlato alla clofarabina. Un paziente ha interrotto il trattamento a causa di un'iperbilirubinemia di grado 4 considerata correlata alla clofarabina dopo aver assunto 52 mg/m²/die di clofarabina. Tre pazienti sono deceduti a causa di eventi avversi considerati dallo sperimentatore principale come correlati al trattamento con la clofarabina: un paziente è deceduto per stress respiratorio, danno epatocellulare e sindrome da

aumentata permeabilità capillare; un paziente è deceduto per sepsi VRE e insufficienza multiorgano; un paziente è deceduto per shock settico e insufficienza multiorgano.

Tabella delle reazioni avverse

Le informazioni fornite si basano sui dati provenienti da studi clinici nei quali 115 pazienti (di età > 1 e ≤ 21 anni) affetti da LLA o da leucemia mieloide acuta (LMA) sono stati trattati con almeno una dose di clofarabina alla dose raccomandata di 52 mg/m² die x 5.

Le reazioni avverse sono elencate nella tabella in basso in base alla classificazione per sistemi e organi e in base alla frequenza (molto comune (≥1/10); comune (≥1/100, <1/10), non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000) e molto raro (<1/10.000). Le reazioni avverse riportate durante il periodo che segue l'immissione in commercio sono anch'esse incluse nella tabella in basso, sotto la categoria di frequenza "non nota" (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna suddivisione di frequenza, le reazioni avverse vengono presentate in ordine di severità decrescente.

Nei pazienti con LLA o LMA in fase avanzata può essere difficile valutare la causalità degli eventi avversi in presenza di condizioni mediche che possono confondere, per la varietà dei sintomi correlati alla malattia sottostante, alla progressione e alla somministrazione concomitante di numerosi medicinali.

Reazioni avverse considerate correlate alla clofarabina riportate con frequenze $\geq 1/1000$ (cioè in $> 1/115$ pazienti) negli studi clinici e dopo la commercializzazione	
Infezioni e infestazioni	<i>Comuni:</i> shock settico*, sepsi, batteriemia, polmonite, herpes zoster, herpes simplex, candidosi orale <i>Frequenza sconosciuta:</i> coliti da <i>C. difficile</i>
Tumori benigni, maligni e non specificati (cisti e polipi compresi)	<i>Comuni:</i> sindrome da lisi tumorale*
Patologie del sistema emolinfopoietico	<i>Molto comuni:</i> neutropenia febbrile <i>Comuni:</i> neutropenia
Disturbi del sistema immunitario	<i>Comuni:</i> ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	<i>Comuni:</i> anoressia, diminuzione dell'appetito, disidratazione <i>Frequenza non nota:</i> iponatremia.
Disturbi psichiatrici	<i>Molto comuni:</i> ansia <i>Comuni:</i> agitazione, irrequietezza, alterazione dello stato mentale
Patologie del sistema nervoso	<i>Molto comuni:</i> cefalea <i>Comuni:</i> sonnolenza, neuropatia periferica, parestesia, capogiro, tremore
Patologie dell'orecchio e del labirinto	<i>Comuni:</i> ipoacusia
Patologie cardiache	<i>Comuni:</i> effusione pericardica*, tachicardia*
Patologie vascolari	<i>Molto comuni:</i> vampate* <i>Comuni:</i> ipotensione*, sindrome da aumentata permeabilità capillare, ematoma
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	<i>Comuni:</i> distress respiratorio, epistassi, dispnea, tachipnea, tosse
Patologie gastrointestinali	<i>Molto comuni:</i> vomito, nausea, diarrea <i>Comuni:</i> emorragia del cavo orale, sanguinamento gengivale, ematemesi, dolore addominale, stomatite, dolore addominale ai quadranti superiori, proctalgia, ulcere buccali <i>Frequenza sconosciuta:</i> pancreatiti con aumento di amilasi e lipasi sierica, enterocoliti, coliti neutropeniche, tifiite
Patologie epatobiliari	<i>Comuni:</i> iperbilirubinemia, ittero, malattia veno-occlusiva, incrementi dell'alanina (ALT)* e dell'aspartato (AST) aminotransferasi*, insufficienza epatica <i>Non comuni:</i> epatite

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	<i>Molto comuni:</i> stanchezza, febbre, infiammazione delle mucose <i>Comuni:</i> insufficienza multiorgano, sindrome da risposta infiammatoria sistemica*, dolore, brividi, irritabilità, edema, edema periferico, sensazione di calore, sensazione di malessere
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	<i>Molto comuni:</i> sindrome da eritrodismetesia palmo-plantare, prurito <i>Comuni:</i> eruzione maculo-papulare, petecchie, eritema, eruzione pruriginosa, esfoliazione della cute, eruzione generalizzata, alopecia, iperpigmentazione cutanea, eritema generalizzato, eruzione eritematosa, cute secca, iperidrosi <i>Frequenza sconosciuta:</i> sindrome di Stevens Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN)
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	<i>Comuni:</i> dolore agli arti, mialgia, dolore alle ossa, dolore della parete toracica, artralgia, dolore al collo e alla schiena
Patologie renali e urinarie	<i>Comuni:</i> ematuria* <i>Comuni:</i> insufficienza renale, insufficienza renale acuta
Esami diagnostici	<i>Comuni:</i> diminuzione di peso
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	<i>Comuni:</i> contusione

