

**ANEXO I**  
**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Evoltra 1 mg/ml de concentrado para solução para perfusão

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contém 1 mg de clofarabina. Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 20 mg de clofarabina.

### Excipiente com efeito conhecido:

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 180 mg de cloreto de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão.

Solução transparente, praticamente incolor com um pH de 4,5 a 7,5 e uma osmolaridade de 270 a 310 mOsm/l.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes pediátricos, com uma patologia recorrente ou refractária após receberem, pelo menos, dois regimes anteriores e em casos onde não é esperado que outra opção de tratamento obtenha uma resposta duradoura. A segurança e eficácia foram avaliadas em estudos realizados com doentes com  $\leq 21$  anos, no diagnóstico inicial (ver secção 5.1).

### 4.2 Posologia e modo de administração

A terapêutica deve ser iniciada e supervisionada por um médico com experiência no tratamento de doentes com leucemias agudas.

#### Posologia

##### *População adulta (incluindo os idosos)*

Atualmente os dados são insuficientes para estabelecer a segurança e a eficácia da clofarabina em doentes adultos (ver secção 5.2).

##### População pediátrica

A dose recomendada em monoterapia é 52 mg/m<sup>2</sup> de área de superfície corporal, administrada por perfusão intravenosa com a duração de 2 horas por dia, durante 5 dias consecutivos. A área de superfície corporal deve ser calculada, com base na altura e no peso atual do doente, antes do início de cada ciclo. Os ciclos de tratamento devem ser repetidos a cada 2 a 6 semanas (a partir do dia do início do ciclo anterior), após a recuperação da hematopoiese normal (isto é, contagem absoluta de

neutrófilos  $\geq 0,75 \times 10^9/l$ ) e retorno para valores basais da função dos órgãos. Pode justificar-se uma redução de 25% na dose, nos doentes que apresentem toxicidades significativas (ver abaixo). Atualmente a experiência em doentes sujeitos a mais do que 3 ciclos de tratamento é limitada, (ver secção 4.4).

A maioria dos doentes, que respondem à clofarabina, obtém uma resposta, após 1 ou 2 ciclos de tratamento (ver secção 5.1). Por conseguinte, o médico responsável deve avaliar os potenciais benefícios e riscos associados à terapêutica continuada, em doentes que não revelem uma melhoria hematológica e/ou clínica, após dois ciclos de tratamento (ver secção 4.4).

Crianças (que pesem < 20 kg): Deve ser considerado um tempo de perfusão de > 2 horas para ajudar a reduzir os sintomas de ansiedade e irritabilidade, e para evitar concentrações máximas extremamente elevadas de clofarabina (ver secção 5.2).

Crianças (< 1 ano): Não existem dados sobre a farmacocinética, segurança ou eficácia da clofarabina em lactentes. Portanto, ainda não foi estabelecida uma dose segura e eficaz para doentes (< 1 ano).

Doentes que apresentem insuficiência renal: os escassos dados disponíveis indicam que a clofarabina se pode acumular em doentes que apresentem uma redução da depuração da creatinina (ver secções 4.4 e 5.2). A clofarabina está contraindicada em doentes que apresentem insuficiência renal grave (ver secção 4.3) e deve ser utilizada com cuidado em doentes que apresentem insuficiência renal ligeira a moderada (ver secção 4.4).

Os doentes que apresentam compromisso renal moderado (depuração da creatinina a 30 - <60 ml/min) necessitam de uma redução da dose de 50% (ver secção 5.2).

Doentes que apresentem compromisso hepático: Não existe experiência em doentes que apresentem compromisso hepático (bilirrubina sérica > 1,5 x limite superior do normal mais AST e ALT > 5 x limite superior ao normal) e o fígado é um potencial órgão-alvo para a toxicidade. Portanto, a clofarabina está contraindicada em doentes que apresentem compromisso hepático grave (ver secção 4.3) e deve ser usada com cuidado em doentes que apresentem compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secção 4.4).

Redução de dose para doentes que apresentem toxicidades hematológicas: Se a contagem absoluta de neutrófilos não recuperar em 6 semanas, desde o início de um ciclo de tratamento, deve ser realizada uma aspiração/biopsia da medula óssea para determinar uma possível doença refractária. Se não for evidente a existência de leucemia persistente, é recomendado que a dose para o ciclo seguinte seja reduzida em 25% da dose anterior, após a recuperação da contagem absoluta de neutrófilos para  $\geq 0,75 \times 10^9/l$ . Caso os doentes tenham uma contagem absoluta de neutrófilos <  $0,5 \times 10^9/l$  durante mais de 4 semanas desde o início do último ciclo, é recomendado que a dose para o ciclo seguinte seja reduzida em 25%.

#### Redução de dose em doentes que apresentem toxicidades não-hematológicas

Acontecimentos infecciosos: Se um doente desenvolver uma infeção clinicamente significativa, o tratamento com clofarabina pode ser suspenso até a infeção estar clinicamente controlada. Nessa altura, o tratamento pode ser reiniciado com a dose completa. No caso de uma segunda infeção clinicamente significativa, o tratamento com clofarabina deve ser suspenso até a infeção estar clinicamente controlada e pode ser reiniciado com uma redução de dose de 25%.

Acontecimentos não-infecciosos: Se um doente tiver uma ou mais toxicidades graves (toxicidades de Grau 3 dos Critérios de Toxicidade Comum (CTC) do Instituto Nacional do Cancro (INC) dos EUA, excluindo náuseas e vómitos), o tratamento deve ser adiado até que as toxicidades regressem aos parâmetros basais ou ao ponto em que já não sejam graves, e o potencial benefício de um tratamento continuado com clofarabina ultrapasse o risco de tal continuação. Nessa altura, é recomendado que a clofarabina seja administrada com uma redução de dose de 25%.

Caso um doente tenha a mesma toxicidade grave numa segunda ocasião, o tratamento deve ser adiado até a toxicidade resolver até aos parâmetros basais ou ao ponto em que já não seja grave, e o potencial benefício de um tratamento continuado com clofarabina ultrapasse o risco de tal continuação. Nessa altura, é recomendado que a clofarabina seja administrada com mais uma redução de 25% da dose.

Qualquer doente que apresente uma toxicidade grave numa terceira ocasião, uma toxicidade grave que não recupere em 14 dias (ver acima para exclusões), ou com uma toxicidade incapacitante ou que ponha em risco a vida (toxicidade de Grau 4 dos CTC do INC dos EUA), deve ser retirado do tratamento com clofarabina (ver secção 4.4).

#### Modo de administração

Para instruções acerca da diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6. A dose recomendada deve ser administrada por perfusão intravenosa, embora tenha sido administrada através de um cateter venoso central, nos ensaios clínicos em curso. Evoltra não deve ser misturado com outros medicamentos ou administrado concomitantemente, usando a mesma via intravenosa. (ver secção 6.2).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à clofarabina ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Utilização em doentes que apresentem insuficiência renal grave ou compromisso hepático grave.

O aleitamento deve ser descontinuado antes, durante e após o tratamento com Evoltra (ver secção 4.6).

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

Evoltra é um potente agente antineoplásico com reações adversas hematológicas e não-hematológicas potencialmente significativas (ver secção 4.8).

Os seguintes parâmetros devem ser cuidadosamente monitorizados, em doentes submetidos a terapêutica com clofarabina:

- Devem ser efetuados hemogramas com contagem das plaquetas, em intervalos regulares, mais frequentemente em doentes que desenvolvam citopenias.
- Função renal e hepática antes, durante o tratamento ativo e após a terapêutica. A clofarabina deve ser descontinuada de imediato, se forem observadas elevações substanciais na creatinina, enzimas hepáticas e/ou na bilirrubina.
- Estado respiratório, pressão arterial, equilíbrio hídrico e peso durante e imediatamente após o 5º dia do período de administração da clofarabina.

A supressão da medula óssea deverá ser espectável. Normalmente é reversível e parece estar dependente da dose. Foi observada supressão grave da medula óssea, nomeadamente neutropenia, anemia e trombocitopenia em doentes tratados com clofarabina. Foi notificada hemorragia, incluindo hemorragia cerebral, gastrointestinal e pulmonar, e pode ser fatal. A maioria dos casos foram associados com trombocitopenia (ver secção 4.8). Além disso, nos estudos clínicos, no início do tratamento a maioria dos doentes apresentou insuficiência hematológica como uma manifestação de leucemia. Devido à imunossupressão pré-existente nestes doentes e à neutropenia prolongada que pode resultar do tratamento com clofarabina, os doentes correm um maior risco de infeções oportunistas graves, incluindo sépsis grave com resultados potencialmente fatais. Os doentes devem ser vigiados quanto a sinais e sintomas de infeção e devem ser prontamente tratados.

Durante o tratamento com clofarabina foram comunicadas ocorrências de enterocolite, incluindo colite neutropénica, tífite e colite por *C. difficile*. Tal ocorreu com mais frequência nos 30 dias a seguir ao tratamento e em situações de quimioterapia combinada. A enterocolite pode levar a complicações tais

como necrose, perfuração ou sépsis e pode estar associada a um resultado fatal (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de enterocolite.

