



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

DISPOSICIÓN Nº **3620**

BUENOS AIRES, **17 ABR 2017**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-015108-16-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CLOFAZIC / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLOFARABINA 20 mg, aprobada por Certificado Nº 55.936.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la

VP
MA



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 3620

Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLOFAZIC / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLOFARABINA 20 mg, aprobada por Certificado N° 55.936 y Disposición N° 7630/10, propiedad de la firma MONTE VERDE S.A., cuyos textos constan de fojas 33 a 34, 63 a 64 y 93 a 94, para los rótulos, de fojas 35 a 55, 65 a 85 y 95 a 115, para los prospectos y de fojas 170 a 190, para la información para el paciente.

UP
1/24



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 3 6 2 0

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 7630/10 los rótulos autorizados por las fojas 33 a 34, los prospectos autorizados por las fojas 35 a 55 y la información para el paciente autorizada por las fojas 170 a 176, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

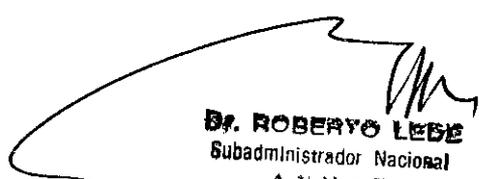
ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 55.936 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-015108-16-1

DISPOSICIÓN Nº 3 6 2 0

Jfs


Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **3620** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.936 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MONTE VERDE S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLOFAZIC / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLOFARABINA 20 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 7630/10.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-006004-09-9.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Rótulos, prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7630/10.	Rótulos de fs. 33 a 34, 63 a 64 y 93 a 94, corresponde desglosar de fs. 33 a 34. Prospectos de fs. 35 a 55, 65 a 85 y 95 a 115, corresponde desglosar de fs. 35 a 55. Información para el paciente de fs. 170 a 190, corresponde desglosar de fs. 170 a 176.-

Handwritten signatures and initials, including a large signature and the number 1707.



"2017 - AÑO DE LAS ENERGÍAS RENOVABLES"

Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MONTE VERDE S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 55.936 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días....., del mes de.....

17 ABR 2017

Expediente N° 1-0047-0000-015108-16-1

DISPOSICIÓN N°

Jfs

3620

Dr. ROBERTO LEDE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.

LP
10/4

PROYECTO DE ROTULO

**CLOFAZIC
CLOFARABINA 20 mg
Solución Inyectable**

3620
17 ABR 2017



Industria Paraguaya

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 20 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina	20,000 mg
Cloruro de sodio	180,000 mg
Agua calidad inyectable c.s.p.	20,000 ml

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

La solución diluida puede guardarse hasta 24 horas a temperatura ambiente (ver preparación de la solución).

VENCIMIENTO:

LOTE:

**ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA DENTRO DE UN PLAN DE
MINIMIZACIÓN DE RIESGOS.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

**ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO
ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE
REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO
DE SALUD.**

CERTIFICADO Nº: 55.936

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

ef
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D N I 16.558.018

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

108

3620



DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldino Ramón Lovera esquina del Carmen y 16 de Noviembre, de la ciudad de Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

NOTA: Igual texto se utilizará para las presentaciones de 4 frascos ampolla.

ef
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Polloia
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D N° 16.656.018

B
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

100

3620



PROYECTO DE PROSPECTO

CLOFAZIC CLOFARABINA 20 mg Solución Inyectable

Industria Paraguaya

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina	20,000 mg
Cloruro de sodio	180,000 mg
Agua calidad inyectable c.s.p.	20,000 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, antimetabolito.
Código ATC: L01BB06

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción:

Clofarabina es un antimetabolito análogo de nucleósido purínico. Se cree que su actividad antitumoral se debe a 3 mecanismos:

- Inhibición de la ADN polimerasa α , que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis / reparación del ADN.
- Inhibición de la ribonucleósido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato (dNTP).
- Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.

Clofarabina tiene que difundir o ser transportada primero a las células diana, donde las cinasas intracelulares la fosforilan secuencialmente a sus formas mono y difosfato y, finalmente, al conjugado activo, clofarabina 5'-trifosfato. Clofarabina presenta una elevada afinidad por una de las enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicidina cinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicidina.

up
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
t. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.558.018

B
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

Además, clofarabina presenta una mayor resistencia a la degradación celular por parte de la adenosina desaminasa y una menor susceptibilidad a la escisión fosforolítica que otros principios activos de su clase, mientras que la afinidad de clofarabina trifosfato por la ADN polimerasa α y por la ribonucleótido reductasa es similar o superior a la de la desoxiadenosina trifosfato.

Efectos farmacodinámicos:

Los estudios *in vitro* han demostrado que clofarabina inhibe el crecimiento celular y que es citotóxica para diversas líneas celulares rápidamente proliferativas, tanto hematológicas como de tumores sólidos. También ha mostrado ser activa frente a macrófagos y linfocitos quiescentes. Además, clofarabina retrasó el crecimiento tumoral y, en algunos casos, provocó la regresión del tumor en una serie de injertos tumorales humanos y murinos implantados en ratones.

