

CLOFICRIS

CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml

FORMULA CUALI- CUANTITATIVA:

Clofarabina	20,0 mg
Cloruro de Sodio	180,0 mg
Hidróxido de Sodio 0,1 N c.s.p	pH 4,5-7,5
Agua para inyectables c.s.p	20,0 ml

CODIGO ATC: L01BB06

ACCION TERAPEUTICA: Antineoplásico (Análogo de la purina).

INDICACIONES Y USO: usado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda refractaria o recurrente tras al menos dos regímenes anteriores y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. Esta indicación se basa en la tasa de respuesta. No se han realizado estudios que demuestren una mejoría en los síntomas relacionados con la enfermedad ni mayor supervivencia con Clofarabina.

PROPIEDADES FARMACOLOGICAS:

-Mecanismo de acción:

Clofarabina es un inhibidor metabólico nucleosido-purínico. Se metaboliza de forma intracelular en el metabolito 5'-monofostato mediante deoxicitidina quinasa y mono- y di-fosfoquinasa, y finalmente en el conjugado activo, la clofarabina 5'-trifostato. La clofarabina presenta una alta afinidad (que supera a la de su sustrato natural), por la enzima: desoxicitidina cinasa, que pertenece a las activadoras de fosforilación.

La clofarabina inhibe la síntesis del ADN reduciendo los depósitos celulares de desoxicitidil trifostato a través de su acción inhibitoria sobre la reducida ribonucleótida, y mediante la terminación de la elongación de la cadena de ADN y la inhibición de la reparación a través de incorporación en la cadena de ADN por inhibición competitiva de ADN polimerasas. La afinidad de la clofarabina trifostato por la ADN polimerasa alfa y por la ribonucleótida reducida es similar o superior a la de la desoxicitidina trifostato. En los modelos preclínicos, la clofarabina demostró su capacidad de inhibir la reparación del ADN mediante la incorporación a la cadena de ADN durante el proceso de reparación. La clofarabina 5'-trifostato también altera la integridad de la membrana mitocondrial, conduciendo a la liberación de proteínas mitocondriales proapoptóticas, del citocromo C, y del factor inductor de la apoptosis, llevando a la muerte celular programada. La clofarabina es citotóxica para los tipos de células cancerígenas in vitro de rápida proliferación y aquellas quiescentes.

-Farmacocinética:

La farmacocinética de Clofarabina se estudió en pacientes pediátricos (con edades entre 2 y 19 años) con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) o Leucemia Mielógena Aguda (LMA) refractaria o recurrente. Con la dosis administrada de 52 mg/m², se obtuvieron concentraciones similares en amplias áreas de la superficie corporal. La Clofarabina se unió en un 47% a las proteínas plasmáticas, predominantemente a la albúmina. En base al análisis no compartimental, la depuración sistémica y el volumen de distribución en estado estacionario fueron de 28,8 L/h/m² y 172 L/m², respectivamente. La vida media terminal fue de 5,2 horas. No se observaron diferencias manifiestas ni tampoco se ha establecido relación entre la eficacia o la toxicidad en esta población, en la farmacocinética del fármaco entre los pacientes con LLA y con LMA, ni entre varones y mujeres expuestos a Clofarabina o clofarabina 5'-trifostato. En base a las mediciones en orina de 24 horas obtenidas en los estudios con pacientes pediátricos, entre el 49 y 60% de la dosis se excreta sin cambios por la orina. Los estudios in vitro con hepatocitos humanos aislados indican un metabolismo muy limitado (0,2%). Aún se desconocen las vías de eliminación no hepáticas. No se ha evaluado la farmacocinética de la Clofarabina en pacientes con disfunción hepática o renal.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION

Dosis recomendada:

-La dosis pediátrica recomendada es de 52 mg/m², como infusión intravenosa de 2 horas en forma diaria y durante 5 días consecutivos.

-Los ciclos de tratamiento se repiten cada 2 a 6 semanas, según el caso, luego de la recuperación o el regreso a la función basal del órgano. (La dosis se basa en el área de superficie corporal del paciente, utilizando altura y peso reales del paciente antes del inicio de cada ciclo) **No se debe administrar ningún otro medicamento a través de la misma vía intravenosa, para evitar incompatibilidades entre fármacos.**

Deben implementarse medidas terapéuticas de soporte, tales como la administración de líquidos por vía intravenosa, el tratamiento antihiperurémico, y la alcalinización de la orina durante el período de 5 días de administración de Clofarabina, para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros eventos adversos.

-Si el paciente desarrolla hipotensión durante el período de 5 días de administración de Clofarabina, deberá suspenderse el tratamiento.

