

Medicamento já não autorizado

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Ivozall 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 70,77 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Concentrado para solução para perfusão (concentrado estéril).

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

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Tratamento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) em doentes pediátricos, com uma patologia recorrente ou refratária 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 ≤ 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 idosos)

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

População pediátrica

Crianças e adolescentes (≥ 1 ano)

A dose recomendada em monoterapia é 52 mg/m² 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).

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 refratária. 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 infecção clinicamente significativa, o tratamento com clofarabina pode ser suspenso até a infecção estar clinicamente controlada. Nessa altura, o tratamento pode ser reiniciado com a dose completa. No caso de uma segunda infecção clinicamente significativa, o tratamento com clofarabina deve ser suspenso até a infecção 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 vômitos), 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 suspenso o tratamento com clofarabina (ver secção 4.4).

Populações especiais

Doentes que apresentem insuficiência renal:

Os dados disponíveis, embora escassos, 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).

Modo de administração

Ivozall destina-se a utilização intravenosa. A dose recomendada deve ser administrada por perfusão intravenosa, embora tenha sido administrada através de um cateter venoso central, em ensaios clínicos.

Ivozall não deve ser misturado com outros medicamentos ou administrado concomitantemente, usando a mesma via intravenosa. (ver secção 6.2). Para instruções acerca da filtração e diluição do medicamento antes da administração (ver secção 6.6).

4.3 Contraindicações

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

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

Amamentação (ver secção 4.6).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Ivozall é um potente agente antineoplásico com reacções 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 completos e 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.

Doenças do sangue e do sistema linfático

A supressão da medula óssea é 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.

Afeções cutâneas e subcutâneas

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.

Neoplasias benignas e malignas (incluindo quistos e polipos) e Doenças do sistema imunitário

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 allopurinol, 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 esteroides (por exemplo, 100 mg/m² 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.

Cardiopatias

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).

Doenças renais e urinárias

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, organoplatininas, 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). Foi observada insuficiência renal ou insuficiência renal aguda como consequência de infeções, sepsis e síndrome de lise tumoral (ver secção 4.8). Os doentes devem ser monitorizados quanto à toxicidade renal e a clofarabina deve ser descontinuada, se necessário.

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 associações. 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.

Afeções hepatobiliares

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 $< 0,5 \times 10^9/l$) 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^2) quando utilizada em combinação com etoposido (100 mg/m^2) e ciclofosfamida (440 mg/m^2). No período pós-comercialização, após o tratamento com clofarabina, reações 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 com clofarabina em doentes pediátricos com leucemia aguda em recidiva ou refratária.

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

Excipiente com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis de Ivozall contém 70,77 mg de sódio. É o equivalente a 3,08 mmol (ou 70,77 mg) de sódio, que é equivalente a 3,53 % da dose máxima diária recomendada pela OMS de 2 g

de sódio para um adulto 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 de interação. 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/m²/dia. Como resultado, não é espetável 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, organoplatininas, 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

Devido ao risco genotóxico da clofarabina (ver secção 5.3), as mulheres com potencial para engravidar têm de utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com clofarabina e durante 6 meses após o fim do tratamento.

Os homens devem usar métodos contraceptivos eficazes e ser aconselhados a não ter filhos enquanto estiverem a receber clofarabina e durante 3 meses após o fim do 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, Ivozall 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 lactentes, o aleitamento deve ser descontinuado antes, durante e após o tratamento com Ivozall (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 estabelecido um plano reprodutivo com os doentes, de acordo com 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 alertados de que podem ter efeitos indesejáveis, como tonturas, sensação de desmaio iminente ou desmaios, durante o tratamento, e aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas em tais circunstâncias.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

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 rubor (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/m²/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.

Lista tabelada de reações adversas

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/m²/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 vários estados clínicos que podem ser fatores de confundimento e 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.