Farmacocinética

La farmacocinética de la clofarabina se estudió en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años con LLA o LMA recidivada o refractaria.

La infusión intravenosa de 52 mg/m² de clofarabina genera una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de superficie corporal. Sin embargo, la C_{máx} es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños la C_{máx} alcanzada al final de la infusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 Kg al que se le haya administrado la misma dosis de clofarabina por m². Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de infusión en los niños de peso < 20 Kg.

El volumen de distribución en el estado estacionario es de 172 l/m² y la unión a proteínas plasmáticas es del 47,1%.

La eliminación de clofarabina tiene lugar a través de una combinación de excreción renal y de excreción extrarrenal. Alrededor del 60% de la dosis se excreta sin cambios por la orina en un plazo de 24 horas. Las tasas de aclaramiento de la clofarabina parecen ser mucho mayores que las tasas de filtración glomerular, lo que sugiere que tanto la filtración como la secreción tubular actúan como mecanismos de eliminación renal. No obstante, dado que no existe un metabolismo detectable de la clofarabina por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), las vías de eliminación extrarrenal siguen sin conocerse.

La vida media de eliminación es de 5,2 hs.

No se observaron diferencias manifiestas en la farmacocinética del fármaco entre los pacientes con LLA y con LMA ni entre varones y mujeres.

No se ha establecido ninguna relación entre la exposición a la clofarabina o a la clofarabina trifosfato y la eficacia o la toxicidad en esta población.

Poblaciones especiales:

Adultos (> 21 y < 65 años de edad): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de clofarabina en los pacientes adultos. No obstante, la farmacocinética de clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la administración de una sola dosis de 40 mg/m² en infusión intravenosa a lo largo de 1 hora fue comparable a la previamente descrita para los pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de 52 mg/m² de clofarabina en infusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas durante 5 días consecutivos.

Pacientes ancianos (≥ 65 años): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de clofarabina en los pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: Hasta la fecha, 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 a <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.

Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad); el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos.

INDICACIONES

3620



Tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad, que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera.

La seguridad y la eficacia del fármaco se han evaluado en estudios con pacientes ≤ 21 años de edad en el momento del diagnóstico inicial.

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACION

La terapia debe ser iniciada y controlada por un médico oncólogo especialista en el tratamiento de pacientes con leucemias agudas

Población adulta (incluidos ancianos)

En la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia del tratamiento con clofarabina en los pacientes adultos.

Niños y adolescentes (≥ 1 año de edad):

La dosis recomendada es de 52 mg/m^2 de superficie corporal al día, administrados mediante infusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. El área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura real del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contado a partir del inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) y de la función orgánica basal. Puede ser necesario disminuir la dosis un 25% en aquellos pacientes que presenten efectos tóxicos significativos (ver más adelante). En la actualidad, existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacientes con más de 3 ciclos terapéuticos.

La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento. Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten una mejoría hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Niños (de peso $< 20 \text{ kg}$):

Se debe considerar un tiempo de infusión > 2 horas para ayudar a reducir los síntomas de ansiedad e irritabilidad y a fin de evitar concentraciones máximas, excesivamente elevadas, de clofarabina.

Niños (< 1 año de edad):

MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co-Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MOA

No existen datos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de clofarabina en lactantes. Por lo tanto, todavía no se han establecido las recomendaciones relativas a las pautas de dosificación seguras y eficaces en estos pacientes (<1 año).

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos:

Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado/biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persistente, se recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo anterior una vez el RAN haya retornado a niveles $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Si el paciente presenta un RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ durante más de 4 semanas (contando a partir del día de inicio del último ciclo), se recomienda reducir en un 25% la dosis del ciclo siguiente.

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos no hematológicos:

- *Acontecimientos infecciosos:* si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, se puede interrumpir el tratamiento con clofarabina hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada. Una vez controlada, el tratamiento se puede reanudar en dosis completas. En caso de que se produzca una segunda infección clínicamente significativa, se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina hasta que la infección esté clínicamente controlada, momento en el que se puede reanudar la administración del fármaco en dosis un 25% más bajas.
- *Acontecimientos no infecciosos:* si un paciente sufre uno o más efectos tóxicos graves (toxicidad de grado 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad [CCT] del National Cancer Institute [NCI] de los EE.UU., con la excepción de náuseas y vómitos), el tratamiento se debe retrasar hasta que dichos efectos tóxicos se hayan resuelto y retornado a los valores basales o hasta que dejen de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que clofarabina se administre en dosis un 25% más bajas.

En caso de que un paciente sufra un mismo efecto tóxico grave por segunda vez, el tratamiento se debe retrasar hasta que dicho efecto tóxico se resuelva y retorne a los valores basales o hasta que deje de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del

tratamiento. Se recomienda entonces que clofarabina se administre en dosis otro 25% adicional más bajas.