* = vedere qui sotto

** = La tabella include tutte le reazioni avverse avvenute almeno due volte (2 o più eventi (1,7%)).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Patologie del sistema emolinfopoietico

Le anomalie ematologiche di laboratorio più frequenti osservate nei pazienti trattati con clofarabina sono state anemia (83,3%; 95/114), leucopenia (87,7%; 100/114), linfopenia (82,3%; 93/113), neutropenia (63,7%; 72/113) e trombocitopenia (80,7%; 92/114). La maggioranza di questi eventi è stata di grado ≥ 3 .

Durante il periodo post-marketing sono state riportate citopenie prolungate (trombocitopenia, anemia, neutropenia e leucopenia) e insufficienza del midollo osseo. Eventi emorragici sono stati osservati nel contesto della trombocitopenia. È stata osservata emorragia, inclusa quella cerebrale, gastrointestinale e polmonare, che potrebbe essere associata ad esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie vascolari

Sessantaquattro pazienti su 115 (55,7%) hanno sviluppato almeno un evento avverso di questo tipo. Ventitre pazienti su 115 hanno manifestato una patologia vascolare considerata correlata alla clofarabina, tra le quali sono state riportate con maggiore frequenza le vampate (13 eventi; non seri) e l'ipotensione (5 eventi; tutti considerati seri; vedere paragrafo 4.4). Tuttavia, la maggior parte di questi eventi ipotensivi è stata riportata in pazienti con gravi infezioni confondenti.

Patologie cardiache

Il 50% dei pazienti ha sviluppato almeno un evento avverso di questo tipo. Undici eventi su 115 pazienti sono stati considerati correlati alla clofarabina, nessuno è risultato essere serio e quello riportato con maggiore frequenza è stata la tachicardia (35%) (vedere paragrafo 4.4). Nel 6,1% dei casi (7/115) la tachicardia è stata considerata come correlata alla clofarabina. Gran parte degli eventi avversi cardiaci è stata riportata nei primi 2 cicli.

L'effusione pericardica e la pericardite sono state riportate come evento avverso nel 9% (10/115) dei pazienti. Tre di questi eventi sono stati in seguito valutati come correlati alla clofarabina: effusione pericardica (2 eventi; 1 dei quali serio) e pericardite (1 evento; non seria). Nella maggior parte dei

pazienti (8/10) l'effusione pericardica e la pericardite sono state giudicate asintomatiche e di scarsa o nessuna significatività clinica alla valutazione ecocardiografica. Tuttavia, l'effusione pericardica è stata clinicamente significativa in 2 pazienti, con una qualche compromissione emodinamica associata.

Infezioni e infestazioni

Il 48% dei pazienti presentava una o più infezioni in corso prima di sottoporsi al trattamento con la clofarabina. L'83% totale dei pazienti ha sviluppato almeno un'infezione dopo aver assunto la clofarabina, incluse infezioni micotiche, virali e batteriche (vedere paragrafo 4.4). Ventuno eventi (18,3%) sono stati considerati correlati alla clofarabina, tra i quali l'infezione correlata al catetere (1 evento), la sepsi (2 eventi) e lo shock settico (2 eventi; 1 paziente è deceduto (vedi sopra)) sono stati considerati seri.

Durante il periodo post-marketing sono state riportate infezioni batteriche, fungine e virali che potrebbero essere fatali. Queste infezioni potrebbero condurre a shock settico, insufficienza respiratoria, insufficienza renale e/o insufficienza multiorgano.

Patologie renali e urinarie

Quarantuno dei 115 pazienti (35,7%) hanno sviluppato almeno un evento avverso di questo tipo. La tossicità renale prevalente nei pazienti pediatrici è stata la creatinina. Nell'8% dei pazienti è avvenuta una elevazione della creatinina di grado 3 o 4. Medicinali nefrotossici, lisi tumorale e lisi tumorale con iperuricemia possono contribuire alla tossicità renale (vedere paragrafi 4.3 e 4.4.). L'ematuria è stata osservata nel 13% dei pazienti complessivi. Quattro eventi avversi renali in 115 pazienti sono stati considerati correlati alla clofarabina, nessuno dei quali serio; ematuria (3 eventi) e insufficienza renale acuta (1 evento), (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Patologie epatobiliari

Il fegato è un possibile organo bersaglio per la tossicità della clofarabina e il 25,2% dei pazienti ha sviluppato almeno un evento avverso del tipo "Patologie epatobiliari" (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Sei eventi sono stati considerati correlati alla clofarabina, tra i quali la colecistite acuta (1 evento), la colelitiasi (1 evento), il danno epatocellulare (1 evento; il paziente è deceduto (vedi sopra)) e l'iperbilirubinemia (1 evento; il paziente ha sospeso la terapia (vedi sopra)) sono stati considerati seri. Due casi pediatrici (1,7%) di malattia veno-occlusiva (VOD) riportati sono stati considerati correlati al farmaco dello studio.