Reações adversas, consideradas como estando relacionadas com a clofarabina, notificadas com frequências de $\geq 1/1000$ (isto é, em $> 1/115$ doentes), nos ensaios clínicos e pós-comercialização	
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> Rubor* <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, hematemese, 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, tiflíte
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:</i> Hematúria*, insuficiência renal, insuficiência renal aguda
Exames complementares de diagnóstico	<i>Frequentes:</i> Perda de peso
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	<i>Frequentes:</i> Contusão

* = ver abaixo

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

Descrição das reações adversas selecionadas

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 ≥ 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 a 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 rubor (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 das reações adversas cardíacas foi notificada nos 2 primeiros ciclos.

Derrame pericárdico e pericardite foram notificados como reação adversa 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 infecções bacterianas, fúngicas e virais, podendo alguns ser fatais. Estas infecções 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 reação adversa 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, lise tumoral e lise 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 reações adversas renais em 115 doentes foram consideradas relacionadas com a clofarabina; nenhuma delas 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 como reação adversa, pelo menos uma 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 pelo menos uma elevação de ALT classificada como fortemente elevada (pelo menos, grau 3 dos CTC do INC dos EUA), 36/100 doentes com AST elevada e 15/114 doentes com níveis de bilirrubina elevada. 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 reação adversa 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, tiflíte 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

Sintomas

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/m², 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.

Tratamento

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

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos da purina, Código ATC: L01BB06

Mecanismo de ação:

A clofarabina é um antimetabolito nucleosídeo de purina. Pensa-se que a sua atividade antitumoral se deva a 3 mecanismos:

- Inibição da polimerase α do ADN, resultando no fim da elongação 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).
- Quebra 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.

Inicialmente a clofarabina tem de se difundir ou ser transportada para as células-alvo. Nestas, é sequencialmente fosforilada em monofosfato e bifosfato por quinases intracelulares, e após uma última fosforilação dá origem ao conjugado ativo: 5'-trifosfato de clofarabina. A clofarabina tem uma elevada afinidade para uma das enzimas ativadoras da fosforilase – a quinase da desoxicitidina – afinidade essa que excede a do substrato natural: a desoxicitidina.

Além disso, a clofarabina possui uma maior resistência à degradação celular pela adenosina deaminase e uma menor suscetibilidade à clivagem fosforolítica que outras substâncias ativas da mesma classe, embora a afinidade do trifosfato de clofarabina à polimerase α 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 diversas linhas celulares de proliferação rápida quer hematológicas quer de tumores sólidos. Também é ativa contra linfócitos quiescentes e macrófagos. Além disso, a clofarabina retardou o crescimento tumoral e, em certos casos, causou a regressão do tumor numa seleção de xenotransplantes tumorais humanos e murinos, 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: • Sem evidência de blastos circulantes ou doença extramedular • Uma medula óssea M1 ($\leq 5\%$ de blastos) • Recuperação das contagens periféricas (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ e contagem absoluta de neutrófilos $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
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: • Desaparecimento completo dos blastos circulantes • Uma medula óssea M2 ($\geq 5\%$ e $\leq 25\%$ de blastos) e o aparecimento de células progenitoras normais • Uma medula M1 que não qualificou para uma RC ou RCp
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 refratária (17 LLA, 8 LMA), nos quais falhara a terapêutica padrão ou para os quais não existia qualquer outra terapêutica. A dose começou com 11,25 com escalonamento para 15, 30, 40, 52 e 70 mg/m²/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/m²/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/m²/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 refratária, definida pela classificação Francesa-Americana-Britânica, que tivessem sido sujeitos a um pré-tratamento forte (≤ 21 anos, aquando do diagnóstico inicial). A dose máxima tolerada, identificada no estudo de fase I acima descrito, de 52 mg/m²/dia de clofarabina 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 66,6 semanas, a partir da 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 foi considerado "não avaliável" pelo PIRR). A duração das respostas apresenta fatores de confundimento, em doentes sujeitos a um THCE.