Foram comunicados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET), incluindo casos fatais (ver secção 4.8). A administração de clofarabina tem de ser interrompida em caso de erupção cutânea exfoliativa ou bolhosa ou em caso de suspeita de SSJ ou NET.

A administração da clofarabina resulta numa redução rápida das células leucémicas periféricas. Os doentes sujeitos a um tratamento com clofarabina devem ser avaliados e monitorizados quanto a sinais e sintomas da síndrome da lise tumoral e de libertação de citocinas (como por exemplo, taquipneia, taquicardia, hipotensão, edema pulmonar) que podem evoluir para Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS), síndrome de vazamento capilar e/ou disfunção dos órgãos (ver secção 4.8).

- Deve considerar-se a administração profilática de alopurinol, caso se espere hiperuricemia (lise tumoral).
- Os doentes devem receber fluidos intravenosos ao longo do período de 5 dias de administração de clofarabina para reduzir os efeitos da lise tumoral e outros eventos.
- A utilização profilática de esteróides (por exemplo, 100 mg/m<sup>2</sup> de hidrocortisona do dia 1 ao 3) pode ser benéfica na prevenção de sinais ou sintomas de SIRS ou vazamento capilar.

A clofarabina deve ser descontinuada de imediato, caso os doentes revelem sinais ou sintomas precoces de SRIS, síndrome de vazamento capilar ou disfunção substancial dos órgãos, e instituídas as medidas de suporte apropriadas. Além disso, o tratamento com clofarabina deve ser descontinuado se o doente por algum motivo desenvolver hipotensão durante os 5 dias de administração. Pode ser ponderada a reinstituição do tratamento com clofarabina, geralmente numa dose mais baixa, quando os doentes estiverem estabilizados e a função dos órgãos tiver regressado aos valores basais.

A maioria dos doentes que respondem à clofarabina, obtém uma resposta após 1 ou 2 ciclos de tratamento (ver secção 5.1). Por conseguinte, o médico responsável deve avaliar os potenciais benefícios e riscos associados à terapêutica continuada em doentes que não revelem uma melhoria hematológica e/ou clínica, após dois ciclos de tratamento.

Os doentes que apresentem doença cardíaca e os que tomem medicamentos que se sabe que afetam a pressão arterial ou a função cardíaca devem ser monitorizados cuidadosamente, durante o tratamento com clofarabina (ver secções 4.5 e 4.8).

Não existe experiência de estudos clínicos em doentes pediátricos que apresentem insuficiência renal (definida, em estudos clínicos, como creatinina sérica  $\geq 2 \times$  limite superior ao normal para a idade) e a clofarabina é excretada, predominantemente, pelo rim. Dados de farmacocinética da clofarabina indicam que se pode acumular em doentes com redução da depuração da creatinina (ver secção 5.2). Por conseguinte, a clofarabina deve ser utilizada com cuidado em doentes que apresentem uma insuficiência renal ligeira a moderada (ver secção 4.2 para ajustes de dose). O perfil de segurança da Clofarabina não foi estabelecido em doentes que apresentem insuficiência renal grave ou em doentes sob terapêutica renal de substituição (ver secção 4.3). A utilização concomitante de medicamentos, que têm sido associados a toxicidade renal e os que são eliminados pela secreção tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminosidas, organoplatinas, foscarnet, pentamidina, imunossuppressores (ciclosporina, tacrolimus), aciclovir e valganciclovir devem ser evitados particularmente durante os 5 dias do período de administração da clofarabina; deve ser dada preferência aos medicamentos para os quais não existam evidências de nefrotoxicidade (ver secções 4.5 e 4.8).

Observou-se que a frequência e a gravidade das reações adversas, em particular infeção, mielossupressão (neutropenia) e hepatotoxicidade, estão aumentadas quando a clofarabina é utilizada em combinação. Neste sentido, os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados quando a clofarabina é utilizada em regimes combinados.

Os doentes a receber clofarabina podem apresentar vômitos e diarreia; por conseguinte, devem ser aconselhados quanto às medidas adequadas que devem tomar para evitar desidratação. Os doentes devem receber instruções para procurar aconselhamento médico se tiverem sintomas de tonturas, lipotímias ou diminuição da diurese. Deverá ser considerada terapêutica profilática com medicamentos anti-eméticos.

Não existe experiência em doentes que apresentem compromisso hepático (bilirrubina sérica > 1,5 x limite superior do normal mais AST e ALT > 5 x limite superior ao normal) e o fígado é um potencial órgão-alvo para a toxicidade. Por conseguinte, a clofarabina deve ser usada com cuidado em doentes que apresentem um compromisso hepático ligeiro a moderado (ver secções 4.2 e 4.3). O uso concomitante de medicamentos, que tenham estado associados a toxicidade hepática, deve ser evitado sempre que possível (ver secções 4.5 e 4.8). Se um doente apresentar um episódio de toxicidade hematológica de neutropenia de Grau 4 (ANC <0,5 x 10<sup>9</sup>/l) durante ≥4 semanas, no ciclo seguinte a dose deve ser reduzida em 25%.

Qualquer doente com uma toxicidade grave não hematológica (toxicidade de Grau 3 dos CTC do INC dos EUA), numa terceira ocasião, com uma toxicidade grave que não recupere em 14 dias (à exceção de náuseas/vômitos) ou com uma toxicidade não infecciosa e não hematológica incapacitante ou que ponha em risco a vida (toxicidade de Grau 4 dos CTC do INC dos EUA), deve ser retirado do tratamento com clofarabina (ver secção 4.2).

Os doentes que tenham recebido anteriormente um transplante de células estaminais hematopoiéticas (THCE) podem apresentar um maior risco de hepatotoxicidade sugestiva de doença veno-oclusiva (DVO) após tratamento com clofarabina (40 mg/m<sup>2</sup>) quando utilizada em combinação com etoposido (100 mg/m<sup>2</sup>) e ciclofosfamida (440 mg/m<sup>2</sup>). No período pós-comercialização, após o tratamento com clofarabina, reacções adversas hepatotóxicas graves de DVO em doentes pediátricos e adultos têm sido associadas a resultados fatais. Foram notificados casos de hepatite e insuficiência hepática, incluindo resultados fatais, com o tratamento com clofarabina (ver secção 4.8).

A maioria dos doentes receberam regimes de condicionamento que incluíram busulfan, melfalano e / ou a combinação de ciclofosfamida e irradiação corporal total. Foram notificados acontecimentos hepatotóxicos graves num estudo combinado de fase 1/2 em doentes pediátricos com leucemia aguda em recidiva ou refractária.

Atualmente, existem dados limitados sobre a segurança e a eficácia da clofarabina, quando administrada durante mais de 3 ciclos de tratamento.

Cada frasco para injetáveis de Evoltra contém 180 mg de cloreto de sódio. É o equivalente a 3,08 mmol (ou 70,77 mg) de sódio, e deve ser tido em consideração, no caso de doentes com uma dieta com controlo de sódio.

#### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Não foram realizados estudos formais de interação com a clofarabina até à data. No entanto, não se conhecem interações clinicamente significativas com outros medicamentos ou testes laboratoriais.

A clofarabina não é metabolizada, notoriamente, pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP). Por conseguinte, é improvável que interaja com substâncias ativas que inibam ou induzam as enzimas do citocromo P450. Além disso, é improvável que a clofarabina iniba qualquer uma das 5 principais isoformas humanas do CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A4) ou induza 2 destas isoformas (1A2 e 3A4), nas concentrações plasmáticas obtidas após a perfusão intravenosa de 52 mg/m<sup>2</sup>/dia. Como resultado, não é esperado que afete o metabolismo de substâncias ativas, que sejam substratos conhecidos para estas enzimas.

A clofarabina é excretada, predominantemente, pelo rim. Portanto, o uso concomitante de medicamentos, que estejam associados a toxicidade renal e os que são eliminados por secreção

tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminosidas, organoplatinas, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir e valganciclovir devem ser evitados particularmente durante os 5 dias do período de administração da clofarabina (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

O fígado é um potencial órgão-alvo para a toxicidade. Portanto, o uso concomitante de medicamentos, que tenham estado associados a toxicidade hepática, deve ser evitado, sempre que possível (ver secções 4.4 e 4.8).

Os doentes, que tomem medicamentos que se sabe que afetam a pressão arterial ou a função cardíaca, devem ser monitorizados cuidadosamente, durante o tratamento com clofarabina (ver secções 4.4 e 4.8).

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

##### Contraceção masculina e feminina

As mulheres com potencial para engravidar e os homens com uma vida sexual ativa deverão utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento.

##### Gravidez

Não existem dados sobre a utilização da clofarabina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva, incluindo teratogenicidade (ver secção 5.3). A clofarabina poderá provocar graves anomalias congénitas em caso de administração durante a gravidez. Por conseguinte, Evoltra não deverá ser utilizado durante a gravidez, especialmente durante o primeiro trimestre, a menos que tal seja claramente necessário (isto é, apenas se o potencial benefício para a mãe superar o risco para o feto). Se uma doente engravidar durante o tratamento com clofarabina, deve ser informada do possível risco para o feto.

