

VI.2 Podsumowanie planu zarządzania ryzykiem dla produktu leczniczego Clofarabine Norameda przeznaczone do publicznej wiadomości (*Elements for a Public Summary*)

VI.2.1. Omówienie rozpowszechnienia choroby (*Overview of disease epidemiology*)

Ostra białaczka limfatyczna (limfoblastyczna)

Ostra białaczka limfatyczna (ALL: Acute Lymphocytic Leukaemia), nowotwór limfocytów (rodzaj białych krwinek), jest najczęściej występującym nowotworem u dzieci i stanowi 25% wszystkich nowotworów u dzieci w wieku poniżej 15 lat. Dotyka najczęściej dzieci w wieku 2 do 5 lat. Kłofarabina jest stosowana w leczeniu dzieci i osób dorosłych do 21 roku życia z ostrą białaczką limfatyczną (ALL), w przypadku choroby opornej na leczenie lub po nawrocie choroby po co najmniej dwóch innych cyklach leczenia farmakologicznego, gdy nie można spodziewać się, że inne leczenie będzie skuteczne.

Ze względu na małą liczbę pacjentów z ALL choroba ta jest uważana za rzadko występującą i kłofarabinę uznano za lek sierocy (lek stosowany w rzadkich chorobach).

Lek wydaje się wyłącznie z przepisu lekarza.

VI.2.2. Podsumowanie korzyści wynikających z leczenia (*Summary of treatment benefits*)

Ostra białaczka limfatyczna

Kłofarabina została oceniona w jednym badaniu z udziałem 61 pacjentów poniżej 21. roku życia z ostrą białaczką limfoblastyczną. Wszyscy pacjenci otrzymali wcześniej co najmniej dwa rodzaje leczenia, lecz nie kwalifikowali się już do żadnego innego leczenia. Średnia wieku leczonych pacjentów wynosiła 12 lat. Głównym kryterium oceny skuteczności była liczba pacjentów, u których wystąpiła remisja (klirens białaczki ze szpiku kostnego oraz całkowity lub częściowy powrót liczby białych krwinek do normalnego poziomu). W badaniu nie porównywano kłofarabiny z żadnym innym leczeniem.

W badaniu głównym do remisji doszło u 20% pacjentów (12 z 61). Czas przeżycia pacjentów objętych badaniem wyniósł średnio 66 tygodni. Po leczeniu kłofarabiną 10 pacjentów mogło zostać poddanych transplantacji komórek macierzystych. Jest to złożona procedura, podczas której pacjent otrzymuje komórki macierzyste od odpowiedniego dawcy w celu odtworzenia szpiku kostnego. Komórki macierzyste to komórki, które mają zdolność przekształcania się w różne typy komórek.

VI.2.3. Niewiadome związane z korzyściami z leczenia (*Unknowns relating to treatment benefits*)

Obecnie brak jest wystarczających informacji na temat:

- Interakcji z innymi powszechnie stosowanymi lekami oprócz leczenia kłofarabiną
- Bezpieczeństwa stosowania kłofarabiny dłużej niż 3 cykle leczenia
- Stosowanie kłofarabiny przez pacjentów z zaburzeniami czynności serca
- Stosowanie kłofarabiny przez pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby
- Stosowanie kłofarabiny przez pacjentów z zaburzeniami czynności nerek
- Stosowanie kłofarabiny przez kobiety w ciąży

VI.2.4 Podsumowanie informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania (Summary of safety concerns)

Istotne zidentyfikowane ryzyko (Important identified risks)

