



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

DISPOSICIÓN N° 5389

BUENOS AIRES, 03 JUL 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-003657-13-8 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO LKM S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Gestión de Información Técnica.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional



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

**DISPOSICIÓN N° 5389**

de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que de acuerdo a la documentación agregada a fs. 618/9 el Plan de Gestión de Riesgo presentando por la firma recurrente mediante expediente 1-47-4065-14-9 se encuentra aprobado por la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que la Dirección General de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto

1490/92 y del Decreto 1886/14.



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

**DISPOSICIÓN N° 5389**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º - Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CLOFICRIS y nombre/s genérico/s CLOFARABINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIO LKM S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.



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

**DISPOSICIÓN N° 5389**

ARTICULO 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - Establécese que la LABORATORIO LKM S.A. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia del Instituto Nacional de Medicamentos.

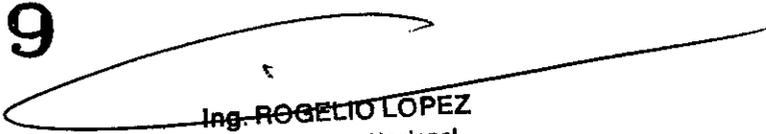
ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-003657-13-8

DISPOSICIÓN N°: **5389**

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD

MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°:

5389

Nombre comercial: CLOFICRIS

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRANEL, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: VILLEGAS 1320/1510 SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A.); ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: LYNCH 3461, CIUDAD DE BUENOS AIRES (LABORATORIO LKM S.A.); ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO, CALLE 38, HIPOLITO IRIGOYEN 3781 VILLA CHACABUCO-SAN MARTIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (SLANGER S.A.); ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: AV.PTE.PERON 4671 SAN MARTIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (GOSCOR NOVA S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: CLOFICRIS.

Clasificación ATC: L01BB06.



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

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIÁTRICOS DE 1 A 21 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLÁSTICA AGUDA REFRACTARIA O RECURRENTE TRAS AL MENOS DOS RÉGIMENES ANTERIORES Y PARA LOS QUE NO EXISTE NINGUNA OTRA OPCIÓN TERAPÉUTICA CON LA QUE SE PREVEA UNA RESPUESTA DURADERA.

Concentración/es: 20 mg DE CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOFARABINA 20 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 180, HIDROXIDO DE SODIO, 0.1 N 4.5-7.5 C.S.P. pH mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 20.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.  
RECONSTITUÍDO EN NACL 0,9% 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: 5389



Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº

**5389**



**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Absolutamente Confiable

03 JUL 2015



**PROYECTO DE PROSPECTO**

**CLOFICRIS**

**CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml**

**Solución Inyectable**

*Vía intravenosa únicamente (previa dilución)*

**Venta bajo Receta archivada**

**Industria Argentina**

**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

**CÓDIGO ATC: L01BB06**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA:** 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 sobrevida con Clofarabina.

**PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:**

**-Mecanismo de acción:**

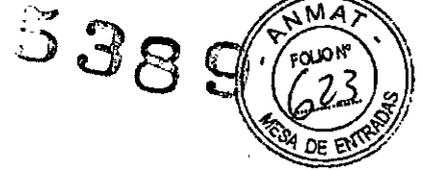
Clofarabina es un inhibidor metabólico *nucleósido-purínico*. Se metaboliza de forma intracelular en el metabolito 5'-monofosfato mediante deoxicidina

Página 1 de 24 Rev 03  
Dra. Marcela Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



quinasa y mono- y di-fosfoquinasa, y finalmente en el conjugado activo, la clofarabina 5'-trifosfato. 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 desoxinucleótido trifosfato a través de su acción inhibitoria sobre la reductasa 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 trifosfato por la ADN polimerasa alfa y por la ribonucleótido reductasa es similar o superior a la de la desoxiadenosina trifosfato. 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'-trifosfato 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/m<sup>2</sup>, 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/m<sup>2</sup> y 172 L/m<sup>2</sup>, respectivamente. La vida media

Página 2 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cynthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



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'-trifosfato.