##### Amamentação

Desconhece-se se a clofarabina ou os seus metabolitos são excretados no leite materno humano. A excreção da clofarabina no leite não foi estudada em animais. No entanto, devido ao potencial de reações adversas graves em bebés, o aleitamento deve ser descontinuado antes, durante e após o tratamento com Evoltra (ver secção 4.3).

##### Fertilidade

Foram observadas toxicidades, relacionadas com a dose, nos órgãos reprodutores masculinos dos ratinhos, ratos e cães, e foram observadas toxicidades nos órgãos reprodutores femininos dos ratinhos (ver secção 5.3.) Como se desconhece o efeito do tratamento com clofarabina na fertilidade humana, deve ser elaborado um plano reprodutivo com os doentes, conforme as necessidades.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Não foram estudados os efeitos da clofarabina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. No entanto, os doentes devem ser avisados de que podem ter efeitos indesejáveis, como tonturas, sensação de “cabeça oca” ou desmaios, durante o tratamento, e aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas em tais circunstâncias.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

A informação fornecida baseia-se em dados obtidos em ensaios clínicos, nos quais os 115 doentes (>1 e ≤ 21 anos) com leucemia linfoblástica aguda (LLA) ou leucemia mieloide aguda (LMA) receberam, pelo menos, uma dose de clofarabina na posologia recomendada de 52 mg/m<sup>2</sup>/dia x 5. As reações adversas estão listadas por classe de sistema de órgãos e frequência (muito frequentes (≥1/10); frequentes (≥1/100 a <1/10), pouco frequentes (≥1/1.000 a <1/100); raros (≥1/10.000 a <1/1.000) e muito raros (<1/10.000)) na tabela abaixo. As reações adversas notificadas durante o período pós-comercialização estão também incluídas na tabela abaixo na categoria de frequência "desconhecida" (não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Os doentes que apresentem LLA ou LMA em fase avançada podem ter estados clínicos confusos que dificultem a avaliação da causalidade dos acontecimentos adversos, devido à diversidade de sintomas relacionados com a doença subjacente, a sua progressão e a coadministração de vários medicamentos.

Quase todos os doentes (98%) sofreram pelo menos um acontecimento adverso considerado pelo investigador do estudo como estando relacionado com a clofarabina. Os mais frequentemente notificados foram náuseas (61% dos doentes), vômitos (59%), neutropenia febril (35%), cefaleia (24%), erupção cutânea (21%), diarreia (20%), prurido (20%), pirexia (19%), síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar (15%), fadiga (14%), ansiedade (12%), inflamação da mucosa (11%), e afrontamentos (11%). Sessenta e oito doentes (59%) sofreram pelo menos um acontecimento adverso grave relacionado com clofarabina. Um doente interrompeu o tratamento devido a hiperbilirrubinemia de grau 4 que foi considerada como estando relacionada com a clofarabina, após ter recebido 52 mg de clofarabina/m<sup>2</sup>/dia. Três doentes morreram em consequência de acontecimentos adversos, considerados pelo investigador do estudo como estando relacionados com o tratamento com clofarabina: um devido a insuficiência respiratória, lesões hepatocelulares e síndrome de permeabilidade capilar; um doente devido a sépsis por enterococcus resistentes à vancomicina e falência de vários órgãos; e um doente devido a choque séptico e falência de vários órgãos.

<b>Reações adversas, consideradas como estando relacionadas com a clofarabina, notificadas com frequências de <math>\geq 1/1000</math> (isto é, em <math>&gt; 1/115</math> doentes), nos ensaios clínicos e pós-comercialização</b>	
Infeções e infestações	<i>Frequentes:</i> Choque séptico*, sépsis, bacteriemia, pneumonia, herpes zóster, herpes simplex, candidíase oral <i>Frequência desconhecida:</i> Colite <i>C. difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas e não especificadas (incl. quistos e polipos)	<i>Frequentes:</i> Síndrome de lise tumoral*
Doenças do sangue e do sistema linfático	<i>Muito frequentes:</i> Neutropenia febril <i>Frequentes:</i> Neutropenia
Doenças do sistema imunitário	<i>Frequentes:</i> Hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	<i>Frequentes:</i> Anorexia, falta de apetite, desidratação <i>Frequência desconhecida:</i> hiponatremia
Perturbações do foro psiquiátrico	<i>Muito frequentes:</i> Ansiedade <i>Frequentes:</i> Agitação, inquietação, alteração do estado mental
Doenças do sistema nervoso	<i>Muito frequentes:</i> Cefaleia <i>Frequentes:</i> Sonolência, neuropatia periférica, parestesia, tonturas, tremor
Afeções do ouvido e do labirinto	<i>Frequentes:</i> Hipoacusia
Cardiopatias	<i>Frequentes:</i> Derrame pericárdico*, taquicardia*
Vasculopatias	<i>Muito frequentes:</i> Afrontamentos* <i>Frequentes:</i> Hipotensão*, síndrome de vazamento capilar, hematoma
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	<i>Frequentes:</i> Insuficiência respiratória, epistaxis, dispneia, taquipnéia, tosse
Doenças gastrointestinais	<i>Muito frequentes:</i> Vômitos, náuseas, diarreia <i>Frequentes:</i> Hemorragia bucal, hemorragia gengival, hematemesa, dor abdominal, estomatite, dor na parte superior do abdómen, proctalgia, ulceração bucal <i>Frequência desconhecida:</i> Pancreatite, elevação da amilase e lipase séricas, enterocolite, colite neutropénica, tífite
Afeções hepatobiliares	<i>Frequentes:</i> Hiperbilirrubinemia, icterícia, doença veno-oclusiva, elevações na alanina (ALT)* e na aspartato (AST)* aminotransferases, insuficiência hepática <i>Pouco frequentes:</i> hepatite
Perturbações gerais e alterações no local de administração	<i>Muito frequentes:</i> Fadiga, pirexia, inflamação da mucosa, <i>Frequentes:</i> Falência de vários órgãos, síndrome de resposta inflamatória sistémica*, dor, arrepios, irritabilidade, edema, edema periférico, sentir calor, não se sentir bem
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Muito frequentes:</i> Síndrome da eritrodisestesia palmar-plantar, prurido <i>Frequentes:</i> Erupção cutânea maculo-papular, petéquias, eritema, erupção cutânea com prurido, exfoliação cutânea, erupção cutânea generalizada, alopecia, hiperpigmentação da pele, eritema generalizado, erupção cutânea eritematosa, pele seca, hiperhidrose <i>Frequência desconhecida:</i> Síndrome de Stevens Johnson (SSI), necrólise epidérmica tóxica (NET)
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	<i>Frequentes:</i> Dor na extremidade, mialgia, dor nos ossos, dor na parede torácica, artralgia, dor no pescoço e nas costas

Doenças renais e urinárias	<i>Frequentes: Hematúria*</i>
Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequentes: Perda de peso</i>
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<i>Frequentes: Contusão</i>

\* = ver abaixo

\*\*Todas as reações adversas que ocorreram pelo menos duas vezes (ou seja, 2 ou mais acontecimentos (1,7%)) estão incluídas nesta tabela

Doenças do sangue e do sistema linfático: as anomalias laboratoriais hematológicas mais frequentes observadas em doentes tratados com clofarabina foram 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). A maioria destes acontecimentos foi de grau  $\geq 3$ .

Durante a utilização pós-comercialização foram comunicados casos de citopenias prolongadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia e leucopenia) e de insuficiência da medula óssea. Foram igualmente observados acontecimentos hemorrágicos associados à trombocitopenia. Foi notificada hemorragia, incluindo hemorragia cerebral, gastrointestinal e pulmonar, e pode estar associada com um desfecho fatal (ver secção 4.4).

Vasculopatias: sessenta e quatro doentes em 115 (55,7%) apresentaram, pelo menos, um caso de vasculopatia. Vinte e três doentes em 115 tiveram um caso de vasculopatia considerado como estando relacionado com a clofarabina; sendo que o acontecimento mais frequentemente registado foi afrontamento (13 casos; sem gravidade) e hipotensão (5 casos; todos eles considerados graves; ver secção 4.4). No entanto, a maioria destes casos de hipotensão foi notificada em doentes que tinham infeções graves como fatores de confundimento.

Cardiopatias: cinquenta por cento dos doentes tiveram, pelo menos, um caso de cardiopatia. Onze casos em 115 doentes foram considerados como estando relacionados com a clofarabina; nenhum deles foi grave e a perturbação cardíaca registada mais frequentemente foi a taquicardia (35%) (ver secção 4.4); 6,1% (7/115) da taquicardia dos doentes foi considerada como estando relacionada com a clofarabina. A maioria dos acontecimentos adversos cardíacos foi notificada nos 2 primeiros ciclos.

Derrame pericárdico e pericardite foram notificados como acontecimento adverso em 9% (10/115) dos doentes. Três destes acontecimentos foram subsequentemente avaliados como estando relacionados com a clofarabina: derrame pericárdico (2 casos; 1 dos quais foi grave) e pericardite (1 caso; sem gravidade). Na maioria dos doentes (8/10), o derrame pericárdico e a pericardite foram considerados assintomáticos e de pouca ou nenhuma importância clínica na avaliação ecocardiográfica. No entanto, o derrame pericárdico foi clinicamente significativo em dois doentes com algum compromisso hemodinâmico associado.