Resultados de eficácia do estudo crucial, em doentes (≤ 21 anos de idade, no diagnóstico inicial) com LLA recorrente ou refratária, após dois regimes anteriores, pelo menos				
Categoria da resposta	Doentes ITT* (n = 61)	Duração mediana da remissão (semanas) (95% CI)	Tempo mediano para a progressão (semanas)** (95% CI)	Sobrevivência mediana total (semanas) (95% CI)
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 -)
Falha 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.				

Duração individual da remissão e dados de sobrevivência para doentes que atingiram RC ou RCp

Melhor resposta	Tempo até à RT (semanas)	Duração da remissão (semanas)	Sobrevivência total (semanas)
Doentes que não receberam um transplante			
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
Doentes que receberam um transplante enquanto em remissão contínua*			
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+
Doentes que receberam um transplante após terapêutica alternativa ou recidiva*			
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

O medicamento de referência contendo clofarabina foi sujeito a uma “Autorização de Introdução no Mercado em Circunstâncias Excepcionais”. Isto significa que não foi possível obter informação completa sobre o medicamento de referência 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, de acordo com o RCM do medicamento de referência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e distribuição

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) reincidente ou refratária. 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).

A farmacocinética em doentes com idades compreendidas entre os 2 e os 19 anos, com LLA ou LMA reincidente ou refratária, após a administração de doses múltiplas de clofarabina por perfusão intravenosa		
Parâmetros	Estimativas baseadas numa análise não-compartmental (n = 14 / n = 14)	Estimativas baseadas noutra análise
Distribuição		
Volume de distribuição (<i>steady-state</i>)	172 l/m ²	
Ligação às proteínas plasmáticas		47,1%
Albumina sérica		27,0%

<i>Eliminação:</i>		
Semivida β da clofarabina	5,2 horas	
Semivida do trifosfato de clofarabina		> 24 horas
Depuração sistémica	28,8 l/h/m ²	
Depuração renal	10,8 l/h/m ²	
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, não parece suficiente para individualizar o regime de dosagem para cada doente, com base na CL. A perfusão intravenosa de 52 mg/m² de clofarabina 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 m². Portanto, devem ser considerados períodos de perfusão mais prolongados para crianças que pesem < 20 kg (ver secção 4.2).

Biotransformação e eliminação

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 recidivante ou refratária, após a administração de uma dose única de 40 mg de clofarabina/m², 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 recidivante ou refratária, após a administração de uma dose de 52 mg/m² de clofarabina, por perfusão intravenosa durante 2 horas, durante 5 dias consecutivos.

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.

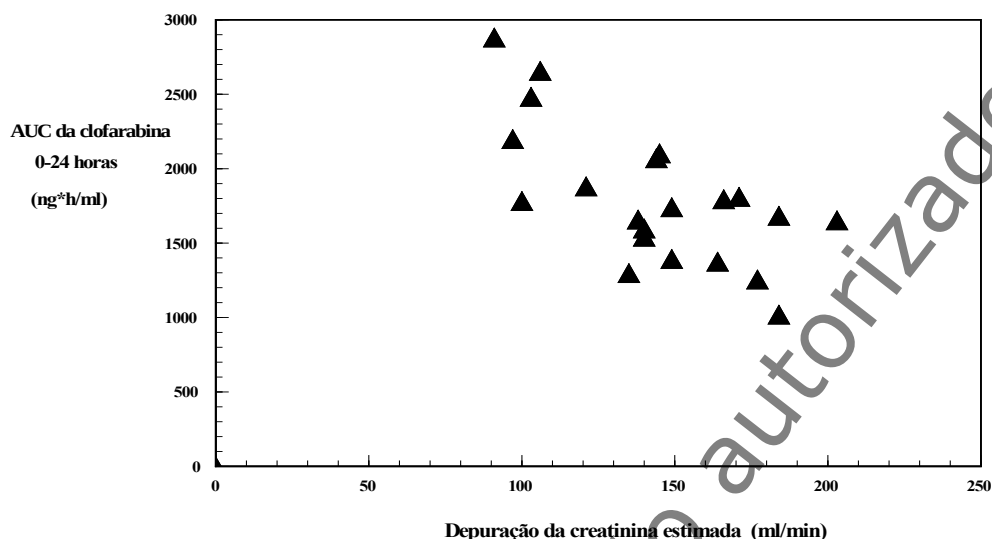
Insuficiência renal:

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_{0-24 horas} 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 reincidente ou refratária (n = 11 / n = 12), após administração de doses múltiplas de clofarabina por perfusão intravenosa (depuração da creatinina estimada, segundo a fórmula de Schwartz)



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 igualmente não foram acompanhadas 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 mg/m²/dia), degeneração celular do epidídimo e degeneração do epitélio seminífero nos cães, com níveis de exposição clinicamente relevantes (> 7,5 mg de clofarabina/m²/dia).

Foram observadas atrofia ovárica retardada ou degeneração e apoptose da mucosa uterina em ratinhos fêmea, com a utilização de uma dose de 225 mg/m²/dia de clofarabina.

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 mg/m²/dia de clofarabina), e nos coelhos, que receberam 12 mg/m²/dia de clofarabina. (Não há dados de exposição nos coelhos). O limite para a toxicidade, que afeta o desenvolvimento, foi considerado 6 mg/m²/dia, nos ratos, e 1,2 mg/m²/dia, nos coelhos. O nível de efeito não-observável de toxicidade materna, nos ratos, foi 18 mg/m²/dia e, nos coelhos, foi mais do que 12 mg/m²/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 pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco por abrir

3 anos

Após diluição

A estabilidade físico-química em uso foi demonstrada durante sete dias à temperatura ambiente e quando refrigerado (2 °C - 8 °C) num intervalo de concentração de 0,15 mg/ml a 0,83 mg/ml após diluição com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento 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 revestida de fluoropolímero clorobutil, 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 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções especiais de administração

Ivozall 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 (recomenda-se a utilização de um filtro de seringa de PVDF hidrofílico) e, depois, diluído em sacos de perfusão intravenosa de PVC transparente ou poliolefinas (polipropileno) de cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) 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.

Plano de diluição sugerido, com base na dose recomendada de 52 mg/m ² /dia de clofarabina		
Área da superfície corporal (m ²)	Concentrado (ml)*	Volume total diluído
≤ 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 ² , 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 ² , 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 armazenamento a baixas temperaturas, ou seja, abaixo dos 15 °C, pode levar à formação de partículas, que podem ser redissolvidas deixando o frasco aquecer até à temperatura ambiente e agitando suavemente até que se tenham dissolvido todas as partículas visíveis.

Instruções de manuseamento

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 Ivozall. Se o produto entrar em contacto com os olhos, pele ou membranas mucosas, lave imediatamente com água em abundância.

Ivozall não deve ser manuseado por mulheres grávidas.

Eliminação

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

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
França

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

EU/1/19/1396/001

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

Data da primeira autorização: 14 de novembro de 2019

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**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Alemanha

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
França

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação 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 (RPS)**

Os requisitos para submissão dos RPS para este medicamento estão 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 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas 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).

Medicamento já não autorizado

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

A. ROTULAGEM

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

Ivozall1 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. Ver folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Concentrado para solução para perfusão
20 mg/20 ml

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via intravenosa após diluição

Filtrar e diluir antes de usar.
Apenas para utilização única.

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

Eliminar conteúdo não utilizado de forma adequada.

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

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
França

12. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/19/1396/001

1 frasco para injetáveis

13. NÚMERO DO LOTE

Lote:

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC:

SN:
NN:

Medicamento já não autorizado

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

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

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

Ivozall 1 mg/ml de concentrado estéril
Clofarabina
Via intravenosa após diluição

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

ORPHELIA Pharma

B. FOLHETO INFORMATIVO

Medicamento já não autorizado

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Ivozall 1 mg/ml de concentrado para solução para perfusão clofarabina

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 indesejáveis, fale com o seu médico. Isto inclui quaisquer possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

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

1. O que é Ivozall e para que é utilizado

Ivozall contém a substância ativa clorofarabina. A clorofarabina pertence a uma família de medicamentos denominados anticancerígenos. A sua ação consiste em impedir o crescimento de leucócitos anormais e, por fim, eliminá-los. Resulta melhor contra células que se multipliquem rapidamente, como as células cancerígenas.