Casi di VOD riportati durante il periodo post-marketing in pazienti pediatrici e adulti sono stati associati a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Inoltre, in 50/113 pazienti in trattamento con la clofarabina si è verificato un aumento dell'ALT, in 36/100 un aumento dell'AST e in 15/114 un aumento della bilirubina valutati almeno come severi (almeno di grado 3 secondo i CTC dell'NCI statunitense). Nella maggior parte dei casi, gli aumenti dell'ALT e dell'AST si sono verificati entro 10 giorni dalla somministrazione della clofarabina, ritornando a \leq grado 2 entro 15 giorni. Laddove erano disponibili dati di follow-up, la maggioranza degli aumenti di bilirubina è ritornata a \leq grado 2 entro 10 giorni.

Sindrome da Risposta Infiammatoria Sistemica (SIRS) o sindrome da aumentata permeabilità capillare

La SIRS e la sindrome da aumentata permeabilità capillare (segni e sintomi di rilascio di citochine, per es. tachipnea, tachicardia, ipotensione, edema polmonare) sono state riportate come evento avverso nel 5% (6/115) dei pazienti pediatrici (5 LLA, 1 LMA) (vedere paragrafo 4.4). Sono stati riportati tredici eventi di sindrome da lisi tumorale, sindrome da aumentata permeabilità capillare o SIRS; in particolare, SIRS (2 eventi, entrambi considerati seri); sindrome da aumentata permeabilità capillare (4 eventi, di cui 3 considerati seri e correlati); sindrome da lisi tumorale (7 eventi, 6 dei quali considerati correlati e 3 considerati seri).

Casi di sindrome da aumentata permeabilità capillare riportati durante il periodo post-marketing sono stati associati a un esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie gastrointestinali

Durante il trattamento con clofarabina sono stati riportati casi di enterocolite, inclusa colite neutropenica, tiflite, e colite da *C. difficile*. L'enterocolite può condurre a necrosi, perforazione o complicazioni settiche e può essere associata a esito fatale (vedere paragrafo 4.4).

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Sono state riportate sindrome di Stevens - Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN), inclusi casi fatali, in pazienti che ricevevano o erano stati trattati di recente con clofarabina. Sono state riportate anche altre condizioni esfoliative.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

Non sono stati riportati casi di sovradosaggio. Tuttavia, è prevedibile che tra i possibili sintomi da sovradosaggio figurino nausea, vomito, diarrea e soppressione severa del midollo osseo. Fino ad oggi la massima dose giornaliera somministrata nell'uomo è stata di 70 mg/m² per 5 giorni consecutivi (2 pazienti pediatrici con LLA). Tra le tossicità osservate in questi pazienti: vomito, iperbilirubinemia, incremento dei livelli delle transaminasi ed eruzione maculo-papulare.

Gestione

Non esiste una terapia con un antidoto specifico. Si raccomanda la sospensione immediata del trattamento, un'attenta osservazione e l'assunzione di adeguate misure di supporto.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, antimetaboliti, codice ATC L01BB06

Meccanismo d'azione

La clofarabina è un nucleoside purinico che agisce come antimetabolita. Si ritiene che esplichi l'attività antitumorale attraverso 3 meccanismi:

- l'inibizione della DNA polimerasi α in modo da interrompere l'allungamento della catena del DNA e/o la sintesi e la riparazione del DNA.
- l'inibizione della ribonucleotide riduttasi in modo da ridurre la quantità di deossinucleotide trifosfato (dNTP) cellulare disponibile
- la disintegrazione della membrana mitocondriale con il rilascio del citocromo C e di altri fattori proapoptotici che porta alla morte programmata della cellula anche nei linfociti non in fase di divisione.

In primo luogo, la clofarabina deve diffondere o essere trasportata all'interno delle cellule bersaglio dove viene fosforilata in modo sequenziale a mono- e difosfato dalle chinasi intracellulari fino a trasformarsi nel coniugato attivo, la clofarabina 5'-trifosfato. La clofarabina possiede un'elevata affinità per uno degli enzimi fosforilanti di attivazione la deossicitidina chinasi, superiore a quella del substrato naturale deossicitidina.