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico grave por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (ver excepciones más arriba) o un efecto tóxico que comporte riesgo para la vida o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.)

Pacientes con insuficiencia renal:

Los datos limitados disponibles indican que la clofarabina se puede acumular en pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido. La clofarabina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal grave y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado.

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a <60 ml/min) requieren una reducción del 50% de la dosis.

Pacientes con deterioro de la función hepática:

No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad); el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contraindicado en los pacientes con deterioro grave de la función hepática y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática.

Forma de administración

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la administración, ver "Preparación de la solución".

La dosis recomendada se debe administrar diariamente mediante infusión intravenosa, aunque en los ensayos clínicos se ha administrado a través de un catéter venoso central. Clofarabina no se debe mezclar con otros fármacos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intravenosa utilizada para la administración de otros medicamentos.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la clofarabina o a alguno de sus excipientes.

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



Lactancia.

ADVERTENCIAS

Clofarabina es un antineoplásico muy potente que presenta reacciones hematológicas y no hematológicas severas. Por ello es preciso controlar los siguientes parámetros en los pacientes que se encuentren recibiendo tratamiento con clofarabina:

- Recuentos sanguíneos completos y recuentos plaquetarios completos con regularidad y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen citopenias.
- Control de la función hepática y renal antes de y durante el período de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina, enzimas hepáticas y/o de bilirrubina.
- Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el período de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.

Se debe prever la depresión de la médula ósea. Esta es normalmente reversible y parece que depende de la dosis. En pacientes tratados con clofarabina se ha observado depresión grave de la médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden ser mortales. La mayoría de los casos estaban asociados con trombocitopenia.

Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos presentaba 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, como sepsis grave con resultado potencialmente mortal. Debe controlarse en los pacientes los signos y síntomas de infección y tratarse inmediatamente.

Se ha descrito la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, la tiflitis y la colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se producía con más frecuencia en los 30 días siguientes al tratamiento y en el contexto de poliquimioterapia. La enterocolitis puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a un desenlace mortal. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de enterocolitis.

Se han notificado síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluidos casos mortales. Se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina en caso de exantema exfoliativo o bulloso, o si se sospecha la existencia de SSJ o NET.

La administración de clofarabina da 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 y de liberación de citocinas (p. ej., 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.

- Debe considerarse la administración profiláctica de alopurinol si se prevé hiperuricemia (lisis tumoral).
- Los pacientes deben recibir líquidos por vía intravenosa durante el periodo de 5 días de administración de clofarabina para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros acontecimientos.
- El uso de esteroides profilácticos (p. ej., 100 mg/m² de hidrocortisona los días 1 a 3) puede ser beneficioso para prevenir los signos o síntomas del SRIS o de la extravasación capilar.

En caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de un SRIS, síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con clofarabina e iniciar las medidas de apoyo pertinentes.

Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración. Se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con clofarabina, generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgánica haya retornado a sus niveles basales.

La mayoría de los pacientes que responden a clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento. Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten una mejoría hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardíacas y a aquellos que estén tomando

medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca.

No hay experiencia de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (definida en ensayos clínicos como creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) pero debe tomarse en cuenta que clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Los datos farmacocinéticos indican que clofarabina se puede acumular en pacientes con capacidad disminuida de aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver posología para ajustes de dosis). No se ha establecido el perfil de seguridad de clofarabina en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes que estén recibiendo terapia de reemplazo renal.

Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos.

Se ha observado que la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas aumentan, en particular infección, mielosupresión (neutropenia) y hepatotoxicidad, cuando clofarabina se utiliza en combinación. A este respecto, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes cuando se utilice clofarabina en regímenes combinados.

Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea; por tanto, se les debe aconsejar respecto a las medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Se indicará a los pacientes que soliciten consejo médico si experimentan síntomas de mareo, desvanecimientos o disminución de la producción de orina. Deben considerarse medicamentos profilácticos antieméticos.

No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica $> 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad); el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos.

Por lo tanto, clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática (ver posología).

3620



Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.

Si un paciente experimenta un efecto tóxico hematológico de neutropenia de grado 4 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$) de una duración ≥ 4 semanas, la dosis debe reducirse en un 25% en el ciclo siguiente.

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico no hematológico grave (de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (con la excepción de náuseas/vómitos) o un efecto tóxico no infeccioso y no hematológico potencialmente mortal o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.).

Los pacientes que han recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas pueden presentar un riesgo más elevado de hepatotoxicidad que sugiera una enfermedad venooclusiva (EVO), tras el tratamiento con clofarabina (40 mg/m^2) utilizada en combinación con etopósido (100 mg/m^2) y ciclofosfamida (440 mg/m^2). En el período de postcomercialización, después del tratamiento con clofarabina, las reacciones adversas hepatotóxicas graves de EVO en pacientes pediátricos y adultos se han asociado con un desenlace mortal. Se han notificado casos de hepatitis y fallo hepático, incluyendo casos con desenlace mortal, con el tratamiento con clofarabina.