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/m<sup>2</sup>, 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 antihiperuricémico, 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



Absolutamente Confiable



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 ciclos consecutivos, 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  $\geq 4$  semanas, deberá reducirse la dosis en un 25% en el siguiente ciclo.

Página 4 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



#### *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 reanudarlo 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 proporcionarle 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 alopurinol 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 micrones 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).

Página 5 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

089



## 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, la 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.

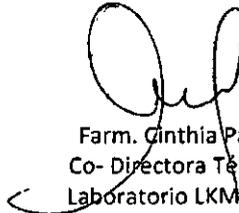
Debe anticiparse la supresión de la función de la médula ósea. Ésta es normalmente reversible y parece depender de la dosis. En pacientes tratados con Clofarabina se puede observar depresión grave de la médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia.

Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos 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.

### 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 reanudarlo con la dosis completa.

Página 6 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



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 .

Página 7 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



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, virales 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 periodo 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 alopurinol si se prevé hiperuricemia (lisis tumoral).

Página 8 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



-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 citocinas (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 citocinas.

Enfermedad Venó-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/m<sup>2</sup>) utilizada en combinación con etopósido (100 mg/m<sup>2</sup>) y ciclofosfamida (440 mg/m<sup>2</sup>). 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 monitorearse 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

Página 9 de 24 Rev 03  
Dra. Marcela Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



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 reportaron 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

Página 10 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



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/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente el 17% de la dosis clínica recomendada basada en mg/m<sup>2</sup>), se observó degeneración testicular y de los túbulos seminíferos y atrofia. Los testículos de las ratas que recibieron 25 mg/kg/día (150 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 3 veces la dosis clínica

Página 11 de 24 Rev 03  
Dra. Marcela Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



recomendada basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) 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 epidermis y degeneración del epitelio seminífero en los testículos en perros que recibieron  $0,375 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$  ( $7,5 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente el 14% de la dosis clínica recomendada basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ). En ratones hembras que recibieron dosis de  $75 \text{ mg}/\text{kg}/\text{día}$  ( $225 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día}$ , aproximadamente 4 veces las dosis recomendada en humanos, basada en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ), 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

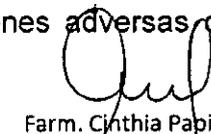
Las siguientes reacciones adversas se analizan con mayor profundidad en Advertencias y Precauciones:

- 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

Página 12 de 24 Rev 03  
Dra. Marcela Guerrero  
Aprobado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cynthia Papicchio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

589



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 Mielógena Aguda (LMA) (45 pacientes) refractaria o recurrente.

En estudios publicados, ciento quince (115) pacientes recibieron la dosis recomendada de Clofarabina de 52 mg/m<sup>2</sup> en forma diaria × 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, pirexia, fatiga, síndrome de eritrodisestesia 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 ≥ 5% de los 115 pacientes en el grupo que recibió la dosis de 52 mg/m<sup>2</sup>/día (análisis combinado de pacientes pediátricos con LLA y LMA). Más adelante se brinda una información más detallada y el seguimiento de ciertos eventos.

Página 13 de 24 Rev/03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



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

Clase de Sistema Orgánico <sup>1</sup>	Término preferido <sup>1</sup>	LLA/LMA (N=115)		Peor grado según la escala de criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer <sup>1</sup>					
				3		4		5	
		N	%	N	%	N	%	N	%
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	Derrame 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	.	.	.	.
	Proctalgia	9	7.8	2	1.7	.	.	.	.
	Estomatitis	8	7.0	1	0.9	.	.	.	.
Vómitos	90	78.3	9	7.8	1	0.9	.	.	
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de la administración	Astenia	12	10.4	1	0.9	1	0.9	.	.
	Escalofríos	39	33.9	3	2.6	.	.	.	.
	Fatiga	39	33.9	3	2.6	2	1.7	.	.
	Irritabilidad	11	9.6	1	0.9	.	.	.	.
	Inflamación de la mucosa	18	15.7	2	1.7	.	.	.	.
	Edema	14	12.2	2	1.7	.	.	.	.
	Dolor	17	14.8	7	6.1	1	0.9	.	.
	Pirexia	45	39.1	16	13.9	.	.	.	.
Trastornos hepatobiliares	Ictericia	9	7.8	2	1.7	.	.	.	.
Infecciones e Infestaciones	Bacteriemia	10	8.7	10	8.7	.	.	.	.
	Candidiasis	8	7.0	1	0.9	.	.	.	.
	Infección relacionada con el catéter	14	12.2	13	11.3	.	.	.	.
	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	.	.	.	.
	Candidiasis oral	13	11.3	2	1.7	.	.	.	.
	Neumonía	11	9.6	6	5.2	1	0.9	1	0.9