Ivozall é usado para tratar crianças (≥ 1 ano), 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).

2. O que precisa de saber antes de utilizar Ivozall

Não utilize Ivozall:

- **se tem alergia** 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 Ivozall, **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. Ivozall 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 urinar pouco ou nada ou sentir sonolência, náuseas, vômitos, falta de ar, perda de apetite e/ou fraqueza (estes podem ser sinais de insuficiência renal aguda / insuficiência renal)

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

Durante o tratamento com Ivozall, 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. Ivozall 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 Ivozall

Informe o seu médico se estiver a usar ou tiver usado recentemente:

- medicamentos para uma doença cardíaca (por ex. amiodarona, valsartan);
- qualquer medicamento que altera a tensão arterial (por ex. captopril, propranolol);
- medicamentos que afetem o fígado (e.g. paracetamol, diclofenac) ou os rins (e.g. ibuprofeno, amfotericina B);
- outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Gravidez e amamentação

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

Mulheres com possibilidade de engravidar: deve usar métodos contraceptivos eficazes, durante o tratamento com clofarabina e durante 6 meses após o fim do tratamento. A clofarabina pode causar danos nos fetos, quando utilizada por mulheres grávidas. Se estiver grávida ou engravidar durante o tratamento com clofarabina, **consulte o seu médico de imediato.**

Os homens também devem usar métodos contraceptivos eficazes e devem ser aconselhados a não ter filhos enquanto estiverem a receber clofarabina e durante 3 meses após o fim do tratamento.

Se estiver a amamentar, deve parar, antes do início do tratamento, e não deve amamentar durante o tratamento e nos 3 meses após ter finalizado 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.

Ivozall contém sódio

Cada frasco para injetáveis contém 70,77 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha). Isto é equivalente a 3,53% da dose diária máxima recomendada de sódio para um adulto. Tem de ter isto em consideração, se estiver a fazer uma dieta com controlo de sódio.

3. Como utilizar Ivozall

O seu tratamento com Ivozall 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, Ivozall 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 Ivozall 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 Ivozall do que deveria

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

Caso se tenha esquecido de utilizar Ivozall

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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, no entanto estes não se manifestam em todas as pessoas.

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 Ivozall 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.

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 doentes):

- infecções do sangue, pneumonia, zona, infecções nos implantes, infecções na boca, como aftas e herpes labial;
- alterações nos valores da bioquímica 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 do 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).
- Pouca ou nenhuma urina, sonolência, náuseas, vômitos, falta de ar, perda de apetite e / ou fraqueza (possíveis sinais de insuficiência renal aguda ou insuficiência renal)

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 doentes):

- inflamação do fígado (hepatite).

Comunicação de efeitos indesejáveis

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

5. Como conservar Ivozall

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.

A estabilidade físico-química em uso foi demonstrada durante sete dias à temperatura ambiente, e quando refrigerado (2 °C – 8 °C) num intervalo de concentração de 0,15 mg/ml a 0,83 mg/ml após diluição com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%).

De um ponto de vista microbiológico, o medicamento 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.

Não deite fora nenhum medicamento através da canalização. Pergunte ao seu farmacêutico como deve eliminar os medicamentos que já não usa. Estas medidas ajudam a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Ivozall

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. Ver secção 2 «Ivozall contém sódio».

Qual o aspeto de Ivozall e conteúdo da embalagem

Ivozall é um concentrado para solução para perfusão. É uma solução transparente, 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 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

ORPHELIA Pharma
85 boulevard Saint-Michel
75005 PARIS
França

Fabricante

Haupt Pharma Wolfratshausen GmbH
Pfaffenrieder Straße 5
82515 Wolfratshausen
Alemanha

Créapharm Clinical Supplies
ZA Air Space
Avenue du Magudas
33185 Le Haillan
França

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

België/Belgique/Belgien

ORPHELIA Pharma
Tél/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Lietuva

ENTAFARMA
Klonėnų vs. 1,
LT-19156 Širvintai dist. munic.
Tel. +370 382 33001
e-mail: info@entafarma.lt

България

ORPHELIA Pharma

Тел.: + 33 1 42 77 08 18

Česká republika

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Danmark

ORPHELIA Pharma

Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Deutschland

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Eesti

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ελλάδα

ORPHELIA Pharma

Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

España

BCNFarma distribución y almacenaje de medicamentos, S.L.