La mayor parte de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que incluían busulfan, melfalan, y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. Se han notificado varios acontecimientos hepatotóxicos en un estudio de poliquimioterapia en fase 1/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente.

Los datos disponibles en la actualidad acerca de la seguridad y la eficacia de clofarabina cuando ésta se administra durante más de 3 ciclos de tratamiento son escasos.

Cada frasco ampolla de clofarabina contiene 180 mg de cloruro sódico. Esto equivale a 3,08 mmol (o 70,77 mg) de sodio y debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que sigan una dieta con contenido restringido de sodio.

PRECAUCIONES

Anticoncepción en hombres y mujeres

MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D.N.I. 16.558.018

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmer Mastandrea
APODERADA

708

Las mujeres en edad fértil y los varones sexualmente activos tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de clofarabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. Clofarabina puede provocar graves defectos natales si se administra durante el embarazo. Por ello, no debería utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese claramente necesario (es decir, sólo cuando el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo al que se expone al feto). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, es preciso explicarle los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

No se sabe si clofarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de clofarabina a través de la leche en los animales. No obstante, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, la paciente debe dejar de dar el pecho al bebé antes, durante y después del tratamiento con clofarabina.

Fertilidad

Se han observado efectos tóxicos relacionados con la dosis en los órganos reproductores masculinos de ratones, ratas y perros y en los órganos reproductores femeninos de ratones. Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, se debe conversar con los pacientes acerca de sus planes reproductivos cuando sea pertinente.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Clofarabina fue teratogénica en ratas y conejos. Se comunicó un aumento de las pérdidas postimplantación, una reducción del peso corporal fetal y una disminución del tamaño de las camadas, junto con un aumento del número de malformaciones (malformaciones externas muy evidentes, malformaciones de partes blandas) y de alteraciones esqueléticas (incluida la osificación retardada), en ratas tratadas con dosis que generaban una exposición aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición clínica ($54 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) y en conejos tratados con $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ de clofarabina (no se dispone de los datos relativos a la exposición en conejos). Se consideró que el umbral para la aparición de efectos tóxicos sobre el proceso de desarrollo era de $6 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en las ratas y de $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna fue de

18 mg/m²/día en las ratas y de más de 12 mg/m²/día en los conejos. No se han realizado estudios de fertilidad.

Los estudios de genotoxicidad demostraron que clofarabina no era mutágena en el ensayo de mutación bacteriana reversa, pero sí indujo efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica no activada en las células de ovario de hámster chino y en el ensayo con micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con clofarabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, es preciso advertir a los pacientes de que pueden sufrir efectos adversos tales como mareo, sensación inminente de pérdida del conocimiento o desmayos durante el tratamiento e indicarles que no deben conducir o utilizar máquinas en tales circunstancias.

INTERACCIONES

No se han realizado estudios formales de interacciones con clofarabina hasta la fecha. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente significativa de la clofarabina con otros medicamentos o pruebas de laboratorio.

No existe un metabolismo detectable del fármaco por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, es improbable que interaccione con aquellos principios activos capaces de inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que clofarabina produzca una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una infusión intravenosa de 52 mg/m²/día. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas.

Clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por ello, se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales, así como de aquellos que se eliminan mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina,

MJA

ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco.

El hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con clofarabina fueron: náuseas, vómitos, neutropenia febril, cefalea, exantema, diarrea, prurito, pirexia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, cansancio, ansiedad, inflamación de las mucosas y rubefacción.

La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de estudios clínicos en pacientes (> 1 y ≤ 21 años de edad) con LLA o leucemia mieloide aguda (LMA) que recibieron al menos una dosis de clofarabina a la dosis recomendada de 52 mg/m^2 al día x 5 días.

Las reacciones adversas se detallan en la siguiente tabla según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas descritas durante el periodo de postcomercialización también se incluyen en la siguiente tabla bajo la categoría de frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Los pacientes con LLA o LMA en estadio avanzado pueden sufrir enfermedades concomitantes que confundan y dificulten la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración concomitante de numerosos medicamentos.