Infeções e infestações: quarenta e oito por cento dos doentes já tinham uma ou mais infeções, antes do tratamento com clofarabina. Um total de 83% dos doentes teve pelo menos uma infeção depois do tratamento com clofarabina, incluindo infeções fúngicas, virais e bacterianas (ver secção 4.4). Vinte e um acontecimentos (18,3%) foram considerados relacionados com a clofarabina, dos quais, infeção relacionada com o cateter (1 caso), sépsis (2 casos) e choque séptico (2 casos); 1 doente morreu (ver acima), foram considerados graves.

Durante a utilização pós-comercialização foram comunicados casos de infeções bacterianas, fúngicas e virais, podendo alguns ser fatais. Estas infeções podem levar a choque séptico, insuficiência respiratória, insuficiência renal e/ou falência de vários órgãos.

Doença renal e urinária: quarenta e um doentes em 115 (35,7%) tiveram, pelo menos, um caso de doença renal e urinária. A toxicidade renal mais prevalente em doentes pediátricos foi a creatinina elevada. A creatinina elevada de grau 3 ou 4 ocorreu em 8% dos doentes. Medicamentos nefrotóxicos, líse tumoral e líse tumoral com hiperuricemia podem contribuir para a toxicidade renal (ver secções

4.3 e 4.4). Foi observada hematúria em 13% do total de doentes. Quatro acontecimentos adversos renais em 115 doentes foram considerados relacionados com a clofarabina; nenhum deles foi grave; hematúria (3 casos) e insuficiência renal aguda (1 caso) (ver secções 4.3 e 4.4).

Afeções hepatobiliares: o fígado é um potencial órgão-alvo para a toxicidade da clofarabina, e 25,2% dos doentes tiveram, pelo menos, um caso de afeção hepatobiliar (ver secções 4.3 e 4.4). Seis casos foram considerados como relacionados com a clofarabina, dos quais, colecistite aguda (1 caso), colelitíase (1 caso), lesão hepatocelular (1 caso; doente morreu (ver acima)) e hiperbilirrubinemia (1 caso; o doente interrompeu a terapêutica (ver acima)) foram considerados graves. Foram notificados dois casos pediátricos (1,7%) de doença veno-oclusiva (DVO) considerados como estando relacionados com o medicamento do estudo.

Alguns casos de DVO comunicados durante a utilização pós-comercialização em doentes adultos e pediátricos foram associados a um resultado fatal (ver secção 4.4).

Além disso, 50/113 doentes tratados com clofarabina tiveram uma classificação, pelo menos grave (pelo menos, grau 3 dos CTC do INC dos EUA), uma elevação de ALT, 36/100 casos de AST elevada e 15/114 elevações do nível da bilirrubina. A maioria das elevações de ALT e de AST ocorreram nos 10 dias a seguir à administração da clofarabina e regressaram a  $\leq$  do 2º nível no espaço de 15 dias. Nos casos em que estão disponíveis dados de acompanhamento, a maioria das elevações de bilirrubina regressou a  $\leq$  de grau 2 no espaço de 10 dias.

Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica (SRIS) ou síndrome de vazamento capilar: SRIS, síndrome de vazamento capilar (sinais e sintomas de libertação de citocinas, por exemplo, taquipneia, taquicardia, hipotensão, edema pulmonar) foram notificados como acontecimento adverso em 5% (6/115) dos doentes pediátricos (5 LLA, 1 LMA) (ver secção 4.4). Foram notificados treze casos de síndrome de lise tumoral, síndrome de vazamento capilar ou SIRS; SIRS (2 casos; ambos considerados graves), síndrome de vazamento capilar (4 casos; 3 dos quais foram considerados graves e relacionados) e a síndrome de lise tumoral (7 casos; 6 dos quais foram considerados relacionados e 3 dos quais foram graves).

Alguns casos de síndrome de vazamento capilar comunicados durante a utilização pós-comercialização foram associados a um resultado fatal (ver secção 4.4).

#### Doenças gastrointestinais:

Durante o tratamento com clofarabina foram comunicadas ocorrências de enterocolite, incluindo colite neutropénica, tiplite e colite por *C. difficile*. A enterocolite pode levar complicações tais como necrose, perfuração ou sépsis e pode estar associada a um resultado fatal (ver secção 4.4).

#### Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:

Foram comunicados casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e de necrólise epidérmica tóxica (NET), incluindo casos fatais, em doentes a receber ou recentemente tratados com clofarabina. Foram igualmente comunicadas outras alterações exfoliativas.

#### Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento.

Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

Não foram observados casos de sobredosagem. No entanto, é esperado que os possíveis sintomas de sobredosagem incluam náuseas, vômitos, diarreia e uma supressão grave da medula óssea. Até à data, a dose diária mais elevada, administrada a seres humanos, é 70 mg/m<sup>2</sup>, durante 5 dias consecutivos (2 doentes pediátricos com leucemia linfoblástica aguda). As toxicidades observadas nestes doentes incluíram vômitos, hiperbilirrubinemia, níveis elevados de transaminases e erupção cutânea maculopapular.

Não existe um antídoto terapêutico específico. É recomendada a descontinuação imediata da terapêutica, a observação cuidadosa e a iniciação de medidas de apoio apropriadas.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, Código ATC: L01BB06

Mecanismo de ação: A clofarabina é um antimetabolito nucleosídeo de purina. Pensa-se que a sua atividade antitumorigênica se deve a 3 mecanismos:

- Inibição da polimerase  $\alpha$  do ADN, resultando no fim da extensão da cadeia de ADN e/ou da síntese/reparação do ADN.
- Inibição da reductase do ribonucleotídeo com a redução das concentrações de trifosfato de desoxinucleotídeo celular (dNTP).
- Ruptura da integridade da membrana mitocondrial com a libertação do citocromo C e outros fatores pró-apoptóticos, levando à morte programada das células, mesmo em linfócitos indivisíveis.

Primeiro, a clofarabina tem de difundir-se ou ser transportada para as células-alvo, onde é sequencialmente fosforilada em monofosfato e bifosfato por quinases intracelulares e, depois, finalmente, no conjugado ativo: 5'-trifosfato de clofarabina. A clofarabina tem uma elevada afinidade com uma das enzimas ativadoras da fosforilase – a quinase da desoxicidina – que excede a do substrato natural: a desoxicidina.

Além disso, a clofarabina possui uma maior resistência à degradação celular pela adenosina deaminase e uma suscetibilidade à segmentação fosforolítica mais reduzida do que outras substâncias ativas do seu grupo, embora a afinidade do trifosfato de clofarabina à polimerase  $\alpha$  do ADN e à reductase do ribonucleotídeo seja similar ou superior à do trifosfato de desoxiadenosina.

Efeitos farmacodinâmicos: Estudos *in vitro* demonstraram que a clofarabina inibe o crescimento das células e é citotóxica para uma diversidade de linhagens celulares tumorais sólidas e hematológicas rapidamente proliferadoras. Também é ativa contra linfócitos quiescentes e macrófagos. Além disso, a clofarabina retardou o crescimento do tumor e, em certos casos, causou a regressão do tumor numa diversidade de xenotransplantes tumorais humanos e da família *Muridae* (ratos e ratinhos), implantados em ratinhos.

Eficácia e segurança clínicas:

Eficácia clínica: Para permitir a avaliação sistemática das respostas observadas nos doentes, um Painel Independente de Revisão da Resposta (PIRR), conhecedor do tratamento, determinou os seguintes níveis de resposta, com base nas definições produzidas pelo Grupo de Oncologia Infantil:

RC = Remissão Completa	Os doentes que satisfazem cada um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Sem evidência de blastos circulantes ou doença extramedular</li> <li>• Uma medula óssea M1 (<math>\leq 5\%</math> de blastos)</li> <li>• Recuperação das contagens periféricas (plaquetas <math>\geq 100 \times 10^9/l</math> e contagem absoluta de neutrófilos <math>\geq 1,0 \times 10^9/l</math>)</li> </ul>
RCp = Remissão Completa na Ausência da Recuperação Total de Plaquetas	• Os doentes que satisfazem todos os critérios para uma RC, exceto a recuperação da contagem das plaquetas para $> 100 \times 10^9/l$
RP = Remissão Parcial	Os doentes que satisfazem cada um dos seguintes critérios: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Desaparecimento completo dos blastos circulantes</li> <li>• Uma medula óssea M2 (<math>\geq 5\%</math> e <math>\leq 25\%</math> de blastos) e o aparecimento de células progenitoras normais)</li> <li>• Uma medula M1 que não qualificou para uma RC ou RCp</li> </ul>
Taxa de Remissão Total (RT)	• (Número de doentes que apresentem uma RC + Número de doentes que apresentem uma RCp) $\div$ Número de doentes qualificados que receberam clofarabina

A segurança e a eficácia da clofarabina foi avaliada num estudo de fase I, aberto, não-comparativo com escalonamento de dose, realizado em 25 doentes pediátricos, com leucemia recorrente ou refractária (17 LLA, 8 LMA), nos quais falhara a terapêutica padrão ou não podiam ser sujeitos a outra terapêutica. A dose começou com 11,25 com escalonamento para 15, 30, 40, 52 e 70 mg/m<sup>2</sup>/dia, por perfusão intravenosa, durante 5 dias, de 2 em 2 a 6 em 6 semanas, dependendo da toxicidade e da resposta. Nove de 17 doentes com LLA foram tratados com 52 mg/m<sup>2</sup>/dia de clofarabina. Dos 17 doentes com LLA, 2 atingiram uma remissão completa (12%, RC) e 2 uma remissão parcial (12%, RP), em doses variadas. Neste estudo, as toxicidades limitativas da dose foram hiperbilirrubinemia, níveis elevados das transaminases e erupção cutânea maculo-papular observada com 70 mg/m<sup>2</sup>/dia (2 doentes que apresentavam LLA; ver secção 4.9).