Inoltre, la clofarabina è dotata di maggiore resistenza alla degradazione cellulare da parte dell'adenosina deaminasi e di una ridotta sensibilità al clivaggio fosforolitico rispetto ad altri principi attivi della sua classe mentre l'affinità della clofarabina trifosfato per la DNA polimerasi α e la ribonucleotide riduttasi è simile o superiore a quella della deossadenosina trifosfato.

Effetti farmacodinamici

Studi *in vitro* hanno dimostrato che la clofarabina inibisce la crescita cellulare ed è citotossica per diversi tipi di linee cellulari di neoplasie solide ed ematologiche in rapida proliferazione. È risultata attiva anche nei confronti di linfociti e macrofagi quiescenti. Inoltre, la clofarabina ha ritardato la crescita tumorale e, in alcuni casi, ha determinato la regressione del tumore in una gamma di xenotrapianti di tumori umani e murini impiantati nei topi.

Efficacia e sicurezza clinica

Efficacia clinica: per rendere possibile una valutazione sistematica delle risposte osservate nei pazienti, un gruppo indipendente per la revisione delle risposte (IRRP, Independent Response Review Panel) ha fissato i seguenti livelli di risposta sulla base delle definizioni fornite dal Children's Oncology Group:

RC = remissione completa	Pazienti che abbiano soddisfatto i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • nessuna evidenza di blasti circolanti né di malattia extramidollare • un midollo osseo M1 ($\leq 5\%$ di blasti) • recupero del numero delle cellule periferiche (piastrine $\geq 100 \times 10^9/l$ e ANC $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
RCp = remissione completa in assenza di recupero totale delle piastrine	• pazienti che abbiano soddisfatto tutti i criteri per una RC fatta eccezione per il recupero di un numero di piastrine $> 100 \times 10^9/l$
RP = remissione parziale	Pazienti che abbiano soddisfatto i seguenti criteri: <ul style="list-style-type: none"> • completa scomparsa dei blasti circolanti • un midollo osseo M2 ($\geq 5\%$ e $\leq 25\%$ di blasti) e cellule progenitrici dall'aspetto normale • un midollo osseo M1 senza i requisiti per la RC o la RCp
Tasso di remissione complessivo	• (numero di pazienti con RC + numero di pazienti con RCp) \div numero di pazienti idonei trattati con la clofarabina

La sicurezza e l'efficacia della clofarabina sono stati valutati in uno studio di fase I, in aperto, non comparativo, a intensificazione di dose, su 25 pazienti pediatrici affetti da leucemia recidivante o refrattaria (17 LLA; 8 LMA) che non avevano risposto alla terapia standard o per i quali non era disponibile alcuna altra terapia. Si è iniziato somministrando 11,25 mg/m²/die per poi passare a 15, 30, 40, 52 e 70 mg/m²/die, per infusione endovenosa per 5 giorni ogni 2-6 settimane, in base alla tossicità e alla risposta. Nove dei 17 pazienti affetti da LLA sono stati trattati con 52 mg/m²/die di clofarabina. Dei 17 pazienti affetti da LLA, 2 hanno ottenuto una remissione completa (12%; RC) e 2 una remissione parziale (12%; RP) a dosi diverse. In questo studio le tossicità dose limitanti sono state l'iperbilirubinemia, elevati livelli di transaminasi e l'eruzione maculo-papulare sviluppati a 70 mg/m²/die (2 pazienti con LLA; vedere paragrafo 4.9).

Per determinare il tasso di remissione complessivo in pazienti pesantemente pretrattati (età ≤ 21 anni al momento della diagnosi iniziale) affetti da LLA recidivante o refrattaria definita in base alla classificazione franco-statunitense-britannica è stato condotto uno studio multicentrico, di fase II, in aperto, non comparativo sulla clofarabina. La dose massima tollerata individuata nello studio di fase I descritto sopra di 52 mg/m²/die di clofarabina è stata somministrata per infusione endovenosa per 5

giorni consecutivi ogni 2-6 settimane. La tabella qui sotto riassume i principali risultati di efficacia di questo studio.

I pazienti affetti da LLA non dovevano essere idonei a un trattamento con maggiori potenzialità curative e dovevano presentare almeno la seconda recidiva o una forma refrattaria, cioè che non aveva raggiunto la remissione dopo almeno due regimi terapeutici precedenti. Prima del reclutamento nello studio 58 dei 61 pazienti (95%) avevano assunto da 2 a 4 diversi regimi di induzione e 18/61 (30%) di questi pazienti si erano sottoposti ad almeno un trapianto di cellule staminali ematologiche (TCSE) in precedenza. L'età mediana dei pazienti trattati (37 di sesso maschile, 24 di sesso femminile) è stata di 12 anni.