Reacciones adversas que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia $\geq 1/100$ en los ensayos clínicos y postcomercialización	
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral <i>Frecuencia no conocida:</i> colitis por <i>C. difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<i>Frecuentes:</i> síndrome de lisis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia febril <i>Frecuentes:</i> neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> anorexia, disminución del apetito, Deshidratación <i>Frecuencia no conocida:</i> hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy frecuentes:</i> ansiedad <i>Frecuentes:</i> agitación, inquietud, cambios en el estado mental
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> cefalea <i>Frecuentes:</i> somnolencia, neuropatía periférica, parestesias, mareo, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes:</i> pérdida de audición
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes:</i> rubefacción* <i>Frecuentes:</i> hipotensión*, síndrome de extravasación capilar, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> dificultad respiratoria, epistaxis, disnea, taquipnea, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes:</i> hemorragias orales, hemorragias gingivales, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la parte alta del abdomen, proctalgia, úlceras orales <i>Frecuencia no conocida:</i> pancreatitis,

	elevaciones de amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica, tiflitis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad venooclusiva, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*, fallo hepático <i>Poco frecuentes:</i> Hepatitis
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> cansancio, pirexia, inflamación mucosa <i>Frecuentes:</i> fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, dolor, escalofríos, irritabilidad, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito <i>Frecuentes:</i> exantema maculopapular, petequias, eritema, exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, exantema generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutánea, eritema generalizado, exantema eritematoso, sequedad de piel, aumento de sudoración <i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculo esqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> dolor en las extremidades, mialgias, dolor óseo, dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cuello y espalda
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> hematuria*
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes:</i> pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Frecuentes:</i> contusión

* = ver más abajo

En esta tabla se incluyen todas las reacciones adversas aparecidas al menos dos veces (es decir, 2 o más acontecimientos).

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: las anomalías analíticas hematológicas más frecuentes observadas en pacientes tratados con clofarabina fueron anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia. La mayoría de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3 .

Durante el periodo de postcomercialización, se han notificado citopenias prolongadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado episodios hemorrágicos en el contexto de la trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a un desenlace mortal.

Trastornos vasculares: los más frecuentemente notificados fueron la rubefacción (ningún acontecimiento serio) y la hipotensión (todos los acontecimientos fueron considerados graves). No obstante, la mayoría de estos casos de hipotensión se notificaron en pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.

Trastornos cardiacos: ningún acontecimiento se consideró grave, siendo el trastorno cardiaco más frecuentemente notificado la taquicardia. La mayoría de los acontecimientos adversos cardiacos se notificaron en los 2 primeros ciclos.

Se notificaron como acontecimientos adversos el derrame pericárdico y pericarditis. En la mayoría de los pacientes, el derrame pericárdico y la pericarditis fueron asintomáticos y de nula o escasa significación clínica en la evaluación ecocardiográfica. No obstante, el derrame pericárdico fue clínicamente significativo en 2 pacientes, en los que produjo un cierto grado de compromiso hemodinámico.

Infecciones e infestaciones: aproximadamente la mitad de los pacientes tenía una o más infecciones en curso antes de recibir el tratamiento con clofarabina. Un total del 83% de los pacientes sufrió al menos una infección después del tratamiento con clofarabina, incluidas infecciones micóticas, víricas y bacterianas. Se consideraron graves los casos de infección relacionada con un catéter, sepsis y shock séptico.

Durante el periodo de postcomercialización, se han notificado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas, que podrían ser mortales. Estas infecciones pueden provocar shock séptico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y/o fallo multiorgánico.

Trastornos renales y urinarios: La nefrotoxicidad más frecuente en los pacientes pediátricos fue el aumento de la creatinina. El aumento de creatinina de grado 3 ó 4 se observó en el 8% de los pacientes. Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral y la lisis tumoral con hiperuricemia pueden contribuir a la nefrotoxicidad. También se observó hematuria e insuficiencia renal aguda (ninguno de consideró grave).

Trastornos hepatobiliares: el hígado es potencialmente un órgano diana para los efectos tóxicos de clofarabina. Se consideraron graves: la colecistitis, la colelitiasis, el daño hepatocelular y la hiperbilirrubinemia. Se notificaron casos de enfermedad venooclusiva (EVO) en pacientes pediátricos considerados como relacionados con el fármaco del estudio.

Los casos de EVO notificados durante el periodo de postcomercialización en pacientes pediátricos y adultos se han asociado a un desenlace mortal

Además, un poco menos de la mitad de los pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de grado grave (\geq grado 3) de las concentraciones de ALT, de AST y de bilirrubina. La mayoría de las elevaciones de la ALT y la AST tuvieron lugar durante los primeros 10 días de administración de clofarabina y se recuperaban a un grado ≤ 2 en 15 días. Cuando se disponía de datos de seguimiento, la mayoría de las elevaciones de bilirrubina se recuperaban a un grado ≤ 2 en 10 días.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o síndrome de extravasación capilar: se notificó un acontecimiento adverso etiquetado como SRIS, síndrome de extravasación capilar (signos y síntomas de liberación de citocinas, por ejemplo, taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) en pacientes pediátricos tratados con clofarabina. Se han notificado acontecimientos de síndrome de lisis tumoral, síndrome de extravasación capilar o SRIS: SRIS, síndrome de extravasación capilar y síndrome de lisis tumoral (algunos de ellos considerados como graves).

Los casos de síndrome de extravasación capilar notificados durante el periodo de postcomercialización se han asociado a un desenlace mortal.