-Debe monitorearse la función renal y la hepática durante el tratamiento (generalmente 5 días) con ClofICris.

-Deben ser monitoreados los pacientes que estén medicados con fármacos con efectos conocidos sobre la presión arterial.

-Debe monitorearse la función cardíaca durante la administración de ClofICris.

-La dosis debe reducirse a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min. No hay suficiente información como para realizar recomendaciones específicas de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min.

Medicamentos recomendados como terapia de soporte y medicamentos que deben evitarse

-Dado que ClofICris puede causar vómitos debe considerarse el uso de medicamentos antieméticos profilácticos.

-Debe considerarse el uso de Corticoides para evitar signos y síntomas del Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) o Síndrome de extravasación capilar (por ejemplo: hipotensión, taquicardia, taquipnea, y edema pulmonar).

-Debe evitarse la ingesta de medicamentos que puedan causar toxicidad renal durante los 5 días de tratamiento con ClofICris.

-Debe evitarse el uso concomitante de medicamentos potencialmente hepatotóxicos.

Modificaciones de la dosis y reinicio del tratamiento

Toxicidad hematológica:

-Administrar en ciclo consecutivo, no antes de 14 días (contados a partir del día de inicio del ciclo anterior), si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) del paciente es $\geq 0,75 \times 10^9/L$.

- Si el paciente presenta neutropenia de Grado 4 (RAN $< 0,5 \times 10^9/L$) durante ≥ 4 semanas, deberá reducirse la dosis en un 25% en el siguiente ciclo.

Solución Inyectable Vía intravenosa únicamente (previa dilución)

Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Toxicidad no hematológica:

-Si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, se puede interrumpir el tratamiento con ClofICris hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada y luego reanudarla con la dosis completa.

-ClofICris debe interrumpirse si el paciente desarrolla una toxicidad no hematológica (no infecciosa) de Grado 3 (con excepción de las elevaciones transitorias en los niveles de transaminasas séricas y/o de bilirrubina y/o náuseas/vómitos que puedan ser controlados con una terapia antiemética). Una vez que los valores vuelvan a los niveles basales, podrá reanudarse la administración de ClofICris disminuyendo la dosis en un 25%.

-ClofICris debe interrumpirse si el paciente desarrolla toxicidad no hematológica (no infecciosa) de Grado 4.

-ClofICris debe interrumpirse si el paciente muestra signos o síntomas tempranos de Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) o Síndrome de extravasación capilar (por ejemplo: hipotensión, taquicardia, taquipnea, y edema pulmonar) y proporcione la terapia de apoyo que sea necesaria.

-ClofICris debe interrumpirse si se observan aumentos de Grado 3, o aún mayores, en los niveles de creatinina o bilirrubina. Cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgánica haya retornado a sus niveles basales, podrá reanudarse la administración de ClofICris disminuyendo la dosis en un 25%.

- Debe considerarse la administración profiláctica de allopurinol si se prevé hiperuricemia (secundaria a lisis tumoral).

Modo de Reconstitución y de uso

ClofICris debería filtrarse a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micrómetros y luego diluirse con dextrosa al 5% o cloruro de sodio al 0,9% para inyección, antes de proceder a la infusión (IV), hasta alcanzar una concentración final entre 0,15 mg/mL y 0,4 mg/mL.

Debe utilizarse dentro de las primeras 24 horas después de preparado.

Conservar el producto diluido a temperatura ambiente (15-30° C).

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la droga o a alguno de sus excipientes.

-Pacientes con insuficiencia renal grave o con deterioro grave de la función hepática.

- Se debe interrumpir la lactancia antes, durante y después del tratamiento clofarabina.

Debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, el paciente debe dejar de dar el pecho al bebé antes, durante y después del tratamiento

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad hematológica

Deben realizarse hemogramas con recuentos plaquetarios completos regularmente durante la terapia con Clofarabina. Debe anticiparse la supresión de la función de la médula ósea. Esta es normalmente reversible y parece depender de la dosis. En pacientes tratados con Clofarabina se puede observar depresión grave de la médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos presentaban alteración hematológica como manifestación de la leucemia. Debido a las condiciones de inmunodepresión preexistente de estos pacientes y a la neutropenia prolongada que puede aparecer como resultado del tratamiento con Clofarabina, los pacientes presentan un aumento del riesgo de infecciones oportunistas graves.

Toxicidad no hematológica:

Si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, se puede interrumpir el tratamiento con Clofarabina hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada y luego reanudarla con la dosis completa.