Ryzyko (Risk)	Dostępne informacje (What is known)	Możliwość zapobiegania (Preventability)
Zmniejszenie liczby krwinek produkowanych przez szpik kostny (zahamowanie czynności szpiku kostnego: mielosupresja)	Należy spodziewać się znacznego zmniejszenia liczby krwinek w szpiku kostnym. Nasilenie supresji szpiku kostnego, w tym zmniejszenie liczby białych krwinek (neutropenia, leukopenia), czerwonych krwinek (niedokrwistość) i (lub) płytek krwi (trombocytopenia) wydaje się być związane z dawką klofarabiny. Neutropenia może występować częściej u pacjentów leczonych klofarabiną w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.	Ze względu na to, że klofarabina może wpływać na morfologię krwi i inne narządy pacjenta, podczas leczenia lekarz powinien przeprowadzać regularne badania krwi i inne badania w celu monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Lekarz może zmniejszyć dawkę klofarabiny u pacjenta, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie. W zależności od nasilenia supresji szpiku kostnego lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia klofarabiną.
Uszkodzenie serca (Kardiotoksyczność)	U połowy pacjentów przyjmujących klofarabinę wystąpiły zaburzenia serca. Najczęściej zgłaszanymi zaburzeniami serca były: częstoskurcz, gromadzenie się płynu wokół serca (wysięk osierdziowy) i zapalenie błony otaczającej serce (zapalenie osierdzia). U większości pacjentów wysięk osierdziowy i zapalenie osierdzia przebiegały bezobjawowo i miały niewielkie znaczenie lub nie miały znaczenia klinicznego.	Podczas leczenia klofarabiną pacjenci z chorobami serca oraz pacjenci przyjmujący leki wpływające na ciśnienie krwi lub czynność serca powinni być objęci ścisłą obserwacją.
Zapalenie jelita cienkiego i grubego (Enterocolitis)	U pacjentów przyjmujących klofarabinę występowało z nieznaną częstością zapalenie jelit, w tym zapalenie okrężnicy neutropeniczne (zapalenie jelita grubego związane z niskim poziomem białych krwinek), caecitis (zapalenie kątnicy) (zapalenie pierwszej części jelita	Należy obserwować pacjentów leczonych klofarabiną w celu wykrycia objawów podmiotowych i przedmiotowych zapalenia jelit.

	grubego, zwane także caecum- kątnica) oraz zapalenie okrężnicy wywołane Clostridium difficile (zapalenie jelita grubego z powodu infekcji bakteryjnej), Lekarz powinien kontrolować pacjentów przyjmujących klofarabinę w celu wykrycia objawów zapalenia jelit. Zidentyfikowano przypadek wystąpienia reaktywności z nieznaną częstością u pacjentów przyjmujących klofarabinę. W szczególności wystąpiło w ciągu 30 dni po rozpoczęciu leczenia klofarabiną i po przyjęciu klofarabiny z innymi lekami przeciwnowotworowymi. Zapalenie jelita cienkiego i grubego może prowadzić do powikłań, takich jak martwica (uszkodzenie komórek), perforacja żołądka/jelit lub posocznica (obecność patogenów we krwi) i może powodować śmierć.	
Krwawienie, w tym krwawienie wewnętrzne głowy, żołądka, jelit lub płuc (Krwawienie obejmujące: krwotok do mózgu, krwotok z przewodu pokarmowego i płuc)	Krwotoki, w tym krwotok do mózgu, krwotok z przewodu pokarmowego i płuc występowały u pacjentów przyjmujących klofarabinę, szczególnie w przypadku trombocytopenii (mała liczba płytek krwi). U niektórych pacjentów doprowadziło to do śmierci.	Ze względu na to, że klofarabina może wpływać na morfologię krwi i inne narządy, podczas leczenia lekarz powinien przeprowadzać regularne badania krwi i inne badania w celu monitorowania stanu zdrowia pacjenta.
Ciężkie uszkodzenie wątroby (Niewydolność wątroby)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę może wystąpić ciężkie uszkodzenie wątroby (niewydolność wątroby). Po leczeniu klofarabiną ciężkie uszkodzenie wątroby doprowadziło do śmierci u dzieci i dorosłych.	Lekarz powinien monitorować pacjentów przyjmujących klofarabinę w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, w tym: utrata apetytu, nudności (mdłości), wymioty, biegunka, ciemne zabarwienie moczu i jasnych stolców, ból brzucha, zażółcenie skóry i białek oczu. Podczas leczenia klofarabiną należy unikać stosowania leków, które mogą mieć