Trastornos gastrointestinales: Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, la tiflitis y la colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. La enterocolitis puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a un desenlace mortal.

3620



Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han notificado síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluso casos mortales, en pacientes que estaban recibiendo tratamiento o han sido tratados recientemente con clofarabina. Se han notificado también otros trastornos exfoliativos.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link:

[http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_nct/applicaciones/lvg_eventos_adversos_nuevo/index.html](http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_nct/applications/lvg_eventos_adversos_nuevo/index.html)

SOBREDOSIS

No se han descrito casos de sobredosis. No obstante, es de esperar que entre los posibles síntomas de sobredosis se encuentren náuseas, vómitos, diarrea y depresión grave de la médula ósea. Hasta la fecha, la dosis diaria máxima administrada a seres humanos ha sido de 70 mg/m² durante 5 días consecutivos (2 pacientes pediátricos con LLA). Los efectos tóxicos observados en estos pacientes fueron, entre otros, vómitos, hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular.

No existe un antídoto específico. Se recomienda suspender inmediatamente la terapia, observar cuidadosamente al paciente e instaurar las medidas de apoyo pertinentes.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

WOP
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 / Mat. Prov. 20249
D N I 16.558.018

M
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN

Clofarabina se debe diluir antes de su administración.

Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micrones, para a continuación diluirlo en una solución para infusión intravenosa con 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%) hasta obtener el volumen total necesario de acuerdo con los ejemplos proporcionados en la tabla que figura a continuación. No obstante, el volumen de dilución final puede variar en función del estado clínico del paciente y del criterio del médico. (Si no es posible utilizar un filtro para jeringa de 0,2 micrones, el concentrado se debe prefiltrar a través de un filtro de 5 micrones, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración).

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m ² /día de clofarabina		
Área de superficie corporal (m ²)	Concentrado (ml)*	Volumen total diluido
≤ 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 contiene 1 mg de clofarabina. Cada frasco ampolla de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina. Por lo tanto, en los pacientes con un área de superficie corporal ≤ 0,38 m², sólo se necesitará parte del contenido de un solo frasco ampolla para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina. Por el contrario, en los pacientes con un área de superficie corporal > 0,38 m², se necesitará el contenido de 1 a 7 frascos ampolla para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina.

El concentrado diluido debe ser una solución clara e incolora. Es preciso inspeccionarla visualmente antes de su administración a fin de descartar la presencia de partículas o de signos de decoloración.

Clofarabina es para un solo uso. Se debe eliminar todo resto de producto no utilizado.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Se debe obrar conforme a los procedimientos recomendados para la adecuada manipulación de los agentes antineoplásicos. Los medicamentos citotóxicos se deben manipular con precaución.

3620



Se recomienda el uso de guantes desechables y de prendas de protección durante la manipulación de clofarabina. Si el producto entra en contacto con los ojos, la piel o las membranas mucosas, enjuague inmediatamente la zona con agua abundante.

Las mujeres embarazadas no deben manipular Clofarabina.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en "Preparación de la solución".

CONSERVACIÓN:

A temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

La solución diluida puede guardarse hasta 24 horas a temperatura ambiente (ver preparación de la solución).

PRESENTACIÓN:

Envase conteniendo 1 y 4 frascos ampolla de 20 mg en 20 ml de solución.

ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA DENTRO DE UN PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRICTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO Nº: 55.936

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

uf
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D N° 16.558.018

M
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmer Mastandrea
APODERADA

3320



DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldino Ramón Lovera esquina del Carmen y 16 de Noviembre, de la ciudad de Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

Fecha de última revisión:

ep
MONTE VERDE S.A.
Farm. Walter O. Pollola
Co Director Técnico
Mat. Nac. 11746 Mat. Prov. 20249
D N I 16.558.018

[Signature]
MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

[Handwritten mark]

3820



INFORMACIÓN PARA PACIENTE

CLOFAZIC CLOFARABINA 20 mg Solución Inyectable

Industria Paraguaya

Venta bajo receta archivada

Lea todo el prospecto detenidamente antes de tomar el medicamento

- Conserve este prospecto ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado a usted personalmente y no debe dársele a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Contenido del prospecto:

- 1- ¿Qué es CLOFAZIC y para qué se utiliza?
- 2- Antes de usar CLOFAZIC
- 3- ¿Cómo utilizar CLOFAZIC?
- 4- Posibles eventos adversos
- 5- Conservación del envase
- 6- Información adicional

1-¿QUÉ ES CLOFAZIC Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

CLOFAZIC contiene el principio activo clofarabina. Clofarabina forma parte de una familia de medicamentos denominados agentes antineoplásicos. Actúa dificultando el crecimiento de los glóbulos blancos anómalos, a los que posteriormente mata. Actúa con mayor eficacia sobre las células que se multiplican con gran rapidez, como las células cancerosas.