Debe interrumpirse el tratamiento si el paciente desarrolla una toxicidad no hematológica (no infecciosa) de Grado 3 (con excepción de las elevaciones transitorias en los niveles de transaminasas séricas y/o de bilirrubina y/o náuseas/vómitos que puedan ser controlados con una terapia antiemética). Una vez que los valores vuelvan a los niveles basales, podrá reanudarse la administración de Clofarabina disminuyendo la dosis en un 25%.

Clofarabina debe interrumpirse si el paciente desarrolla toxicidad no hematológica (no infecciosa) de Grado 4.

Hipotensión

El tratamiento con Clofarabina deberá suspenderse si el paciente desarrolla hipotensión durante el período de 5 días de administración de clofarabina.

Mielosupresión

Clofarabina causa mielosupresión, que puede ser grave y prolongada. Se reportó neutropenia febril en el 55% y neutropenia no febril en un 10% adicional de pacientes pediátricos que participaron en estudios publicados. Al comienzo del tratamiento, la mayoría de los pacientes que participaron de los estudios presentaban alteración hematológica como una manifestación de leucemia. En general, la mielosupresión resulta reversible al interrumpir el tratamiento con Clofarabina y parece ser dependiente de la dosis.

Deben realizarse recuentos sanguíneos completos.

Hemorragia

Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden ser mortales. La mayoría de estos casos se asociaron a trombocitopenia. Deben monitorearse las plaquetas y los parámetros de coagulación y aplicarse el tratamiento adecuado.

Insuficiencia renal

Deberá monitorearse la función renal durante los 5 días de tratamiento con Clofarabina.

Se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de clofarabina en los pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina disminuido.

No obstante, estos datos indican que es posible que clofarabina se acumule en dichos pacientes. Los datos farmacocinéticos de población de pacientes adultos y pediátricos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal moderada estable (aclaramiento de creatinina 30 – <60 ml/min) que reciben una reducción del 50% de la dosis alcanzan una exposición a la clofarabina similar a los que tienen una función renal normal que reciben una dosis estándar.

Infecciones

El uso de Clofarabina aumenta el riesgo de infecciones, incluyendo sepsis grave, que puede ser mortal, e infecciones oportunistas. En la línea basal, el 48% de los pacientes pediátricos presentaron una o más infecciones concurrentes. Un total de 83% de pacientes experimentaron al menos una infección después de recibir Clofarabina, incluyendo infecciones fúngicas, víricas y bacterianas. Debe controlarse en los pacientes los signos y síntomas de infección y tratarse en forma inmediata.

-Hiperuricemia (lisis tumoral)

La administración de Clofarabina puede dar lugar a una reducción rápida de las células leucémicas periféricas. Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con Clofarabina a fin de detectar los signos y síntomas indicativos de un posible síndrome de lisis tumoral. Los pacientes deben recibir líquidos por vía intravenosa durante el período de 5 días de administración de clofarabina para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros eventos adversos.

Debe considerarse la administración profiláctica de allopurinol si se prevé hiperuricemia (lisis tumoral).

-Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y Síndrome de Extravasación Capilar

Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con Clofarabina a fin de detectar los signos y síntomas secundarios a la liberación de citoquinas (tales como taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de extravasación capilar y/o hacia una disfunción orgánica. Si el paciente muestra signos o síntomas clínicamente significativos de SRIS o de síndrome de extravasación capilar (cualquiera de los cuales puede tener consecuencias fatales), se debe suspender inmediatamente el tratamiento con Clofarabina y considerarse el uso de esteroides, diuréticos, y albúmina. Una vez que el paciente se haya estabilizado, podrá reanudarse la administración de Clofarabina disminuyendo la dosis en un 25%. El uso de esteroides profilácticos puede ser beneficioso para evitar los signos y síntomas de liberación de citoquinas.

Enfermedad Veno-Oclusiva hepática

Los pacientes que han recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas pueden presentar un riesgo más elevado de hepatotoxicidad que sugiera una enfermedad veno-oclusiva (EVO), tras el tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) utilizada en combinación con etoposído (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²). En estudio publicado combinado de clofarabina realizado en pacientes pediátricos con leucemia aguda refractaria o recurrente se reportaron graves eventos hepatotóxicos. Dos casos (2%) de EVO reportados en los estudios de monoterapia se consideraron relacionados con el fármaco en estudio. Deberán monitorizarse los pacientes y suspenderse el tratamiento con Clofarabina si se sospecha la presencia de síntomas de EVO.