		toksyczne działanie na wątrobę. Lekarz może zmniejszyć dawkę klofarabiny u pacjenta, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
Zapalenie wątroby (Hepatitis)	U nie więcej niż 1 na 1000 pacjentów przyjmujących klofarabinę może wystąpić zapalenie wątroby (hepatitis). Po leczeniu klofarabiną zapalenie wątroby doprowadziło do śmierci u pacjentów pediatricznych i dorosłych.	Lekarz powinien monitorować pacjentów przyjmujących klofarabinę w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zapalenia wątroby, w tym: utrata apetytu, nudności (mdłości), wymioty, biegunka, ciemne zabarwienie moczu i jasnych stolców, ból brzucha, zażółcenie skóry i białek oczu. Podczas leczenia klofarabiną należy unikać stosowania leków, które mogą mieć toksyczne działanie na wątrobę. Lekarz może zmniejszyć dawkę klofarabiny u pacjenta, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
Uszkodzenie wątroby (Hepatotoksyczność)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę może powodować uszkodzenie wątroby.	Lekarz powinien kontrolować pacjentów przyjmujących klofarabinę w celu wykrycia oznak uszkodzenia wątroby. Podczas leczenia klofarabiną pacjenci powinni unikać stosowania leków wpływających na czynność wątroby. Lekarz może zmniejszyć dawkę klofarabiny u pacjenta, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.
Zakażenia występujące z powodu osłabienia układu odpornościowego (Zakażenie: wstrząs septyczny, posocznica, bakteremia, zapalenie płuc, półpasiec, opryszczka pospolita, zapalenie okrężnicy wywołane Clostridium difficile, kandydoza jamy ustnej)	Ponieważ klofarabina może zmniejszać liczbę określonych typów komórek krwi w organizmie, pacjenci są bardziej podatni na infekcje. U więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę mogą wystąpić infekcje. W niektórych przypadkach infekcje spowodowane bakteriami (bakteremia), grzybami lub wirusami (np. półpasiec,	Lekarz powinien monitorować pacjentów pod kątem oznak i objawów zakażenia i natychmiast je leczyć, jeśli to konieczne. W zależności od ciężkości infekcji, jakiej może doświadczyć pacjent, lekarz może zdecydować o przerwaniu leczenia klofarabiną do momentu zarażenia. Następnie lekarz zdecyduje o ponownym rozpoczęciu leczenia klofarabiną w pełnej dawce lub

	opryszczka pospolita) doprowadziły do śmierci pacjentów leczonych klofarabiną. Infekcje te mogą prowadzić do wstrząsu septycznego (posocznica powodująca niebezpiecznie niskie ciśnienie krwi), niebezpiecznie niskiego poziomu tlenu we krwi (niewydolność oddechowa), nieprawidłowego funkcjonowania nerek i/lub poważnych problemów z funkcjonowaniem wielu narządów (niewydolność wielonarządowa).	w mniejszej dawce.
Zapalenie trzustki (Pancreatitis)	Zapalenie trzustki występowało u pacjentów przyjmujących klofarabinę z nieznaną częstością. Łagodne przypadki zapalenia trzustki mogą zniknąć bez leczenia, ale ciężkie przypadki mogą powodować komplikacje zagrażające życiu.	Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem, jeśli doświadczają uporczywego bólu brzucha.
Reakcje skórne (wysypka)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę mogą wystąpić wysypki skórne.	Pacjenci powinni skontaktować się z lekarzem, jeśli wystąpią reakcje skórne powodujące wysypkę
Ciężkie reakcje skórne (zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę może wystąpić zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka őrka z nieznaną częstością. Zespół Stevensa-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka to dwie formy tej samej zagrażającej życiu choroby skóry, które powodują wysypkę, łuszczenie skóry, gorączkę, bóle ciała i rany na błonach śluzowych. W zespole Stevensa-Johnsona istnieją tylko niewielkie obszary łuszczącej się skóry (dotykające mniej niż 10% ciała), podczas gdy toksyczne martwicze oddzielanie się	Lekarz powinien przerwać leczenie klofarabiną, jeśli u pacjenta wystąpią reakcje skórne powodujące wysypkę, łuszczenie skóry, pęcherze (wysypka złuszcząca lub pęcherzowa) lub jeśli podejrzewa się zespół Stevensa-Johnsona lub toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka.

	naskórka powoduje duże obszary łuszczącej się skóry (dotykające ponad 30% ciała). Złuszczenie skóry obejmuje całą górną warstwę skóry (naskórek), która czasami złuszcza się w płatach z dużych obszarów ciała.	
Stan zapalny wpływający na całe ciało (uogólniona odpowiedź zapalna) i płyn wyciekający z drobnych naczyń krwionośnych do sąsiednich jam ciała lub mięśni (zespół przesiąkania włosniczek)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę może wystąpić uogólniona odpowiedź zapalna lub zespół przesiąkania włosniczek Pacjenci z uogólnioną odpowiedzią zapalną mają co najmniej dwa z następujących kryteriów: gorączkę lub temperaturę ciała niższą niż normalna, częstoskurcz, przyspieszenie oddychania zbyt dużo białych krwinek (leukocytozę) lub zbyt mało (leukopenię) białych krwinek. Zespół przesiąkania włosniczek charakteryzuje się przeciekiem osocza i innych składników krwi z naczyń krwionośnych do sąsiednich jam ciała i mięśni. Objawy przesiąkania włosniczek mogą obejmować: nadmiernie szybkie oddychanie (tachypnoea), szybkie bicie serca w spoczynku (tachykardię), niskie ciśnienie krwi (niedociśnienie) i nagromadzenie płynu w płucach (obrzęk płuc). Zespół przesiąkania włosniczek może powodować śmierć.	Podczas leczenia klofarabiną lekarz powinien monitorować objawy zespołu ogólnoustrojowej reakcji zapalnej, takie jak przyspieszenie oddychania, częstoskurcz, niedociśnienie i obrzęk płuc. Lekarz powinien także monitorować pacjentów w celu wykrycia objawów przedmiotowych i podmiotowych zespołu przesiąkania włosniczek. Lekarz może zdecydować o przepisaniu sterydów jako środka zapobiegawczego. Lekarz powinien przerwać leczenie klofarabiną, jeśli wystąpią wczesne objawy uogólnionej odpowiedzi zapalnej lub objawy zespołu przesiąkania włosniczek.
Powikłania wynikające z uwalniania się przez obumierające komórki nowotworowe substancji do krwioobiegu (Zespół rozpadu guza)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę może wystąpić zespół rozpadu guza Zespół rozpadu guza występuje, gdy organizm może nie być w stanie	Podczas leczenia klofarabiną lekarz powinien monitorować pacjentów pod kątem częstoskurczu komorowego, tachykardii, niedociśnienia i obrzęku. Ze względu na to, że