La somministrazione della clofarabina ha dato luogo a una marcata e rapida riduzione delle cellule leucemiche periferiche in 31 dei 33 pazienti (94%) che avevano una conta assoluta dei blasti misurabile all'inizio. Alla data di interruzione per la raccolta dei dati i 12 pazienti che hanno ottenuto una remissione complessiva (RC + RCp) avevano un tempo di sopravvivenza mediana di 69,5 settimane. Le risposte sono state osservate in immunofenotipi diversi della LLA, compresi il pre-B e il T. Benché il tasso di trapianto non fosse un endpoint dello studio, 10/61 pazienti (16%) si sono sottoposti al TCSE dopo il trattamento con la clofarabina (3 dopo aver ottenuto una RC, 2 dopo una RCp, 3 dopo una RP, 1 paziente che secondo l'IRRP non aveva risposto al trattamento e 1 che era stato considerato non valutabile dall'IRRP). Il TCSE rappresenta un fattore confondente ai fini della durata della risposta.

Risultati di efficacia dello studio pivotal su pazienti (età ≤ 21 anni al momento della diagnosi iniziale) con LLA recidivante o refrattaria dopo almeno due precedenti regimi di trattamento.				
Tipo di risposta	Pazienti ITT* (n = 61)	Durata mediana della remissione (settimane) (IC al 95%)	Tempo alla progressione mediano (settimane)** (IC al 95%)	Sopravvivenza globale mediana (settimane) (IC al 95%)
Remissione complessiva (RC + RCp)	12 (20%)	32,0 (9,7 - 47,9)	38,2 (15,4 - 56,1)	69,5 (58,6 - /)
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 - /)	56,1 (13,7 - /)	72,4 (66,6 - /)
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 - 38,3)	37,0 (9,1 - 42)	53,7 (9,1 - /)
RP	6 (10%)	11,0 (5,0 - /)	14,4 (7,0 - /)	33,0 (18,1 - /)
RC+RCp+RP	18 (30%)	21,5 (7,6 - 47,9)	28,7 (13,7 - 56,1)	66,6 (42,0 - /)
Insuccesso del trattamento	33 (54%)	N/D	4,0 (3,4 - 5,1)	7,6 (6,7 - 12,6)
Non valutabili	10 (16%)	N/D		
Tutti i pazienti	61 (100%)	N/D	5,4 (4,0 - 6,1)	12,9 (7,9 - 18,1)

*ITT = intention to treat.
 **Per i pazienti vivi e in remissione al momento dell'ultimo follow up i valori sono stati censurati per l'analisi a quella data.

Dati di remissione e sopravvivenza con durata individuale per i pazienti con RC o RCp			
Risposta migliore	Tempo per la RC (settimane)	Durata della remissione (settimane)	Sopravvivenza complessiva (settimane)
Pazienti non sottoposti a trapianto			
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
Pazienti sottoposti a trapianto durante la remissione continuata*			
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+
Pazienti sottoposti a trapianto dopo una terapia alternativa o una recidiva*			
RCp	4,0	35,4	113,3+**
RC	4,0	9,7	89,4***
* Durata della remissione considerata al momento del trapianto			
** Pazienti che hanno ricevuto un trapianto a seguito di una terapia alternativa			
*** Pazienti che hanno ricevuto un trapianto a seguito di una recidiva			

Questo medicinale è stato autorizzato in “circostanze eccezionali”. Ciò significa che data la rarità della malattia non è stato possibile ottenere informazioni complete su questo medicinale.

L’Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà annualmente qualsiasi nuova informazione che si renderà disponibile sul medicinale e questo Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e distribuzione

La farmacocinetica della clofarabina è stata studiata in 40 pazienti di età compresa fra 2 e 19 anni con una LLA o LMA recidivante o refrattaria. I pazienti sono stati reclutati in un unico studio di fase I (n = 12) o in due studi di fase II (n = 14 / n = 14) sulla sicurezza e l’efficacia e sono stati trattati con dosi multiple di clofarabina per infusione endovenosa (vedere paragrafo 5.1).

Farmacocinetica in pazienti di età compresa tra 2 e 19 anni con LLA o LMA recidivante o refrattaria dopo somministrazione di dosi multiple di clofarabina per infusione endovenosa		
Parametro	Stime basate su analisi non compartimentale (n = 14 / n = 14)	Stime basate su altra analisi
Distribuzione:		
Volume di distribuzione (allo steady state)	172 l/m ²	
Legame con le proteine plasmatiche		47,1%
Albumina		27,0%
Eliminazione:		
β emivita della clofarabina	5,2 ore	
Emivita della clofarabina trifosfato		> 24 ore
Clearance sistemica	28,8 l/h/m ²	
Clearance renale	10,8 l/h/m ²	
Quantità escreta nelle urine	57%	