Hepatotoxicidad

Se reportó hepatotoxicidad grave, con desenlace fatal, con el uso de Clofarabina. En estudios, se observaron aumentos de Grado 3-4 en los valores de enzimas hepáticas entre los pacientes pediátricos durante el tratamiento con Clofarabina, a saber: el aumento en los valores de AST ocurrió en el 36% de los pacientes; el aumento en los valores de ALT ocurrió en el 44% de los pacientes; en general, tanto los aumentos de AST como los de ALT se produjeron dentro de los 10 días posteriores a la administración del fármaco y regresaron a valores de Grado 2 o menores dentro de los 15 días. Se observaron aumentos de Grado 3 o 4 en los valores de bilirrubina en el 13% de los pacientes, 2 de los cuales se reportaron como hiperbilirrubinemia de Grado 4; uno de estos pacientes debió suspender el tratamiento y otro presentó falla multiorgánica y murió. Ocho pacientes (7%) presentaron aumentos de Grado 3 o 4 en los valores de bilirrubina sérica al realizarse las últimas mediciones; estos pacientes murieron por sepsis y/o falla multiorgánica. Deberá controlarse la función hepática y suspenderse el tratamiento con Clofarabina si se registraran elevaciones de Grado 3 o superiores en los valores de enzimas hepáticas.

Toxicidad renal

Se observaron aumentos de Grado 3 o 4 en los valores de creatinina en el 8% de los pacientes que participaron de los estudios clínicos; se reportó falla renal aguda de Grado 3 en tres pacientes (3%) y de Grado 4 en dos pacientes (2%). Se observó hematuria en el 13% de los pacientes. Deberá controlarse la toxicidad renal de los pacientes e interrumpirse o suspenderse el tratamiento si fuera necesario.

Reacciones cutáneas

Se reportó casos graves de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica, algunos fatales. Suspender el tratamiento en caso de dermatitis exfoliativa bullosa o ante la sospecha de Síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica.

Toxicidad embrio-fetal

Clofarabina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Las dosis intravenosas administradas a ratas y conejos durante la organogénesis causaron un aumento de reabsorciones, malformaciones y variaciones.

Uso durante el embarazo

Clofarabina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Las dosis intravenosas de clofarabina administradas a ratas y conejos durante la organogénesis causaron un aumento de reabsorciones, malformaciones y variaciones.

Interacciones con otros fármacos

Ver Posología

Se ha podido demostrar que es poco probable que los inhibidores e inductores del citocromo p450 afecten el metabolismo de la clofarabina. No se ha estudiado el efecto de clofarabina en el metabolismo de los sustratos del citocromo p450.

-Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

La clofarabina no ha sido estudiada en cuanto a su potencial carcinogénico.

La clofarabina presentó actividad clastogénica en la prueba de aberración cromosómica con células de mamíferos in vitro y en el ensayo de micronúcleos en ratas in vivo. No mostró actividad mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana (Test de Ames).

Los estudios realizados en ratones, ratas, y perros han demostrado efectos adversos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos. En ratones machos que recibieron dosis intraperitoneales de 3 mg/kg/día (9 mg/m²/día, aproximadamente el 17% de la dosis clínica recomendada basada en mg/m²), se observó degeneración testicular y de los tubos seminíferos y atrofia. Los testículos de las ratas que recibieron 25 mg/kg/día (150 mg/m²/día, aproximadamente 3 veces la dosis clínica recomendada basada en mg/m²) en un estudio de infusión intravenosa de 6 meses, mostraron degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátidas y atrofia de células intersticiales. En un estudio de infusión intravenosa de 6 meses efectuado en perros, se observó degeneración celular de la epitelio y degeneración del epitelio seminífero en los testículos en perros que recibieron 0,375 mg/kg/día (7,5 mg/m²/día, aproximadamente el 14% de la dosis clínica recomendada basada en mg/m²). En ratones hembras que recibieron dosis de 75 mg/kg/día (225 mg/m²/día, aproximadamente 4 veces las dosis recomendada en humanos, basada en mg/m²), la única dosis administrada a ratones hembras, se observó degeneración o atrofia del ovario y apoptosis de la mucosa uterina. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad humana.

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor profundidad en Advertencias y Precauciones:

- Mielosupresión

- Hemorragia
- Infecciones graves
- Hiperuricemia (Lisis Tumoral)
- Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) y Síndrome de Extravasación Capilar
- Enfermedad Veno-Oclusiva hepática
- Hepatotoxicidad
- Toxicidad renal
- Enterocolitis
- Reacciones cutáneas

Experiencia de los estudios publicados.

Debido a que los estudios clínicos son conducidos bajo una amplia variedad de condiciones, los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de una droga no pueden ser comparados directamente con los índices de reacciones adversas observados en los estudios clínicos de otra droga, y pueden no reflejar los índices observados en la práctica clínica.