	oczyścić wszystkich odpadów z umierających komórek rakowych. Zespół rozpadu guza może prowadzić do nieprawidłowego działania nerek (niewydolność nerek), nieprawidłowego rytmu serca (arytmia serca), drgawek i śmierci z powodu niewydolności wielonarządowej	klofarabina może wpływać na morfologię krwi i inne narządy pacjenta, podczas leczenia lekarz powinien wykonywać regularne badania krwi i inne badania w celu monitorowania stanu zdrowia pacjenta. Lekarz może podać allopurinol (obniżający poziom kwasu moczowego we krwi), a także płyny dożylnie przez 5-dniowy okres podawania klofarabiny pacjentom z ryzykiem zespołu lizy guza. Lekarz powinien przerwać leczenie klofarabiną, jeśli u pacjenta wystąpi niedociśnienie w ciągu pięciu dni rozpoczęcia podawania leku. Pacjenci, którzy uwolnią mniej moczu, powinni skontaktować się z lekarzem.
Niedrożność małych żył w wątrobie (choroba żylna-okluzyjna wątroby)	U nie więcej niż 1 na 10 pacjentów przyjmujących klofarabinę może wystąpić choroba żylna-okluzyjna wątroby. Po leczeniu klofarabiną, choroba żylna-okluzyjna wątroby spowodowała zgon pacjentów pediatrycznych i dorosłych. Pacjenci, którzy wcześniej otrzymali przeszczep komórek macierzystych krwi, mogą być bardziej narażeni na chorobę żylna-okluzyjna wątroby po leczeniu klofarabiną w połączeniu z innymi lekami przeciwnowotworowymi.	Lekarz powinien monitorować pacjentów przyjmujących klofarabinę w celu wykrycia oznak niedrożności małych żył w wątrobie. Podczas leczenia klofarabiną pacjenci powinni unikać stosowania leków wpływających na czynność wątroby. Lekarz może zmniejszyć dawkę klofarabiny u pacjenta, w zależności od reakcji pacjenta na leczenie.

Istotne potencjalne zagrożenia (Important potential risks)

Ryzyko (Risk)	Dostępne dane (włączające przyczynę uznania za potencjalne ryzyko (Including reason why it is considered a potential risk))
Wpływ na płodność (niepłodność)	Badania na zwierzętach wykazały, że klofarabina może uszkadzać zarówno męskie, jak i żeńskie organy płciowe. Wpływ leczenia klofarabiną na