<sup>1</sup> Los pacientes que experimentan más de un término preferido dentro de la misma clase de



Absolutamente Confiable

5389



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 v tomando 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 <sup>1</sup>	Término preferido <sup>1</sup>	LLA/LMA (N=115)		Peor grado según la escala de criterios comunes de toxicidad del Instituto Nacional del Cáncer					
		N	%	3		4		5	
				N	%	N	%	N	%
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 músculo-esqueléticos y del tejido conectivo	Artralgia	10	8.7	3	2.6				
	Dolor de espalda	12	10.4	3	2.6				
	Dolor óseo	11	9.6	3	2.6				
	Mialgia	16	13.9						
	Dolor en las extremidades	34	29.6	6	5.2				
Neoplasma Benigno, Maligno e inespecífico (incluido quistes y pólipos)	Síndrome de lisis tumoral	7	6.1	7	6.1				
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea	49	42.6	6	5.2				
	Letargia	12	10.4	1	0.9				
	Somnolencia	11	9.6	1	0.9				
Trastornos psiquiátricos	Agitación	6	5.2	1	0.9				
	Ansiedad	24	20.9	2	1.7				
Trastornos renales y urinarios	Hematuria	15	13.0	2	1.7				
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino	Disnea	15	13.0	6	5.2	2	1.7		
	Epistaxis	31	27.0	15	13.0				
	Derrame pleural	14	12.2	4	3.5	2	1.7		
	Dificultad respiratoria	12	10.4	5	4.4	4	3.5	1	0.9
	Taquipnea	10	8.7	4	3.5	1	0.9		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	13	11.3						
	Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar	18	15.7	8	7.0				
	Petequias	30	26.1	7	6.1				
	Prurito	49	42.6	1	0.9				
	Erupciones	44	38.3	8	7.0				
	Erupciones pruríticas	9	7.8						
Trastornos vasculares	Enrojecimiento facial	22	19.1						
	Hipertensión	15	13.0	6	5.2				
	Hipotensión	33	28.7	13	11.3	9	7.8		



Absolutamente Confiable

5389



\* 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 tomando 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: tiflitis, pancreatitis

Trastornos hepatobiliares: 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 sincicial 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

Página 16 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



La Tabla 2 presenta la incidencia de anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento, tras la administración de Clofarabina en dosis de 52 mg/m<sup>2</sup> 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 83% de los pacientes experimentaron 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.

Página 17 de 24 Rev 03

Dra. Marcelo Guerrero  
Aporado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5380



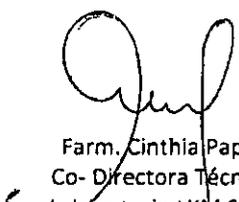
En el 36% de los pacientes se registró una elevación de Grado 3 o 4 en los valores de la aspartato aminotransferasa (AST), mientras que en el 44% de los pacientes también se registró una elevación de Grado 3 o 4 en los valores de la alanina aminotransferasa (ALT). En el 13% de los pacientes se observó 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  $\leq 15$  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  $\leq$  grade 2 en 15 días. Cuando se disponía de datos de seguimiento, la mayoría de las elevaciones de bilirrubina se recuperaban a un grado  $\leq 2$  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 aguda 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.

Página 18 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



-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 incluían: 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/m<sup>2</sup> hidrocortisona los Días 1 al 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.

Página 19 de 24 Rev 03  
Dra. Marcela Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Rapiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



-*Trastornos hematológicos y del sistema linfático:* depresión de la médula ósea

-*Trastornos hepatobiliares:* 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, melfalán, 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 alopurinol 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 medicamentosa.