Los datos que se describen a continuación reflejan los niveles de exposición a la clofarabina en pacientes pediátricos con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) (70 pacientes) o Leucemia Mieloaguda (LMA) (45 pacientes) refractaria o recurrente. En estudios publicados, ciento quince (115) pacientes recibieron la dosis recomendada de Clofarabina de 52 mg/m² en forma diaria x 5 días. El número promedio de ciclos de tratamiento fue de 2. La cantidad media acumulada de Clofarabina recibida por los pacientes pediátricos durante todos los ciclos de tratamiento fue de 540 mg.

Las reacciones adversas más frecuentes registradas con Clofarabina fueron: náuseas, vómitos, diarrea, neutropenia febril, cefalea, erupciones, prurito, parestia, fatiga, síndrome de entredigestión palmo-plantar, ansiedad, enrojecimiento facial, e inflamación de la mucosa.

La Tabla 1 presenta los eventos adversos, independientemente de la causa, según la Clase de Sistema Orgánico, incluyendo las reacciones adversas graves o con riesgo de muerte (grado 3 o grado 4, de acuerdo con los criterios de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer), reportadas en $\geq 5\%$ de los 115 pacientes en el grupo que recibió la dosis de 52 mg/m² (análisis combinado) de pacientes pediátricos con LLA y LMA. Más adelante se brinda una información más detallada y el seguimiento de ciertos eventos.

Tabla 1: Eventos adversos reportados con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ de incidencia general), independientemente de la causa, según la Clase de Sistema Orgánico (N=115, análisis combinado)

Clase de Sistema Orgánico*	Término preferido*	LLA/LMA (N=115)	Por grado según la escala de criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer						
			1	2	3	4	5		
Trastornos hematológicos y del sistema linfático	Neutropenia febril	63	54.8	59	51.3	3	2.6	-	-
	Neutropenia	11	9.6	3	2.6	8	7.0	-	-
Trastornos cardíacos	Derriame pericárdico	9	7.8	-	-	1	0.9	-	-
	Taquicardia	40	34.8	6	5.2	-	-	-	-
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal	40	34.8	8	7.0	-	-	-	-
	Dolor abdominal alto	9	7.8	1	0.9	-	-	-	-
	Diarrea	64	55.7	14	12.2	-	-	-	-
	Sangrado gingival	16	13.9	7	6.1	1	0.9	-	-
	Hemorragia bucal	6	5.2	2	1.7	-	-	-	-
	Náuseas	84	73.0	16	13.9	1	0.9	-	-
	Petequias en la mucosa bucal	6	5.2	4	3.5	-	-	-	-
	Prurito	9	7.8	2	1.7	-	-	-	-
	Estomatitis	8	7.0	1	0.9	-	-	-	-
	Vómitos	39	33.9	9	7.8	1	0.9	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Asidemia	12	10.4	1	0.9	1	0.9	-	-
	Escalofríos	39	33.9	3	2.6	-	-	-	-
Trastornos hepato biliares	Fatiga	39	33.9	3	2.6	2	1.7	-	-
	Intinabilidad	11	9.6	1	0.9	-	-	-	-
	Inflamación de la mucosa	18	15.7	2	1.7	-	-	-	-
	Edema	14	12.2	2	1.7	-	-	-	-
	Dolor	39	33.9	9	7.8	1	0.9	-	-
	Pneumía	45	39.1	16	13.9	-	-	-	-
	Ictericia	9	7.8	2	1.7	-	-	-	-
	Bacteriemia	10	8.7	10	8.7	-	-	-	-
	Cardiopatías	8	7.0	1	0.9	-	-	-	-
	Infección relacionada con el catéter	14	12.2	13	11.3	-	-	-	-
Infecciones e infestaciones	Celulitis	9	7.8	7	6.1	-	-	-	-
	Colitis por Clostridium	8	7.0	6	5.2	-	-	-	-
	Herpes simple	11	9.6	6	5.2	-	-	-	-
	Herpes zoster	8	7.0	6	5.2	-	-	-	-
	Cardiopatías oral	13	11.3	2	1.7	-	-	-	-
	Neumonía	11	9.6	6	5.2	1	0.9	1	0.9

* Los pacientes que experimentan más de un término preferido dentro de la misma clase de sistema orgánico se cuentan solo una vez en los totales de dicho sistema orgánico. Los pacientes con más de una ocurrencia del mismo término preferido se cuentan solo una vez para ese término preferido y toman el grado más alto de severidad.