L'analisi multivariata ha dimostrato che la farmacocinetica della clofarabina è in funzione del peso; è stata individuata una certa influenza del numero dei globuli bianchi (GB) sulla farmacocinetica che però non è stata considerata sufficiente a personalizzare il regime del paziente sulla base del numero dei GB. L'infusione endovenosa di 52 mg/m² di clofarabina ha determinato un'esposizione equivalente in un ampio intervallo di pesi. Tuttavia, la C_{max} è inversamente proporzionale al peso del paziente e quindi nei bambini piccoli la C_{max} alla fine dell'infusione può essere più elevata rispetto a un bambino tipo di 40 kg al quale venga somministrata la stessa dose di clofarabina per m². Di conseguenza nei bambini di peso inferiore a 20 Kg si deve considerare la possibilità di prolungare i tempi di infusione (vedere paragrafo 4.2).

Biotrasformazione ed eliminazione

L'eliminazione della clofarabina avviene tramite escrezione renale e non renale. Dopo 24 ore, il 60% circa della dose viene escreta immodificata nelle urine. I tassi di clearance della clofarabina sembrano essere più elevati rispetto alla velocità di filtrazione glomerulare facendo pensare alla filtrazione e alla secrezione tubulare come meccanismi di eliminazione renale. Comunque, dal momento che non è possibile individuare un metabolismo della clofarabina da parte del sistema enzimatico del citocromo P450 (CYP), le vie di eliminazione non renali sono per ora sconosciute.

Al momento non esistono differenze apparenti nella farmacocinetica tra pazienti con LLA o LMA, o tra soggetti di sesso maschile e femminile.

In questa popolazione di pazienti non è stata accertata alcuna correlazione tra l'esposizione alla clofarabina o alla clofarabina trifosfato e l'efficacia o la tossicità.

Gruppi speciali di pazienti

Adulti (di età > 21 anni e < 65 anni)

Al momento non vi sono dati sufficienti a stabilire la sicurezza e l'efficacia della clofarabina nei pazienti adulti. Tuttavia, la farmacocinetica della clofarabina in soggetti adulti con LMA recidivante o refrattaria dopo somministrazione di una singola dose di 40 mg/m² di clofarabina, per infusione endovenosa nell'arco di 1 ora, è risultata simile a quella descritta nei pazienti di età compresa tra 2 e 19 anni con LLA o LMA recidivante o refrattaria dopo somministrazione di 52 mg/m² di clofarabina, per infusione endovenosa nell'arco di 2 ore per 5 giorni consecutivi.

Anziani (≥ 65 anni)

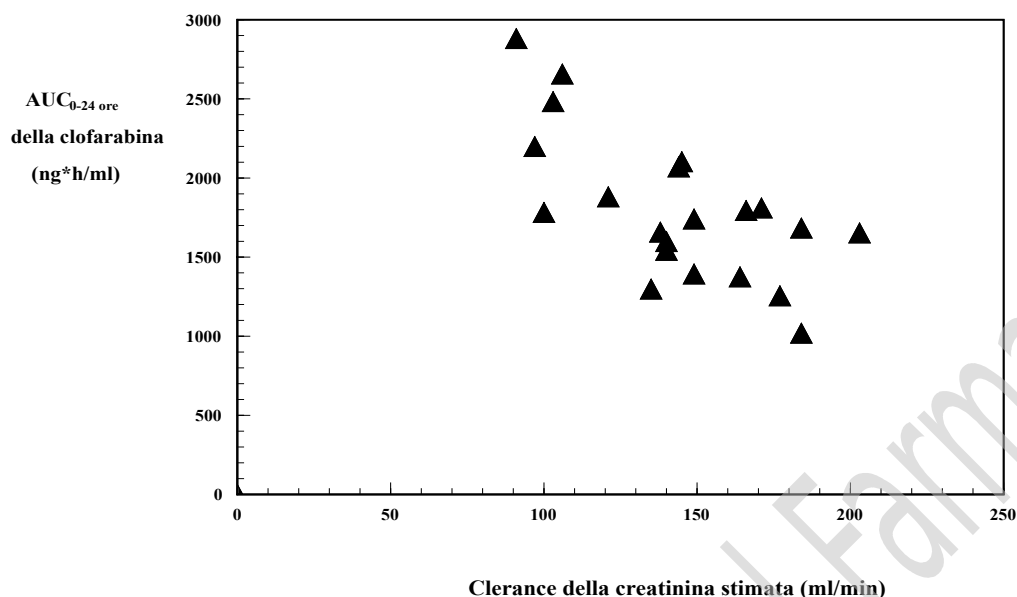
Al momento non vi sono dati sufficienti a stabilire la sicurezza e l'efficacia della clofarabina nei pazienti di età pari o superiore ai 65 anni.