Foi realizado um estudo de fase II, multicêntrico, aberto, não-comparativo da clofarabina para determinar a taxa de remissão total (RT), em doentes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) recorrente ou refractária, definida pela classificação Francesa-Americana-Britânica, que tivessem sido sujeitos a um pré-tratamento forte ( $\leq 21$  anos, no diagnóstico inicial). A dose máxima tolerada, identificada no estudo de fase I acima descrito, de 52 mg de clofarabina/m<sup>2</sup>/dia foi administrada por perfusão intravenosa, durante 5 dias consecutivos, de 2 em 2 a 6 em 6 semanas. A seguinte tabela resume os principais resultados da eficácia neste estudo.

Os doentes com LLA não poderiam estar qualificados para uma terapêutica com um potencial curativo mais elevado e tinham de estar na segunda ou subsequente recidiva e/ou ser refratários, isto é, não terem conseguido atingir a remissão após pelo menos dois regimes anteriores. Antes de participarem no estudo, 58 dos 61 doentes (95%) tinham recebido 2 a 4 regimes diferentes de indução e 18/61 (30%) destes doentes tinham sido submetidos a, pelo menos, um transplante hematológico de células estaminais (THCE.). A idade média dos doentes tratados (37 do sexo masculino, 24 do sexo feminino) era de 12 anos.

A administração de clofarabina resultou numa redução dramática e rápida das células periféricas de leucemia, em 31 dos 33 doentes (94%) que tinham uma contagem de blastos absoluta mensurável na linha de base. Os 12 doentes que obtiveram uma remissão total (RC + RCp) tiveram um período de sobrevivência mediana de 69,5 (semanas, a partir da última data de recolha de dados. Foram observadas respostas em diferentes imunofenotipos de LLA, incluindo pré-célula B e célula T. Apesar da taxa de transplante não ter sido um objetivo do estudo, 10/61 doentes (16%) receberam um THCE,

após o tratamento com clofarabina (3 após uma RC, 2 após uma RCp, 3 após uma RP, 1 doente que foi considerado falência de tratamento pelo PIRR e 1 que foi considerado "não avaliável" pelo PIRR). A duração das respostas apresenta fatores de confundimento, em doentes sujeitos a um THCE.

<b>Resultados de eficácia do estudo crucial, em doentes (≤ 21 anos de idade, no diagnóstico inicial) com LLA recorrente ou refractária, após dois regimes anteriores, pelo menos</b>				
<b>Categoria da resposta</b>	<b>Doentes ITT* (n = 61)</b>	<b>Duração mediana da remissão (semanas) (95% CI)</b>	<b>Tempo mediano para a progressão (semanas)** (95% CI)</b>	<b>Sobrevivência mediana total (semanas) (95% CI)</b>
Remissão total (RC + RCp)	12 (20%)	32,0 (9,7 a 47,9)	38,2 (15,4 a 56,1)	69,5 (58,6 a -)
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 a -)	56,1 (13,7 a -)	72,4 (66,6 a -)
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 a 38,3)	37,0 (9,1 a 42)	53,7 (9,1 a -)
RP	6 (10%)	11,0 (5,0 a -)	14,4 (7,0 a -)	33,0 (18,1 a -)
RC + RCp + RP	18 (30%)	21,5 (7,6 a 47,9)	28,7 (13,7 a 56,1)	66,6 (42,0 a -)
Fracasso do tratamento	33 (54%)	N/A	4,0 (3,4 a 5,1)	7,6 (6,7 a 12,6)
Não avaliável	10 (16%)	N/A		
Todos os doentes	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 a 6,1)	12,9 (7,9 a 18,1)

\*ITT = intenção de tratar.  
 \*\* Doentes vivos e em remissão, na altura do último acompanhamento, não foram considerados (censurados) na análise desse momento.

<b>Duração individual da remissão e dados de sobrevivência para doentes que atingiram RC ou RCp</b>			
<b>Melhor resposta</b>	<b>Tempo até à RT (semanas)</b>	<b>Duração da remissão (semanas)</b>	<b>Sobrevivência total (semanas)</b>
<b>Doentes que não receberam um transplante</b>			
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
<b>Doentes que receberam um transplante enquanto em remissão contínua*</b>			
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+
<b>Doentes que receberam um transplante após terapêutica alternativa ou recidiva*</b>			
RCp	4,0	35,4	113,3+**
RC	4,0	9,7	89,4***

\* Duração de remissão verificada na altura do transplante  
 \*\* Doente recebeu um transplante após terapêutica alternativa  
 \*\*\* Doente recebeu um transplante após recidiva

Este medicamento foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade da doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação que possa vir a ser disponibilizada sobre o medicamento e este RCM será atualizado se necessário.

## 5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética da clofarabina foi estudada em 40 doentes, com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos, com leucemia linfoblástica aguda (LLA) ou leucemia mieloide aguda (LMA) recorrente ou refractária. Os doentes participaram num único estudo de segurança e eficácia de fase I (n = 12) ou dois de fase II (n=14 / n=14) e receberam doses múltiplas de clofarabina por perfusão intravenosa (ver secção 5.1).

<b>A farmacocinética em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos, com LLA ou LMA recorrente ou refractária, após a administração de doses múltiplas de clofarabina por perfusão intravenosa</b>		
<b>Parâmetros</b>	<b>Estimativas baseadas numa análise não-compartimental (n = 14 / n = 14)</b>	<b>Estimativas baseadas noutra análise</b>
<b><i>Distribuição</i></b>		
Volume de distribuição ( <i>steady-state</i> )	172 l/m <sup>2</sup>	
Ligação às proteínas plasmáticas		47,1%
Albumina sérica		27,0%
<b><i>Eliminação:</i></b>		
Semivida $\beta$ da clofarabina	5,2 horas	
Semivida do trifosfato de clofarabina		> 24 horas
Depuração sistémica	28,8 l/h/m <sup>2</sup>	
Depuração renal	10,8 l/h/m <sup>2</sup>	
Dose excretada na urina	57%	

Uma análise multivariada demonstrou que a farmacocinética da clofarabina era dependente do peso, e apesar da contagem de leucócitos (CL) ter sido identificada como tendo um impacto na farmacocinética da clofarabina, isto não parece suficiente para individualizar o regime de dosagem para cada doente, com base na CL. A perfusão intravenosa de 52 mg de clofarabina/m<sup>2</sup> produziu uma exposição equivalente numa vasta diversidade de pesos. No entanto, a  $C_{max}$  é, inversamente, proporcional ao peso do doente e, por conseguinte, as crianças pequenas podem ter uma  $C_{max}$  mais elevada no final da perfusão do que uma criança normal com 40 kg que receba a mesma dose de clofarabina por m<sup>2</sup>. Portanto, devem ser considerados períodos de perfusão mais prolongados para crianças que pesem < 20 kg (ver secção 4.2).

A clofarabina é eliminada por uma combinação de excreção renal e não renal. Passadas 24 horas, cerca de 60% da dose é excretada inalterada na urina. As taxas de depuração da clofarabina parecem ser muito mais elevadas do que as taxas de filtração glomerular, sugerindo a filtração e a secreção tubular como mecanismos de eliminação pelo rim. No entanto, como a clofarabina não é metabolizada, de forma detetável, pelo sistema enzimático do citocromo P450 (CYP), ainda não se conhecem as vias de eliminação não renal.

Não foi observada qualquer diferença aparente na farmacocinética, entre os doentes que apresentem LLA ou LMA, ou entre o sexo masculino e o feminino.

Nesta população, não foi estabelecida qualquer relação entre a exposição à clofarabina, ou ao trifosfato de clofarabina, e a eficácia, ou a toxicidade.