Tabla 1: Eventos adversos reportados con mayor frecuencia ($\geq 5\%$ de incidencia general), por Clase de Sistema Orgánico (N=115 análisis combinado) (Continuación)

Clase de Sistema Orgánico*	Término preferido*	LLA/LMA (N=115)	Por grado según la escala de criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer							
			1	2	3	4	5			
Infecciones e infestaciones (continuación)	Sepsis	11	9.6	5	4.4	2	1.7	4	3.5	
	Shock séptico	8	7.0	1	0.9	2	1.7	5	4.4	
	Bacteriemia por estafilococo	7	6.1	5	4.4	1	0.9	-	-	
	Sepsis por estafilococo	6	5.2	5	4.4	1	0.9	-	-	
	Infección del tracto respiratorio superior	6	5.2	1	0.9	-	-	-	-	
Trastornos metabólicos y nutricionales	Anorexia	34	29.6	6	5.2	8	7.0	-	-	
	Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	10	8.7	3	2.6	-	-	-	
Neclomía Benigno, Maltrato e inspección (incluido quistes y pólipos)	Dolor de espalda	12	10.4	3	2.6	-	-	-	-	
	Dolor de codo	11	9.6	3	2.6	-	-	-	-	
	Artralgia	16	13.9	3	2.6	-	-	-	-	
	Dolor en las extremidades	34	29.6	6	5.2	-	-	-	-	
Trastornos del sistema nervioso	Síndrome de Iliis tumoral	7	6.1	7	6.1	-	-	-	-	
	Cefalea	49	42.6	8	7.0	-	-	-	-	
	Letargia	12	10.4	1	0.9	-	-	-	-	
	Somnolencia	11	9.6	1	0.9	-	-	-	-	
	Agitación	11	9.6	1	0.9	-	-	-	-	
	Anidiedad	24	20.9	2	1.7	-	-	-	-	
	Trastornos renales y urinarios	Hematuria	15	13.0	2	1.7	-	-	-	-
		Diarrea	15	13.0	6	5.2	2	1.7	-	-
	Trastornos respiratorios, óticos y del mediastino	Epistaxis	31	27.0	19	16.5	-	-	-	-
		Derrame pleural	14	12.2	4	3.5	2	1.7	-	-
Dificultad respiratoria		12	10.4	5	4.4	3	2.6	1	0.9	
Targitosis		13	11.3	4	3.5	1	0.9	-	-	
Edema		13	11.3	4	3.5	1	0.9	-	-	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Síndrome de entredigestión palmo-plantar	18	15.7	8	7.0	-	-	-	-	
	Prurito	30	26.1	7	6.1	-	-	-	-	
	Dratido	49	42.6	1	0.9	-	-	-	-	
	Erupciones	44	38.3	1	0.9	-	-	-	-	
	Erupciones purpúricas	9	7.8	-	-	-	-	-	-	
Trastornos vasculares	Enrojecimiento facial	22	19.1	-	-	-	-	-	-	
	Hipertensión	15	13.0	4	3.5	-	-	-	-	
	Hipotensión	33	28.7	13	11.3	1	0.9	-	-	

* Los pacientes que experimentan más de un término preferido dentro de la misma clase de sistema orgánico se cuentan solo una vez en los totales de

dicho sistema orgánico. Los pacientes con más de una ocurrencia del mismo término preferido se cuentan solo una vez para ese término preferido y toman el grado más alto de severidad.

Con menor frecuencia se reportaron las siguientes reacciones adversas en 1-4% de los 115 pacientes pediátricos con LLA o LMA: Trastornos gastrointestinales: fúrtis, pancreatitis Trastornos hepato biliares: hiperbilirrubinemia Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad Infecciones e infestaciones: infección bacteriana, bacteriemia por Enterococcus, bacteriemia por Escherichia, sepsis por Escherichia, infección fúngica, sepsis fúngicas, gastroenteritis por adenovirus, infección, influenza, infección por virus de Parainfluenza, neumonía fúngica, neumonía atípica primaria, infección por virus sincial respiratorio, sinusitis, infección por estafilococo Pruebas bioquímicas: aumento de creatinina en sangre Trastornos psiquiátricos: alteración del estado mental Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino: edema pulmonar La Tabla 2 presenta la incidencia de anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, tras la administración de Clofarabina en dosis de 52 mg/m² en pacientes pediátricos con LLA y LMA (n=115).