Danno renale

A tutt'oggi i dati sulla farmacocinetica della clofarabina nei pazienti pediatrici con clearance della creatinina ridotta sono limitati. Tuttavia, questi dati indicano un possibile accumulo della clofarabina in questi pazienti (vedere il grafico qui sotto).

I dati di farmacocinetica della popolazione composta da pazienti da adulti a pediatrici suggeriscono che i pazienti con compromissione renale moderata, stabile (clearance della creatinina 30 - <60 mL/min) che ricevono una dose ridotta del 50%, raggiungono un'esposizione alla clofarabina simile a quella di coloro con funzione renale normale che ricevono una dose standard.

AUC_{0-24 ore} della clofarabina in base alla clearance della creatinina stimata all'ingresso in pazienti di età compresa tra 2 e 19 anni con LLA o LMA recidivante o refrattaria (n = 11 / n = 12) dopo somministrazione di dosi multiple di clofarabina per infusione endovenosa (stima della clearance della creatinina con la formula di Schwartz)



Compromissione epatica

Non esistono dati sui pazienti con compromissione epatica (bilirubina sierica > 1,5 volte l'ULN, e AST e ALT > 5 volte l'ULN) e il fegato è un potenziale organo bersaglio per la tossicità (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Gli studi di tossicologia sulla clofarabina nei topi, nei ratti e nei cani hanno identificato nei tessuti in rapida proliferazione i principali organi bersaglio della tossicità.

Nei ratti sono stati osservati effetti cardiaci compatibili con cardiomiopatia che hanno contribuito alla comparsa di scompenso cardiaco dopo cicli ripetuti di trattamento. L'incidenza di queste tossicità è risultata correlata sia alla dose di clofarabina somministrata che alla durata del trattamento. Le tossicità sono state riportate a livelli di esposizione (C_{max}) più elevati di circa 7-13 volte (dopo 3 o più cicli di somministrazione) o di 16-35 volte (dopo uno o più cicli di somministrazione) rispetto alle esposizioni cliniche. Gli effetti minimi osservati con dosaggi inferiori suggeriscono l'esistenza di una soglia per le tossicità cardiache e la farmacocinetica plasmatica non lineare nel ratto può avere un ruolo negli effetti osservati. Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto.

Nei ratti è stata riportata nefropatia glomerulare per livelli di esposizione da 3 a 5 volte superiori all'AUC clinica dopo 6 cicli di somministrazione della clofarabina. La patologia era caratterizzata da un lieve ispessimento della membrana basale del glomerulo con danno tubulare di scarsa entità e non era associata a modificazioni ematochimiche.

Effetti sul fegato sono stati osservati nei ratti dopo somministrazione cronica di clofarabina. Questi rappresentano probabilmente la sovrapposizione di alterazioni di tipo degenerativo e rigenerativo come risultato dei cicli di trattamento, e non sono risultati associati a modificazioni ematochimiche. Evidenze istologiche degli effetti sul fegato sono state osservate nei cani dopo somministrazione acuta di dosi elevate, ma anche in questo caso non sono comparse modificazioni ematochimiche.

Tossicità correlate alla dose sugli organi riproduttivi maschili sono state osservate nei topi, nei ratti e nei cani. Tra questi effetti figurano la degenerazione bilaterale dell'epitelio seminifero con ritenzione

di spermatidi e l'atrofia delle cellule interstiziali nei ratti per livelli eccessivi di esposizione (150 mg/m²/die) e la degenerazione cellulare dell'epididimo e la degenerazione dell'epitelio seminifero nei cani a livelli di esposizione clinicamente rilevanti ($\geq 7,5$ mg/m²/die di clofarabina).

Atrofia tardiva dell'ovaio o degenerazione e apoptosi della mucosa uterina sono state osservate in topi femmina, all'unica dose impiegata di 225 mg/m²/die di clofarabina.

La clofarabina è risultata teratogena nei ratti e nei conigli. Incrementi della perdita dell'embrione dopo l'impianto, riduzioni del peso corporeo fetale e delle dimensioni dei cuccioli insieme a un maggior numero di malformazioni (marcate esterne, a carico dei tessuti molli) e delle alterazioni scheletriche (compresi i ritardi di ossificazione) sono stati riportati nei ratti trattati con dosi tali da produrre una esposizione pari a circa 2 o 3 volte l'esposizione clinica (54 mg/m²/die) e nei conigli trattati con 12 mg/m²/die di clofarabina, (non esistono dati sull'esposizione nei conigli.). La soglia per la tossicità dello sviluppo è stata considerata pari a 6 mg/m²/die nei ratti e a 1,2 mg/m²/die nei conigli. Il livello di dose senza effetto per la tossicità materna è risultato pari a 18 mg/m²/die nei ratti e superiore a 12 mg/m²/die nei conigli. Non sono stati condotti studi sulla fertilità.