	plodność u ludzi nie jest znany. Dlatego pacjenci przyjmujący klofarabinę, którzy chcieliby mieć rodzinę, powinni poprosić lekarza o wyjaśnienie, co można zrobić w celu ochrony pacjenta lub możliwości posiadania dzieci w przyszłości.
Działanie toksyczne na nerki (Nefrotoksyczność)	Klofarabina jest głównie wydalana przez nerki, dlatego należy unikać stosowania leków, mogących wywoływać działanie nefrotoksyczne, w szczególności podczas 5-dniowego podawania klofarabiny. Do takich leków należą: niesteroidowe leki przeciwzapalne, leki przeciwdrobnoustrojowe (pentamidyna), antybiotyki (aminoglikozydy), leki przeciwnowotworowe (metotreksat), leki przeciwgrzybicze (amfoterycyna B), leki przeciwwirusowe (acyklowir, foscarnet, walgancyklowir), leki immunosupresyjne (cyklosporyna, takrolimus).
Użycie poza wskazaniami u dzieci i młodzieży z ostrą białaczką szpikową (acute myeloid leukemia AML), u wszystkich pacjentów po mniej niż dwóch poprzednio zastosowanych cyklach leczenia, lub w połączeniu z innymi lekami.	Klofarabinę badano u dzieci i młodzieży, u których standardowe leczenie nie przyniosło poprawy lub dla których nie istniała inna terapia. Możliwe jest jednak, że niektórzy lekarze zdecydują na podanie leku pacjentom, którzy przeszli wcześniej mniej niż dwa cykle leczenia. Bezpieczeństwo i skuteczność tego zastosowania nie były badane.
Możliwość powodowania wad wrodzonych (Teratogenność)	Badania na zwierzętach wykazały, że klofarabina może powodować ciężkie wady wrodzone, takie jak zmniejszenie masy ciała płodu, zniekształcenia i zmiany w układzie kostnym.

Brakujące informacje (Missing information)

Ryzyko (Risk)	Dostępne informacje (What is known)
Interakcje z powszechnie stosowanymi lekami.	Dotąd nie przeprowadzono żadnych badań interakcji. Jednak nie są znane żadne klinicznie istotne interakcje z innymi lekami
Stosowanie dłużej niż podczas 3 cykli leczenia	Obecnie dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności klofarabiny podawanej dłużej niż podczas 3 cykli leczenia.
Stosowanie u pacjentów z chorobami serca	Pacjenci przyjmujący leki wpływające na ciśnienie krwi lub czynność serca powinni być objęci ścisłą obserwacją.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby	Nie ma doświadczenia w leczeniu pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, a wątroba jest potencjalnym narządem docelowym dla działań toksycznych, dlatego też klofarabina jest przeciwwskazana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby i należy ją stosować ostrożnie u pacjentów z łagodnymi do umiarkowanych zaburzeniami czynności

	wątroby.
Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek	Wykazano, że klofarabina może kumulować się u pacjentów z nieprawidłowo funkcjonującymi nerkami, dlatego należy zachować ostrożność podczas stosowania klofarabiny u tych pacjentów. Lekarz może zdecydować o zmniejszeniu dawki klofarabiny, w zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie. Ponadto pacjenci powinni unikać jednoczesnego stosowania produktów leczniczych mogących uszkadzać nerki (np. niesteroidowe leki przeciwzapalne, amfoterycyna B, metotreksat, aminoglikozydy, pochodne platyny, foscarnet, pentamidyna, cyklosporyna, takrolimus, acyklowir i walgancyklowir), szczególnie podczas 5-dniowego okresu podawania klofarabiny.
Stosowanie w ciąży	Klofarabiny nie należy stosować w czasie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Klofarabina przyjmowana przez kobiety w ciąży może być szkodliwa dla płodu. Jeśli pacjentka jest w ciąży lub zajdzie w ciążę w trakcie leczenia klofarabiną, powinna niezwłocznie zasięgnąć porady lekarskiej. Mężczyźni muszą również stosować skuteczną antykoncepcję, podczas gdy oni lub ich partnerka są leczeni klofarabiną.

VI.2.5. Podsumowanie dodatkowych aktywności minimalizujących ryzyko w odniesieniu do określonych zagrożeń (*Summary of risk minimization measures by safety concern*)

Wszystkie leki mają charakterystykę produktu leczniczego (ChPL), który są źródłem szczegółowych informacji dla lekarzy, farmaceutów i innych pracowników służby zdrowia dotyczących stosowania produktu leczniczego, zagrożeń i zaleceń dotyczących ich minimalizacji. Skrócona wersja powyższych informacji jest przedstawiona, w formie zrozumiałej dla pacjenta, w ulotce dołączonej do opakowania. Środki opisane w tych dokumentach są znane jako rutynowe środki minimalizacji ryzyka.

Również fakt, że klofarabina może być przyjmowana tylko przez pacjenta, jeśli została przepisana przez pracownika służby zdrowia, jest rutynowym środkiem minimalizacji ryzyka.

Nie zaproponowano dodatkowych środków minimalizacji ryzyka.

VI.2.6. Przewidywany plan rozwoju po wprowadzeniu do obrotu (*Planned post authorization development plan*)

Nie ma planu rozwoju po wprowadzeniu do obrotu.

VI.2.7. Podsumowanie zmian w prowadzonych w planie zarządzania ryzykiem w porządku chronologicznym. (*Summary of changes to the Risk Management Plan over time*)

Nie dotyczy.