Tabla 2: Incidencia de anomalías emergentes del tratamiento, tras la administración de Clofarabina

Parámetros	Cualquier grado	Grado 3 o mayor
Anemia (N=114)	95 (83.3%)	86 (75.4%)
Leucopenia (N=114)	100 (87.7%)	100 (87.7%)
Linfopenia (N=113)	93 (82.3%)	93 (82.3%)
Neutropenia (N=113)	72 (63.7%)	72 (63.7%)
Trombocitopenia (N=114)	92 (80.7%)	91 (79.8%)
Valores altos de creatinina (N=115)	57 (49.5%)	9 (7.8%)
Valores altos de GOT (N=100)	74 (74.0%)	36 (36.0%)
Valores altos de GPT (N=113)	91 (80.5%)	49 (43.4%)
Valores altos de bilirrubina total (N=114)	51 (44.7%)	15 (13.2%)

-Toxicidad hematológica Las reacciones adversas hematológicas reportadas con mayor frecuencia en pacientes pediátricos incluyeron neutropenia febril (55%) y neutropenia no febril (10%).

-Infecciones El 48% de los pacientes pediátricos presentaron 1 o más infecciones previo al inicio del tratamiento. El 63% de los pacientes experimentalmente al menos 1 infección luego del tratamiento con Clofarabina, incluyendo infecciones fúngicas, virales y bacterianas.

-Toxicidad hepática Con frecuencia se observó toxicidad hepatobiliar en los pacientes pediátricos durante el tratamiento con Clofarabina.

En el 36% de los pacientes se registró una elevación de Grado 3 o 4 en los valores de la aspartato aminotransferasa (AST), mientras que en el 44% de los pacientes también se registró una elevación de Grado 3 o 4 en los valores de la alanina aminotransferasa (ALT). En el 13% de los pacientes se observó una elevación de Grado 3 en los valores de bilirrubina, con 2 eventos reportados como hiperbilirrubinemia de Grado 4 (2%), uno de los cuales causó la interrupción del tratamiento; un paciente falleció por disfunción orgánica múltiple. Se notificaron 2 casos (2%) de enfermedad venooclusiva (EVO) que se consideraron relacionados con el fármaco del estudio.

En los pacientes que disponían de datos de seguimiento, las elevaciones en los valores de AST y ALT fueron transitorios y en general de ≤ 15 días de duración. La mayoría de las elevaciones en los valores de AST y ALT tuvieron lugar durante los primeros 10 días de administración de Clofarabina y se recuperaron a un grado \leq grado 2 en 15 días. Cuando se disponía de datos de seguimiento, la mayoría de las elevaciones de bilirrubina se recuperaron a un grado ≤ 2 en 10 días. Ocho pacientes presentaban elevaciones de grado 3 o 4 en los valores de bilirrubina sérica en la última medición; estos pacientes murieron por sepsis y/o por disfunción orgánica múltiple.

-Toxicidad renal La toxicidad renal más prevalente entre los pacientes pediátricos fue el aumento de la creatinina plasmática. En el 8% de los pacientes se observaron niveles altos de creatinina de Grado 3 o 4. Se reportó insuficiencia renal de grado 3 en 3 pacientes (3%) y de grado 4 en otros 2 pacientes (2%). Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral, y la hiperuricemia pueden contribuir a la toxicidad renal. Se observó hematuria en el 13% del total de pacientes.

-Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS) Se notificaron reacciones adversas asociadas con SRIS en 2 pacientes (2%).

-Síndrome de extravasación capilar Se notificaron reacciones adversas asociadas con síndrome de extravasación capilar en 4 pacientes (4%). Los síntomas incluyeron: dificultad respiratoria de inicio rápido, hipotensión, derrame pleural y pericárdico, y disfunción orgánica múltiple.

Se recomienda monitorear cuidadosamente al paciente para detectar la presencia de este síndrome e intervenir en forma inmediata. El uso de esteroides profilácticos (por ejemplo 100 mg/m² hidrocortisona los Días 1 a 3) puede ser beneficioso para evitar los signos o síntomas del SRIS o del síndrome de extravasación capilar. Los médicos deben estar alerta para reconocer las manifestaciones de este síndrome en forma temprana, y deberán interrumpir la administración de Clofarabina ante la presencia de dichos signos o síntomas e iniciar las medidas de apoyo pertinentes. Una vez que el paciente se haya estabilizado y su función orgánica haya retornado a sus niveles basales, se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con Clofarabina reduciendo la dosis en un 25%.

-Experiencia posterior a la comercialización Se identificaron las siguientes reacciones adversas con el uso de Clofarabina luego de su aprobación. Dado que estas reacciones fueron informadas en forma voluntaria por una población de tamaño incierto, no es posible estimar con certeza su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición a la droga. La decisión de incluir dichas reacciones en el prospecto se basa en uno o más de los siguientes factores: (1) la gravedad de la reacción, (2) la frecuencia con la que ha sido reportada, o (3) la conexión causal con Clofarabina.