## Populações especiais

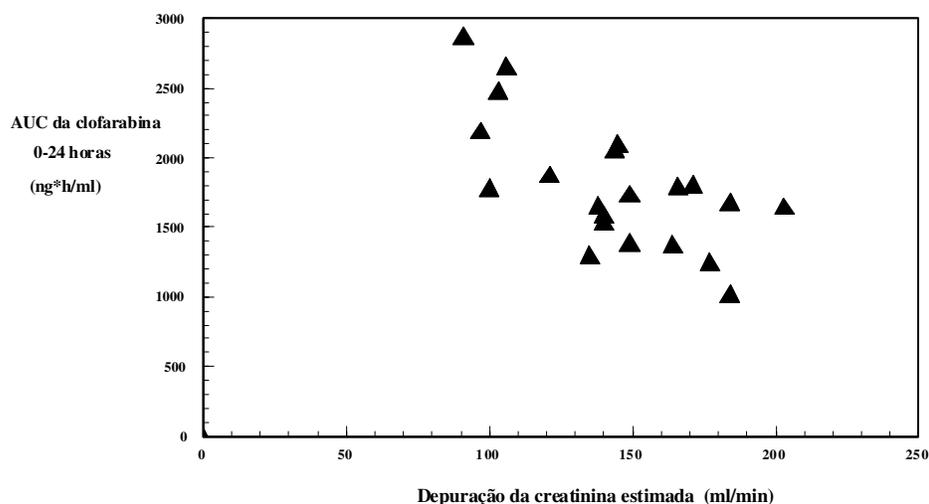
*Adultos (> 21 e < 65 anos):* Atualmente, os dados são insuficientes para estabelecer a segurança e a eficácia da clofarabina em doentes adultos. No entanto, as farmacocinéticas da clofarabina em adultos com LMA recorrente ou refractária, após a administração de uma dose única de 40 mg de clofarabina/m<sup>2</sup>, por perfusão intravenosa durante uma hora, foram comparáveis às acima descritas e registadas em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos, com LLA ou LMA recorrente ou refractária, após a administração de uma dose de 52 mg de clofarabina/m<sup>2</sup>, por perfusão intravenosa durante 2 horas, durante 5 dias consecutivos.

*Doentes idosos (≥ 65 anos):* Atualmente, os dados são insuficientes para estabelecer a segurança e a eficácia da clofarabina em doentes com idade igual ou superior a 65 anos.

*Doentes que apresentem insuficiência renal:* Até à data, não há dados suficientes sobre a farmacocinética da clofarabina, em doentes pediátricos que apresentem uma redução da depuração da creatinina. No entanto, estes dados limitados indicam que a clofarabina se pode acumular nestes doentes (ver figura seguinte).

Os dados de farmacocinética populacional de doentes adultos e pediátricos sugerem que os doentes que apresentem compromisso renal moderado estável (depuração da creatinina 30 - <60 ml/min.), ao receberem uma dose reduzida em 50%, conseguem uma exposição à clofarabina semelhante aos doentes com função renal normal que recebam a dose padronizada.

**AUC<sub>0-24 horas</sub> da clofarabina pela depuração da creatinina estimada para a linha de base, em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos, com LLA ou LMA recorrente ou refractária (n = 11 / n = 12), após administração de doses múltiplas de clofarabina por perfusão intravenosa (depuração da creatinina estimada, segundo a fórmula de Schwartz)**



*Doentes com compromisso hepático:* Não existe experiência em doentes com compromisso hepático (bilirrubina sérica > 1,5 x limite superior do normal mais AST e ALT > 5 x limite superior ao normal) e o fígado é um potencial órgão-alvo para a toxicidade (ver secções 4.3 e 4.4).

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os estudos toxicológicos da clofarabina, realizados em ratinhos, ratos e cães, demonstraram que os tecidos de proliferação rápida eram os principais órgãos-alvo da toxicidade.

Foram observados efeitos cardíacos nos ratos, consistentes com uma cardiomiopatia, e contribuíram para os sinais de insuficiência cardíaca, após ciclos repetidos de tratamento. A incidência destas toxicidades dependeu da dose de clofarabina administrada e da duração do tratamento. Estas foram registadas a níveis de exposição ( $C_{max}$ ) aproximadamente 7 a 13 vezes (após 3 ou mais ciclos de administração) ou 16 a 35 vezes (após um ou mais ciclos de administração) superiores às exposições clínicas. Os efeitos mínimos observados com doses mais baixas sugerem que há um limite para a toxicidade cardíaca e que a farmacocinética plasmática não-linear, nos ratos, pode ter influência nos efeitos observados. Desconhece-se o risco potencial para os humanos.

Foi registada uma glomerulonefropatia em ratos, com níveis de exposição 3 a 5 vezes superiores à AUC clínica, após 6 ciclos de administração de clofarabina. Caracterizou-se pelo pequeno espessamento da membrana basal glomerular apenas com lesões tubulares ligeiras, e não estava associada a alterações bioquímicas.

Foram observados efeitos hepáticos nos ratos, após a administração crónica da clofarabina. Estes representam, provavelmente, a sobreposição de alterações degenerativas e regenerativas, como resultado dos ciclos de tratamento, e não estiveram associados a alterações bioquímicas. Foram observadas evidências histológicas dos efeitos hepáticos nos cães, após a administração aguda de doses elevadas, mas isso também não foi acompanhado por alterações bioquímicas.

Foram observadas toxicidades, relacionadas com a dose, nos órgãos reprodutores masculinos dos ratos, ratinhos e cães. Estes efeitos incluíram a degeneração bilateral do epitélio seminífero com retenção de espermatídes e atrofia das células intersticiais nos ratos, a níveis de exposição exagerados ( $150 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ ), degeneração celular do epidídimo e degeneração do epitélio seminífero nos cães, com níveis de exposição clinicamente relevantes ( $> 7,5 \text{ mg de clofarabina/m}^2/\text{dia}$ ).

Foram observadas atrofia ovárica retardada ou degeneração e apoptose da mucosa uterina em ratinhos fêmea, com a utilização de uma dose de  $225 \text{ mg de clofarabina/m}^2/\text{dia}$ .

A clofarabina foi teratogénica em ratos e coelhos. Foram notificados um aumento na perda pós-implantação, uma diminuição do peso corporal dos fetos e uma redução no tamanho das ninhadas, juntamente com aumento no número de malformações (externo saliente, tecido mole) e alterações a nível do esqueleto (incluindo uma ossificação retardada) nos ratos, que receberam doses que produziram, aproximadamente, uma exposição 2 ou 3 vezes superior à exposição clínica ( $54 \text{ mg de clofarabina/m}^2/\text{dia}$ ), e nos coelhos, que receberam  $12 \text{ mg de clofarabina/m}^2/\text{dia}$ . (Não há dados de exposição nos coelhos). O limite para a toxicidade, que afeta o desenvolvimento, foi considerado  $6 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ , nos ratos, e  $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ , nos coelhos. O nível de efeito não-observável de toxicidade materna, nos ratos, foi  $18 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$  e, nos coelhos, foi mais do que  $12 \text{ mg/m}^2/\text{dia}$ . Não foram realizados estudos de fertilidade.

Os estudos de genotoxicidade demonstraram que a clofarabina não foi mutagénica, no ensaio de mutação inversa bacteriana, mas induziu efeitos clastogénicos no ensaio de aberração cromossómica não-ativada nas células do Ovário do Hamster Chinês (OHC) e no ensaio micronuclear *in vivo* nos ratos.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade.

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Cloreto de sódio

Água para preparações injetáveis

## 6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

## 6.3 Prazo de validade

3 anos

O concentrado diluído permanece, química e fisicamente, estável 3 dias, a 2°C a 8 °C e à temperatura ambiente. De um ponto de vista microbiológico, deve ser utilizado de imediato. Se não for usado de imediato, os períodos de conservação e condições, antes da utilização, são da responsabilidade do utilizador e não devem, normalmente, exceder as 24 horas, a 2°C a 8 °C, a não ser que a diluição tenha ocorrido sob condições assépticas controladas e validadas.

## 6.4 Precauções especiais de conservação

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após diluição, ver secção 6.3.

## 6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I com rolha de borracha de bromobutil, cápsula de fecho “flip-off” em polipropileno e selo exterior em alumínio. Os frascos para injetáveis contêm 20 ml de concentrado para solução para perfusão e estão acondicionados numa caixa. Cada caixa contém 1, 3, 4, 10 ou 20 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## 6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Evoltra 1 mg/ml de concentrado para solução para perfusão deve ser diluído antes da administração. Deve ser filtrado através de uma seringa estéril com filtro de 0,2 micrómetros e, depois, diluído com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) para perfusão intravenosa para produzir um volume total, em concordância com os exemplos abaixo apresentados. No entanto, o volume de diluição final pode variar dependendo do estado clínico do doente e do parecer clínico. (Se não for possível usar uma seringa com filtro de 0,2 micrómetros, o concentrado deve ser pré-filtrado com um filtro de 5 micrómetros, diluído e, depois, administrado através de um filtro incorporado de 0,22 micrómetros).

<b>Plano de diluição sugerido, com base na dose recomendada de 52 mg de clofarabina/m<sup>2</sup>/dia</b>		
<b>Área da superfície corporal (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Concentrado (ml)*</b>	<b>Volume total diluído</b>
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 a 2,40	75,4 a 124,8	150 ml
2,41 a 2,50	125,3 a 130,0	200 ml

\*Cada ml de concentrado contém 1 mg de clofarabina. Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 20 mg de clofarabina. Portanto, para os doentes com uma área de superfície corporal de ≤ 0,38 m<sup>2</sup>, o conteúdo parcial de um único frasco para injetáveis será necessário para produzir a dose diária recomendada de clofarabina. No entanto, para os doentes com uma área de superfície corporal de > 0,38 m<sup>2</sup>, os conteúdos de 1 a 7 frascos para injetáveis serão necessários para produzir a dose diária recomendada de clofarabina.