CLOFAZIC se usa para tratar a niños (≥ 1 año de edad), adolescentes y adultos jóvenes hasta 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en los que los tratamientos previamente administrados no han funcionado o han dejado de hacerlo. La leucemia linfoblástica aguda se debe al crecimiento anómalo de algunos tipos de glóbulos blancos.

2- ANTES DE USAR CLOFAZIC

No use CLOFAZIC

MONTE VERDE S.A.
Farm. MARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prev. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

M.009

3620



- si es alérgico a clofarabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- si está dando el pecho a un bebé.
- si padece problemas renales o hepáticos graves.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas arriba. Si usted es el padre o la madre de un niño en tratamiento con CLOFAZIC, informe al médico si su hijo se encuentra en alguna de tales situaciones.

Tenga especial cuidado:

Es posible que CLOFAZIC no sea un tratamiento adecuado para usted:

- si ha sufrido algún tipo de reacción grave con anterioridad tras el uso de este medicamento;
- si padece alguna enfermedad renal o la padeció en el pasado;
- si padece alguna enfermedad hepática o la padeció en el pasado;
- si padece alguna enfermedad cardiaca o la padeció en el pasado.

Informe inmediatamente a su médico o al profesional sanitario a su cargo si experimenta cualquiera de los siguientes problemas, ya que es posible que sea necesario suspender el tratamiento:

- si presenta fiebre o temperatura elevada: dado que clofarabina hace que la médula ósea fabrique un menor número de células sanguíneas, es posible que contraiga infecciones con mayor facilidad;
- si nota dificultades respiratorias, sensación de falta de aire o tiene que respirar más rápido;
- si nota algún cambio en su frecuencia cardiaca;
- si sufre mareos (sensación de que está a punto de perder el conocimiento) o desmayos: pueden ser un síntoma de que la presión arterial está demasiado baja;
- si tiene náuseas o diarrea;
- si la orina presenta un aspecto más oscuro de lo habitual: es importante beber abundante agua para evitar la deshidratación;
- si le aparece una erupción con ampollas o úlceras bucales.
- si pierde el apetito, tiene náuseas (sensación de malestar), vómitos, diarrea, orina de color oscuro y heces de color claro, dolor de estómago, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), o si en general no se siente bien, éstos pueden ser síntomas de inflamación del hígado (hepatitis), o daño hepático (fallo hepático).

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nap. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MAN

3620



Si usted es el padre o la madre de un niño en tratamiento con CLOFAZIC, informe al médico si su hijo se encuentra en alguna de las situaciones descritas arriba.

Tenga en cuenta que:

Durante el tratamiento con CLOFAZIC, su médico le realizará análisis de sangre y otras pruebas de forma periódica a fin de vigilar su estado de salud. Debido a su modo de acción, este medicamento producirá efectos sobre la sangre y sobre otros órganos.

Debe informar a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente:

- medicamentos para una enfermedad del corazón;
- cualquier medicamento que produzca cambios en la presión arterial;
- medicamentos que afecten al hígado o los riñones;
- otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta, suplementos vitamínicos y productos naturales.

Debe hablar con su médico acerca de las medidas de anticoncepción. Los hombres y las mujeres jóvenes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y después del tratamiento, tanto de ellos como de sus parejas. CLOFAZIC puede causar daños en los órganos reproductores tanto masculinos como femeninos. Pídale a su médico que le explique qué se puede hacer para protegerle o para permitirle tener familia.

CLOFAZIC no se recomienda durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario. La administración de clofarabina a mujeres embarazadas puede causar daños al feto. Si está embarazada o se queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, consulte inmediatamente a un médico.

Si está dando el pecho a un bebé, debe dejar de hacerlo antes de comenzar el tratamiento y seguir sin hacerlo durante el tratamiento y en los 3 meses posteriores a la finalización del mismo.

No debe conducir ni manejar herramientas o máquinas si siente mareo, vértigo o que va a desmayarse.

CLOFAZIC contiene sal. Debe tener esto en cuenta si está siguiendo una dieta con contenido restringido de sodio.

3- ¿CÓMO UTILIZAR CLOFAZIC?

MONTE VERDE S. A.
Farm. MARINA A. FLORES
Co. Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

MCA

3620



Un médico cualificado y experimentado en el tratamiento de la leucemia le ha prescrito CLOFAZIC.

Su médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted en función de su peso, estatura y estado de salud. Antes de su administración, es necesario diluir CLOFAZIC en una solución de cloruro sódico (sal y agua). Informe a su médico si está siguiendo una dieta con contenido restringido de sodio, ya que ello podría afectar al modo en que se le administrará el medicamento.

Su médico le administrará CLOFAZIC una vez al día durante 5 días. Se le suministrará en forma de infusión a través de un tubo largo y delgado que se introduce en una vena (un gotero) o en un pequeño dispositivo médico que se inserta debajo de la piel (port-a-cath), si usted (o su hijo) lo tiene implantado. La infusión se administrará a lo largo de un intervalo de 2 horas. Si usted (o su hijo) pesa menos de 20 kg, el tiempo de infusión puede ser mayor.