-Trastornos hematológicos y del sistema linfático: depresión de la médula ósea -Trastornos hepato biliares: Se informaron reacciones adversas hepatotóxicas graves indicativas de una enfermedad venooclusiva en pacientes adultos tras el trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés). Estos pacientes recibieron regímenes que contenían busulfán, melfalan, y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. -Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han reportado

casos de Síndrome Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica en pacientes que estaban recibiendo o que recientemente habían sido tratados con Clofarabina y otros medicamentos (tales como allopurinol o antibióticos) conocidos por causar estos síndromes.

También se reportaron otras enfermedades exfoliativas.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Hasta la fecha no se han realizado estudios clínicos in vivo de interacción medicamentosas. Ver otras secciones "Posología" y "Precauciones"

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

-Embarazo: Embarazo Categoría D Clofarabina puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. La clofarabina fue teratogénica en ratas y conejos. Se observó toxicidad en el desarrollo (reducción del peso corporal del feto y aumento de pérdidas post-implante) y mayor incidencia de malformaciones y variaciones (aspectos externos evidentes, tejidos blandos, osificación retardada y esquelética), en las ratas que recibieron 54 mg/m²/día (que equivale aproximadamente a la dosis clínica recomendada sobre la base de mg/m²), y en los conejos que recibieron 12 mg/m²/día (aproximadamente el 23% de la dosis clínica recomendada sobre la base de mg/m²).

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas que hayan utilizado clofarabina.

Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser advertida del riesgo potencial para el feto. Se debe informar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con clofarabina. Deberá aconsejarse a todos los pacientes que utilicen métodos anticonceptivos eficaces para evitar el embarazo.

-Lactancia

Se desconoce si clofarabina o sus metabolitos son excretados en la leche humana. Debido al potencial de tumorigenicidad que ha demostrado la clofarabina en estudios realizados en animales y al potencial de reacciones adversas graves, es importante que las mujeres tratadas con clofarabina no amamenten a sus niños. Las mujeres no deben amamentar durante el tratamiento con Clofarabina.

-Uso en población pediátrica

Se estableció la eficacia y la seguridad de la clofarabina en pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda refractaria o recurrente.

-Uso en población geriátrica

Aun no ha podido establecerse la seguridad y eficacia de Clofarabina en pacientes mayores de 65 años.

-Uso en adultos con malignidades hematológicas

No se ha podido establecer la seguridad y eficacia de Clofarabina en pacientes adultos con malignidades hematológicas.

-Insuficiencia renal

La dosis inicial de Clofarabina debe reducirse a la mitad en pacientes con aclaramiento de creatinina entre 30-60 ml/min. No hay suficiente información como para realizar recomendaciones específicas de dosis en pacientes con aclaramiento de creatinina menor a 30 ml/min ni en pacientes sometidos a diálisis.

Se analizaron los parámetros farmacocinéticos de la clofarabina en pacientes con insuficiencia renal y con función renal procedentes de un estudio realizado con tres pacientes pediátricos y dos pacientes adultos. En los pacientes con un aclaramiento de creatinina de 60 a menos de 90 ml/min (N=47) y de 30 a menos de 60 ml/min (N=30), el ABC promedio de clofarabina registró un aumento del 60% y del 140%, respectivamente, en comparación con los pacientes con función renal normal (N=66) (aclaramiento de creatinina mayor de 90 ml/min).

-Insuficiencia hepática

Clofarabina no ha sido estudiado en pacientes con insuficiencia hepática.

SOBREDOSIS

No se conocen casos de sobredosis con Clofarabina. La dosis diaria más alta administrada a un ser humano hasta la fecha (en mg/m²) ha sido de 70 mg/m²/día x 5 días (2 pacientes pediátricos con LLA). Las toxicidades reportadas en estos 2 pacientes incluyeron hiperbilirrubinemia de grado 4, vómitos de grado 2 y 3, y erupción maculopapular de grado 3.

Ante la eventualidad de una sobredosisación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

CONSERVACION

conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30° C, en su envase original.

PRESENTACIONES

Se presenta en envases por 1, 2, 4 y 10 frascos ampolla.

ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE A SU MEDICO

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas"

"Este medicamento debe ser administrado sólo bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica..."

MANUTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Especialidad Médica autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 57.728.



Elaborado por Quality Pharma S.A. Villegas 1320 / 1510, San Justo, Provincia de Bs. As., Argentina Para Laboratorio LKM S.A. Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina Dir. Tec.: Eduardo P. Bruzzone, Farmacéutico.