O concentrado diluído deve ser uma solução transparente e incolor. Deve ser inspecionado visualmente para ver se há partículas ou descoloração antes da administração.

O Evoltra é para utilização única. Qualquer produto não utilizado deve ser eliminado.

Devem ser respeitados os procedimentos para o manuseamento adequado de agentes antineoplásicos. Os medicamentos citotóxicos devem ser manuseados com cuidado.

Recomenda-se o uso de luvas descartáveis e vestuário de proteção, aquando do manuseamento de Evoltra. Se o produto entrar em contacto com os olhos, pele ou membranas mucosas, lave imediatamente com água em abundância.

Evoltra não deve ser manuseado por mulheres grávidas.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD Naarden  
Países Baixos  
Tel: +31 (0) 35 699 12 00  
Fax: +31 (0) 35 694 32 14

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/334/001 3 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/002 4 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/003 10 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/004 20 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/005 1 frasco para injetáveis

## **9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 29 de maio de 2006  
Data da mais recente renovação: 24 de março de 2011

## **10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

### Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pharmachemie B.V (PCH)  
Swensweg 5  
Haarlem  
Países Baixos

Genzyme Ltd.  
37 Hollands Road  
Haverhill, Suffolk  
CB9 8PU  
Reino Unido

O folheto informativo que acompanha o medicamento deve mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: resumo das características do medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

- **Relatórios Periódicos de Segurança**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos.
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

**E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-COMERCIALIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO EM CIRCUNSTÂNCIAS EXCECIONAIS**

Sendo esta uma aprovação em circunstâncias excepcionais e de acordo com o nº8 do artigo 14º do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá concretizar dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
O Titular da AIM comprometeu-se a elaborar um sistema de registo voluntário de acontecimentos adversos de acordo com o descrito no plano de gestão de risco. O objetivo do registo é recolher, dos profissionais de saúde que prescrevem o fármaco e participam voluntariamente, todas as informações relevantes sobre as características dos doentes e da doença, e sobre o tratamento (incluindo a medicação concomitante) para todos os doentes registados, juntamente com informações sobre quaisquer acontecimentos graves (especialmente, inesperados), que surjam com o tratamento e que possam estar relacionados com o fármaco, qualquer acontecimento renal, hepático ou cardíaco emergente de grau 3 ou superior segundo os CTC, todas as mortes possivelmente relacionadas com o fármaco, todos os casos de suspeita da síndrome de lise tumoral, síndrome de resposta inflamatória sistémica (SRIS) e síndrome de vazamento capilar, todos os casos de interação medicamentosa suspeita, todos os acontecimentos de grau 3 ou superior, possivelmente relacionados com o fármaco que ocorram após 3 ou mais ciclos de tratamento e quaisquer casos suspeitos de doença veno-oclusiva (DVO) em doentes sujeitos a tratamento com clofarabina.	A atualização do estado de recrutamento deve ser submetida semestralmente. As análises do registo devem ser submetidas anualmente

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Evoltra 1 mg/ml de concentrado para solução para perfusão  
Clofarabina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 20 mg de clofarabina,

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Excipientes: Cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Concentrado para solução para perfusão  
20 mg/20 ml

1 x frasco para injetáveis  
3 x frascos para injetáveis  
4 x frascos para injetáveis  
10 x frascos para injetáveis  
20 x frascos para injetáveis

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Via intravenosa.

Diluir antes de usar.  
Para uso único.

Consultar o folheto informativo antes de utilizar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

Citotóxico.

**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Não congelar.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

Os produtos não utilizados ou os resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Genzyme Europe B.V.  
Gooimeer 10  
1411DD Naarden  
Países Baixos

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/06/334/001 3 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/002 4 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/003 10 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/004 20 frascos para injetáveis  
EU/1/06/334/005 1 frasco para injetáveis

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Evoltra 1 mg/ml de concentrado para solução para perfusão  
Clofarabina  
Via intravenosa

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo

**3. PRAZO DE VALIDADE**

EXP:

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote:

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

20 mg/20 ml

**6. OUTRAS**

Genzyme Europe B.V.

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o utilizador

### Evoltra 1 mg/ml de concentrado para solução para perfusão

Clofarabina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia atentamente este folheto antes de utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é Evoltra e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Evoltra
3. Como utilizar Evoltra
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Evoltra
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é Evoltra e para que é utilizado**

Evoltra é usado para tratar crianças, adolescentes e jovens adultos até aos 21 anos com leucemia linfoblástica aguda (LLA), quando os tratamentos anteriores não resultaram ou deixaram de resultar. A leucemia linfoblástica aguda é causada por um crescimento anormal de certos tipos de células sanguíneas, os glóbulos brancos (leucócitos). A clofarabina pertence a uma família de medicamentos denominados citotóxicos. A sua ação consiste em impedir o crescimento desses leucócitos anormais e, por fim, eliminá-los. Resulta melhor contra células que se multipliquem rapidamente, como as células cancerígenas.

#### **2. O que precisa de saber antes de utilizar Evoltra**

##### **Não utilize Evoltra:**

- **se tem alergia** (hipersensibilidade) à clofarabina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6),
- **se estiver a amamentar** (por favor, leia a secção “Gravidez e aleitamento”, abaixo apresentada),
- **se tem problemas graves de rins ou fígado.**

**Informe o seu médico, se alguma destas condições se aplicar a si.** Se for o pai de uma criança que esteja a ser tratada com Evoltra, **informe o médico, se alguma destas condições se aplicar ao seu filho.**

## Advertências e precauções

**Informe o seu médico, se alguma destas condições se aplicar a si.** Evoltra pode não ser adequado para si:

- se já teve uma reação grave após ter usado este medicamento anteriormente;
- se tem uma doença de rins, ou se já teve;
- se tem uma doença de fígado, ou se já teve;
- se tem uma doença cardíaca, ou se já teve.

**Informe o seu médico ou enfermeiro de imediato,** se sentir algum dos seguintes sintomas, porque pode ser necessário parar o tratamento:

- se ficar com febre ou temperatura alta – porque a clofarabina reduz o número de células sanguíneas produzidas na medula óssea, pode estar mais propenso a apanhar infeções;
- se tiver dificuldades respiratórias, uma respiração acelerada ou sentir falta de ar;
- se sentir alguma alteração no ritmo cardíaco;
- se sentir tonturas (sensação de “cabeça oca”) ou desmaios – pode ser um sintoma de tensão arterial baixa;
- se se sentir enjoado ou tiver diarreia (“intestinos soltos”);
- se a sua urina for mais escura do que é habitual - é importante beber muita água para evitar a desidratação;
- se lhe surgir uma erupção cutânea com bolhas ou úlceras na boca;
- se perder o apetite, tiver náuseas (sentir-se enjoado), vomitar, tiver diarreia, urina com cor escura e fezes de cor clara, dor de estômago, icterícia (pele e olhos amarelados), ou se no geral não se sentir bem, estes podem ser sintomas de uma inflamação do fígado (hepatite) ou de danos no fígado (insuficiência hepática).

**Se for o pai** de uma criança que esteja a ser tratada com Evoltra, **informe o médico, se alguma destas condições se aplicar ao seu filho.**

**Durante o tratamento com Evoltra,** o seu médico fará análises sanguíneas regulares e outros testes para vigiar a sua saúde. Por causa da forma de atuação deste medicamento, o seu sangue e os outros órgãos serão afetados.

**Fale com o seu médico sobre a contraceção.** Os homens e as mulheres jovens devem usar métodos contraceptivos eficazes, durante e após o tratamento. Ver secção “Gravidez e aleitamento”, abaixo apresentada. Evoltra pode causar danos nos órgãos reprodutores masculinos e femininos. Peça ao seu médico para lhe explicar o que pode ser feito para protegê-lo ou permitir que venha a ter uma família.

### Outros medicamentos e Evoltra

Informe o seu médico se estiver a tomar ou tiver tomado recentemente:

- medicamentos para uma doença cardíaca;
- qualquer medicamento que altera a tensão arterial;
- medicamentos que afetem o fígado ou os rins;
- outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

### Gravidez e aleitamento

A clofarabina não deve ser utilizada durante a gravidez, a não ser que seja estritamente necessário.

**Mulheres em risco de engravidar:** deve usar métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento com clofarabina. A clofarabina pode causar danos nos fetos, quando utilizada por mulheres grávidas. Se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento com clofarabina, **consulte o médico de imediato.**

Os homens também devem usar métodos contraceptivos eficazes, quando estiverem, ou a sua companheira estiver, a ser tratados com clofarabina.

Se estiver a amamentar, deve parar, antes do início do tratamento, e não deve amamentar durante ou após o tratamento.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Não conduza nem utilize quaisquer ferramentas ou máquinas, caso se sinta tonto, com a “cabeça oca” ou a desmaiar.

### **Evoltra contém sal**

Cada frasco para injetáveis contém 180 mg de sal (cloreto de sódio). Isto é equivalente a 3,08 mmol (ou 70,77 mg) de sódio. Tem de ter isto em consideração, se estiver a fazer uma dieta com controlo de sódio.