Gli studi di genotossicità hanno dimostrato che la clofarabina non è mutagena nel test della mutazione inversa nei batteri, ma induce effetti clastogeni nel test di aberrazione cromosomica non attivata su cellule ovariche del criceto cinese (Chinese hamster ovary, CHO) e nel test del micronucleo di ratto *in vivo*.

Non sono stati effettuati studi sulla cancerogenesi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro

Acqua per preparazioni iniettabili

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Il concentrato diluito è chimicamente e fisicamente stabile per 3 giorni a 2-8 °C e a temperatura ambiente (fino a 25°C). Dal punto di vista microbiologico deve essere utilizzato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, l'utente è responsabile dei tempi e delle condizioni di conservazione prima dell'uso, che di solito non dovrebbero superare le 24 ore a 2-8 °C, a meno che la diluizione non abbia avuto luogo in condizioni di asepsi controllate e validate.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la diluizione del medicinale, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino in vetro di tipo I con tappo in gomma bromobutilica, capsula di chiusura a strappo in polipropilene e sigillo in alluminio.

I flaconcini contengono 20 mL di concentrato per soluzione di infusione e sono confezionati in una scatola.

Ogni scatola contiene 1, 3, 4, 10 o 20 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni particolari per la somministrazione

Evoltra 1 mg/mL concentrato per soluzione per infusione deve essere diluito prima della somministrazione. Deve essere filtrato attraverso un filtro a siringa sterile da 0,2 micrometri e quindi diluito con una infusione endovenosa con 9 mg/mL (0,9%) di sodio cloruro per produrre un volume totale in conformità con gli esempi forniti dalla tabella qui sotto. In ogni caso il volume della diluizione finale può variare in base allo stato clinico del paziente e a discrezione del medico. (Qualora non sia possibile utilizzare un filtro a siringa da 0,2 micrometri il concentrato deve essere prefiltrato con un filtro da 5 micrometri, diluito e quindi somministrato attraverso un filtro in linea da 0,22 micrometri).

Piano di diluizione suggerito sulla base del dosaggio raccomandato di 52 mg/m²/die di clofarabina		
Superficie corporea (m²)	Concentrato (mL)*	Volume diluito totale
≤ 1,44	≤ 74,9	100 mL
tra 1,45 e 2,40	tra 75,4 e 124,8	150 mL
tra 2,41 e 2,50	tra 125,3 e 130,0	200 mL

*Ogni mL di concentrato contiene 1 mg di clofarabina. Ogni flaconcino da 20 mL contiene 20 mg di clofarabina, quindi per i pazienti con una superficie corporea ≤ 0,38 m², per produrre il dosaggio giornaliero raccomandato di clofarabina sarà necessaria una porzione del contenuto di un singolo flaconcino. Viceversa, per i pazienti con una superficie corporea > 0,38 m², per produrre il dosaggio giornaliero raccomandato di clofarabina sarà necessario il contenuto di 1-7 flaconcini.

Il concentrato diluito deve essere una soluzione limpida, incolore. Prima della somministrazione deve essere ispezionato visivamente per evidenziare l'eventuale presenza di particelle estranee e di decolorazione.

Istruzioni per la manipolazione

Rispettare le procedure per una corretta manipolazione degli agenti antineoplastici. I medicinali citotossici devono essere manipolati con cautela.

Nel manipolare Evoltra si raccomanda l'impiego di guanti monouso e indumenti protettivi. Qualora il prodotto venisse a contatto con gli occhi, la cute o le mucose sciacquare immediatamente con abbondante acqua.

Evitare la manipolazione di Evoltra da parte delle donne in gravidanza.

Smaltimento

Evoltra è esclusivamente monouso. Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/06/334/001 3 flaconcini
EU/1/06/334/002 4 flaconcini
EU/1/06/334/003 10 flaconcini
EU/1/06/334/004 20 flaconcini
EU 1/06/334/005 1 flaconcino

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 maggio 2006
Data dell'ultimo rinnovo: 14 gennaio 2016

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali /<http://www.ema.europa.eu/>, e sul sito web di/della/del/dell' {nome dell'Autorità dello Stato membro (link)}.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER LA'UTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI.**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed indirizzo del (dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere Allegato I: Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della direttiva 2010/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO IN CIRCOSTANZE ECCEZIONALI.

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è rilasciata in circostanze eccezionali, pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 8 del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il

titolare dell'autorizzazione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire aggiornamenti annuali su qualsiasi nuova informazione concernente l'efficacia e la sicurezza del prodotto nei pazienti pediatrici con leucemia linfoblastica acuta recidivati o refrattari dopo aver ricevuto almeno due regimi precedenti e per cui non vi è alcuna altra opzione di trattamento che si prevede possa dare una risposta duratura.	Annualmente, in concomitanza con la presentazione del Rapporto Periodico di Sicurezza

Agenzia Italiana del Farmaco