C/Eduard Maristany, 430-432

08918 Badalona

Barcelona - España

Tel: + 34 932 684 208

France

ORPHELIA Pharma

Tél: + 33 1 42 77 08 18

Hrvatska

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ireland

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Ísland

ORPHELIA Pharma

Sími: + 33 1 42 77 08 18

Italia

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Κύπρος

ORPHELIA Pharma

Τηλ: + 33 1 42 77 08 18

Luxembourg/Luxemburg

ORPHELIA Pharma

Tél/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Magyarország

ORPHELIA Pharma

Tel.: + 33 1 42 77 08 18

Malta

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Nederland

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Norge

ORPHELIA Pharma

Tlf: + 33 1 42 77 08 18

Österreich

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Polska

ORPHELIA Pharma

Tel.: + 33 1 42 77 08 18

Portugal

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

România

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenija

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Slovenská republika

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Suomi/Finland

ORPHELIA Pharma

Puh/Tel: + 33 1 42 77 08 18

Sverige

ORPHELIA Pharma

Tel: + 33 1 42 77 08 18

Latvija
ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

United Kingdom (Northern Ireland)
ORPHELIA Pharma
Tel: + 33 1 42 77 08 18

Este folheto foi revisto pela última vez em

Ivozall contém a mesma substância ativa e atua da mesma forma que um medicamento de referência já autorizado na UE. O medicamento de referência para Ivozall foi autorizado sob “circunstâncias excepcionais”.

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

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever anualmente qualquer nova informação sobre o medicamento de referência, e quaisquer atualizações relativas ao medicamento de referência serão também incluídas, conforme relevante, na informação relativa a Ivozall, tal como este folheto.

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.

A informação seguinte destina-se apenas a profissionais de saúde:

Precauções especiais de administração

Ivozall 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 (recomenda-se a utilização de um filtro de seringa de PVDF hidrofílico) 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 de linha de 0,22 micrómetros.)

Plano de diluição sugerido, com base na dose recomendada de 52 mg/m ² /dia de clofarabina		
Área da superfície corporal (m ²)	Concentrado (ml)*	Volume total diluído
≤ 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. Por conseguinte, para os doentes com uma área de superfície corporal de ≤ 0,38 m ² , 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 ² , serão necessários os conteúdos de 1 a 7 frascos para injetáveis 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 concentrado diluído é física e quimicamente estável durante sete dias à temperatura ambiente e quando refrigerado (2 °C - 8 °C) num intervalo de concentração de 0,15 mg/ml a 0,83 mg/ml após diluição com cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%).

Do ponto de vista microbiológico, deve ser utilizado de imediato. Se não for utilizado de imediato, os períodos e condições de armazenamento antes da sua utilização são da responsabilidade do utilizador e normalmente não devem ser superiores a 24 horas entre 2°C e 8°C, a não ser que a diluição tenha sido realizada em condições assépticas controladas e validadas.

Não congelar.

O armazenamento a baixas temperaturas, ou seja, abaixo dos 15 °C, pode levar à formação de partículas, que podem ser redissolvidas deixando o frasco aquecer até à temperatura ambiente e agitando suavemente até que se tenham dissolvido todas as partículas visíveis.

Instruções de manuseamento

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 clofarabina. Se o produto entrar em contacto com os olhos, pele ou membranas mucosas, lave imediatamente com água em abundância.

Ivozall não deve ser manuseado por mulheres grávidas.

Eliminação

Ivozall é para utilização única. Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

Medicamento já não autorizado