## **3. Como utilizar Evoltra**

O seu tratamento com Evoltra foi prescrito por um médico qualificado e com experiência no tratamento da leucemia.

**O seu médico determinará a dose certa para si**, dependendo da sua altura, peso e bem-estar. Antes da administração, Evoltra será diluído numa solução de cloreto de sódio (sal e água). Informe o seu médico se estiver a fazer uma dieta com controlo de sódio, pois isso pode afetar a administração do medicamento.

**O seu médico administrar-lhe-á Evoltra uma vez por dia, durante 5 dias.** A administração será feita por perfusão, através de um tubo fino e comprido, que está introduzido numa veia (gota a gota) ou num pequeno dispositivo médico inserido sob a pele (port-a-cath), se você (ou o seu filho) tiver um implantado. A perfusão prolongar-se-á durante 2 horas. Se você (ou o seu filho) pesar menos de 20 kg, o período de perfusão pode ser mais longo.

O seu médico vigiará a sua saúde e poderá alterar a dose, dependendo da sua resposta ao tratamento. É importante beber muita água para evitar a desidratação.

### **Se utilizar mais Evoltra do que deveria**

Se achar que lhe deram demasiado medicamento, informe imediatamente o seu médico.

### **Caso se tenha esquecido de utilizar Evoltra**

O seu médico dir-lhe-á quando deverá ser administrado este medicamento. Se achar que não lhe administraram uma dose, informe imediatamente o seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

## **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, Evoltra pode causar efeitos secundários, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

### **Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 doentes):**

- ansiedade, dor de cabeça, febre, cansaço;
- sensação de enjoo e enjoos, diarreia (“intestinos soltos”);
- afrontamento, comichão e pele inflamada, inflamação das membranas mucosas (húmidas), como a boca e outras partes;
- pode ter mais infeções do que é normal, porque Evoltra pode diminuir o número de certos tipos de células sanguíneas do seu corpo;
- erupções cutâneas que podem dar comichão, ficar vermelhas, ser dolorosas ou começar a pelar, incluindo nas palmas das mãos e nas solas dos pés; podem ainda surgir pequenas borbulhas ou manchas vermelhas ou arroxeadas por baixo da pele.

**Efeitos secundários frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 100 doentes):**

- infecções do sangue, pneumonia, zona, infecções nos implantes, infecções na boca, como aftas e herpes labial;
- alterações na química sanguínea, alterações nos leucócitos;
- reações alérgicas;
- sede e produzir uma urina mais escura ou em menor quantidade do que é normal, redução ou perda de apetite, perda de peso;
- agitação, irritabilidade ou nervosismo;
- sensação de dormência ou fraqueza nos braços e nas pernas, dormência da pele, sonolência, tonturas, tremores;
- problemas de audição;
- retenção de líquidos ao redor ao coração, batimento cardíaco acelerado;
- tensão arterial baixa, nódulo devido a uma grande nódoa negra (hematoma);
- sangramento de vasos sanguíneos minúsculos, respiração acelerada, hemorragias nasais, dificuldades respiratórias, falta de ar, tosse;
- vomitar sangue, dor de estômago, dor no traseiro;
- sangramento no interior da cabeça, estômago, intestino ou pulmões, boca ou gengivas, úlceras na boca, inflamação na mucosa da boca;
- pele e olhos amarelados (também chamado icterícia), ou qualquer outro problema de fígado;
- nódoas negras (hematomas), queda de cabelo, alterações na cor da pele, aumento da transpiração, pele seca, ou outros problemas de pele;
- dor na parede torácica ou nos ossos, dor no pescoço ou nas costas, dor nos membros, nos músculos ou nas articulações;
- sangue na urina;
- falência dos órgãos, dor, aumento da tensão muscular, retenção de líquidos e inchaço em certas partes do corpo, incluindo braços e pernas, alterações no estado mental, sensação de calor, frio ou de mal-estar;
- a clofarabina pode afetar os níveis de certas substâncias no sangue. O seu médico realizará análises sanguíneas regulares para verificar se o seu organismo está a funcionar como deve ser.
- danos no fígado (insuficiência hepática).

**Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 1000 doentes):**

- inflamação do fígado (hepatite).

Fale com o seu médico se estiver preocupado com qualquer um destes efeitos secundários ou se não compreender alguma coisa.

**Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

**5. Como conservar Evoltra**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não congelar. Depois de preparado e diluído, Evoltra deve ser utilizado de imediato ou nessas 24 horas seguintes, caso seja conservado no frigorífico (a 2°C a 8°C).

Qualquer medicamento não utilizado deve ser eliminado pelo seu médico.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de Evoltra**

A substância ativa é a clofarabina. Cada ml contém 1 mg de clofarabina. Cada frasco para injetáveis de 20 ml contém 20 mg de clofarabina.

Os outros componentes são cloreto de sódio e água para preparações injetáveis.

### **Qual o aspeto de Evoltra e conteúdo da embalagem**

Evoltra é um concentrado para solução para perfusão. É uma solução transparente, quase incolor, que é preparada e diluída antes da utilização. É apresentada em frascos para injetáveis de vidro de 20 ml. Os frascos para injetáveis contêm 20 mg de clofarabina e estão acondicionados numa caixa. Cada caixa contém 1, 3, 4, 10 ou 20 frascos para injetáveis, mas nem todas as apresentações podem ser comercializadas.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411DD Naarden

Países Baixos

Tel: +31 (0) 35 699 12 00

Fax: +31 (0) 35 694 32 14

### **Fabricante**

Pharmachemie B.V. (PCH)

Swensweg 5

Haarlem

Países Baixos

Genzyme Ltd.

37 Hollands Road

Haverhill, Suffolk

CB9 8PU

Reino Unido

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

**België/Belgique/Belgien/  
Luxembourg/Luxemburg**  
Sanofi Belgium  
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

**България**  
sanofi-aventis Bulgaria EOOD  
Тел: +359 2 9705300

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

**Danmark**  
sanofi-aventis Denmark A/S  
Tlf: +45 45 16 70 00

**Deutschland**  
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH  
Tel: +49 (0)180 2 222010

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

**Ελλάδα/Κύπρος**  
Sanofi-Aventis AEBE (Ελλάδα)  
Τηλ: +30 210 900 1600

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

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

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

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

**Ísland**  
Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**  
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“  
Tel. +370 5 275 5224

**Magyarország**  
sanofi-aventis Zrt  
Tel: +36 1 505 0050

**Malta**  
Sanofi Malta Ltd  
Tel: +356 21493022

**Nederland**  
sanofi-aventis Netherlands B.V.  
Tel: +31 182 557 755

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

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

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

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

**România**  
sanofi-aventis România S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

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

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

**Suomi/Finland**  
Sanofi Oy  
Puh/Tel: + 358 201 200 300

**Italia**

Genzyme Srl  
Tel: +39 059 349 811

**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

**Este folheto foi aprovado pela última vez em**

Este medicamento foi autorizado sob “Circunstâncias Excepcionais”.

Isto significa que foi impossível obter informação completa sobre este medicamento devido à raridade desta doença.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>. Também existem *links* para outros *sites* sobre doenças raras e tratamentos.

**ANEXO IV**

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS PARA A ALTERAÇÃO DOS  
TERMOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o RPS para Evoltra, as conclusões científicas para o PRAC são as seguintes:

Na prática clínica, a clofarabina é amplamente utilizada em regime combinado, especialmente em associação com etoposido e ciclofosfamida, de acordo com as guidelines de tratamento da LLA. Esta é uma utilização off-label que está clinicamente justificada pelo facto desse tratamento em regimes com multifármacos, incluindo a clofarabina, em doentes pediátricos com segunda recidiva, ser a única forma de permitir que estes doentes sejam elegíveis para HSCT alogénico. Esta utilização off-label com clofarabina é um importante risco identificado, para o qual a rotulagem do produto representa uma ferramenta de minimização do risco.

Portanto, face aos dados disponíveis em relação ao Evoltra, o PRAC considera que as seguintes alterações no RCM do Evoltra são necessárias:

na secção 4.2 “Posologia e modo de administração”, deve ser especificado que a dose recomendada de 52 mg/m<sup>2</sup> deve ser utilizada em monoterapia, a fim de evitar a utilização desta dose em combinação,

na secção 4.4 “Advertências e precauções especiais de utilização”, uma advertência deve ser adicionada em relação à alta toxicidade da clofarabina em associação com outros agentes.

Além disso, o PRAC concorda com a proposta do Titular de Autorização de Introdução no Mercado para a adição de hiponatremia como nova RAM na secção 4.8 “Efeitos indesejáveis” do RCM da UE, ao abrigo da CSO “Doenças do metabolismo e da nutrição” com uma frequência “desconhecida”.

Portanto, face aos dados disponíveis em relação ao Evoltra e coadministração, bem como os relatórios de pós-comercialização de hiponatraemia, o PRAC considerou que as alterações na informação do medicamento eram necessárias.

O CHMP concorda que as conclusões científicas feitas pelo PRAC.

### **Fundamentos da recomendação da alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas ao Evoltra, o CHMP considera que o perfil benefício-risco do medicamento contendo a substância ativa clofarabina é favorável na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da Autorização de Introdução no Mercado.