Su médico vigilará su estado de salud y puede modificar la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento. Es importante que beba abundante agua para evitar la deshidratación.

Si olvidó usar CLOFAZIC

Su médico le indicará cuándo es preciso que se le administre este medicamento. Si cree que ha omitido una dosis, informe sin demora a su médico.

Si usara más CLOFAZIC del que debe

Si cree que es posible que se le haya administrado más medicamento del debido, y

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN,
CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE
CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIERREZ

TELÉFONO: (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS

TELÉFONO: (011) 4654-6648/4658-7777

CENTRO DE ASISTENCIA TOXICOLÓGICA LA PLATA

TELÉFONO: (0221) 451-5555

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA

1003

3620



Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Los efectos adversos más frecuentes son:

- ansiedad, dolor de cabeza, fiebre, cansancio;
- náuseas y vómitos, diarrea;
- rubor (enrojecimiento), piel inflamada y pruriginosa (picazón en la piel), inflamación de los revestimientos mucosos (húmedos) de la boca y de otras zonas del cuerpo;
- más infecciones de lo normal debido a que CLOFAZIC puede reducir el número de ciertos tipos de células sanguíneas en su cuerpo;
- erupciones cutáneas que pueden picar, enrojecimiento, dolor o descamación de la piel que afecta también a las palmas de las manos y a las plantas de los pies, o pequeños puntos rojos o morados por debajo de la superficie de la piel.

Con menor frecuencia podrían aparecer:

- infecciones de la sangre, neumonía, herpes zóster, infecciones en un implante, infecciones bucales tales como candidiasis o llagas causadas por un herpes;
- cambios en la bioquímica sanguínea, cambios en los glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- sensación de sed y orina de aspecto más oscuro o de menor cuantía de lo habitual, disminución o pérdida del apetito, pérdida de peso;
- agitación, irritabilidad o inquietud;
- adormecimiento o debilidad en piernas y brazos, adormecimiento de la piel, somnolencia, mareo, temblor;
- problemas auditivos;
- acumulación de agua alrededor del corazón, latido cardiaco acelerado;
- presión arterial baja, bultos debidos a magulladuras intensas;
- pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos de muy pequeño calibre, respiración acelerada, hemorragias nasales, dificultades respiratorias, sensación de falta de aire, tos;
- vómitos de sangre, dolor de estómago, dolor en las nalgas;
- sangrado dentro de la cabeza, estómago, intestino o pulmones, boca o encías, úlceras bucales, inflamación del revestimiento de la boca;
- coloración amarilla de la piel y los ojos (también llamada ictericia) u otros trastornos hepáticos;

MONTE VERDE S.A.
Farm. KARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11582 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA



- moretones, caída del cabello, cambios en la coloración de la piel, aumento de la sudoración, sequedad de piel u otros problemas cutáneos;
- dolor en la pared del tórax o en los huesos, dolor de cuello o espalda, dolor en las extremidades, los músculos o las articulaciones;
- sangre en la orina;
- insuficiencias orgánicas, dolor, aumento de la tensión muscular, retención de líquidos e hinchazón de algunas partes del cuerpo incluidos los brazos y las piernas, cambios del estado mental, sensación de calor, de frío o sensación de encontrarse "raro";
- clofarabina puede alterar las concentraciones sanguíneas de ciertas sustancias. Su médico le efectuará análisis de sangre de forma periódica a fin de evaluar si su cuerpo está funcionando correctamente.
- daño hepático (fallo del hígado).

Y con mucha menor frecuencia:

- inflamación del hígado (hepatitis).

Si considera que alguno de los eventos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en esta información informe a su médico.

5- CONSERVACIÓN DEL ENVASE

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco ampolla y de la caja.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No congelar.

Conserve a temperatura ambiente entre 15° C y 30° C.

La solución diluida puede guardarse hasta 24 horas a temperatura ambiente.

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

6- INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de CLOFAZIC:

El principio activo es clofarabina. Cada ml contiene 1 mg de clofarabina.

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina.

Los demás componentes son cloruro sódico y agua calidad inyectable.

Presentación

3620



Envases conteniendo 1 y 4 frascos ampolla de 20 mg en 20 ml de solución.

ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA DENTRO DE UN PLAN DE MINIMIZACIÓN DE RIESGOS.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO SOLO PUEDE UTILIZARSE BAJO ESTRINGTO CONTROL Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 55.936

LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 s/n° esquina Calle 8, Departamento de Pocito, Provincia de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldino Ramón Lovera esquina del Carmen y 16 de Noviembre, de la ciudad de Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

Fecha de última revisión:

1702

MONTE VERDE S.A.
Farm. MARINA A. FLORES
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 11562 Mat. Prov. 14128
DNI 20.493.007

MONTE VERDE S.A.
Ma. Del Carmen Mastandrea
APODERADA