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 teratógena 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  $54 \text{ mg/m}^2/\text{día}$  (que equivale aproximadamente a la dosis clínica recomendada sobre la base de  $\text{mg/m}^2$ ), y en los conejos que

Página 20 de 24 Rev 03  
Dra. Marcela Guerrero  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cynthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

530



recibieron 12 mg/m<sup>2</sup>/día (aproximadamente el 23% de la dosis clínica recomendada sobre la base de mg/m<sup>2</sup>).

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 amamantar 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.

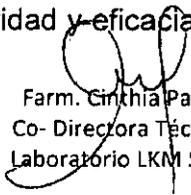
#### **-Uso en población geriátrica**

Aún 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

Página 21 de 24 Rev-03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papicció  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



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 normal 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.

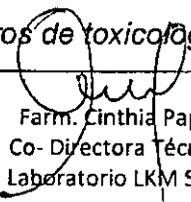
#### **SOBREDOSIS**

No se conocen casos de sobredosis con Clofarabina. La dosis diaria más alta administrada a un ser humano hasta la fecha (en  $\text{mg}/\text{m}^2$ ) ha sido de  $70 \text{ mg}/\text{m}^2/\text{día} \times 5$  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 sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:*

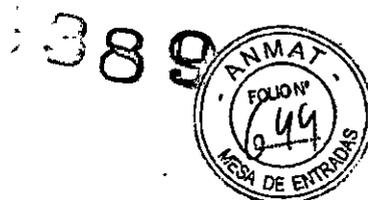
Página 22 de 24 Rev 03

Dra. Marcela Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/658-7777.

### CONSERVACIÓN

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**

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

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO LKM S.A.**

Artilleros 2438 (C1428AUN), C.A.B.A., Argentina.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: General Villegas 1510, San Justo, Pcia Bs As., Argentina

**“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...”**

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Página 23 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



"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"

"Fecha última revisión...../...../....."

Página 24 de 24 Rev 03  
Dra. Marcelo Guerrero  
Apoderado  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papicclo  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

533



## INFORMACION PARA EL PACIENTE

### CLOFICRIS

CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml

Solución Inyectable

*Vía intravenosa únicamente (previa dilución)*

Venta bajo Receta archivada

Industria Argentina

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento.**

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico y/o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado a usted y no debe recomendárselo a otras personas, aunque posean los mismos síntomas, dado que podría perjudicarlos.

Si Ud. observa que alguno de los efectos adversos que le produce Cloficris es grave o si Ud. nota cualquier otro efecto adverso que no se encuentra informado en este prospecto, informeselo a su médico.

### ¿QUÉ ES CLOFICRIS Y PARA QUÉ SE USA?

Cloficris se utiliza para el tratamiento de niños, adolescentes y adultos jóvenes (hasta 21 años) con *leucemia linfoblástica aguda (LLA)* en los cuales los tratamientos previamente administrados no han funcionado o han dejado de hacerlo. La leucemia linfoblástica aguda es una proliferación anormal de algunos tipos de glóbulos blancos. Clofarabina forma parte de una familia de medicamentos denominados agentes *citotóxicos* y actúa dificultando el crecimiento de estas células atípicas, a las que posteriormente destruye. Actúa con mayor eficacia sobre las células que se multiplican con gran rapidez, como las células cancerosas.

### LEA ESTO ATENTAMENTE ANTES DE USAR CLOFICRIS

**No use Cloficris si:**

Rev. 02

1 Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papicchio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

538



- Ud. es alérgico a Clofarabina o a alguno de los componentes de Cloficris.
- Ud. está amamantando
- Padece enfermedades en el hígado o riñón.
- Ud. está embarazada

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

**Tenga especial cuidado con Cloficris:**

- si ha sufrido anteriormente alguna reacción grave tras el uso de este medicamento
- si padece alguna enfermedad cardíaca o la padeció en el pasado.
- si padece Toxicidad hepática y/o renal o la padeció en el pasado.

**Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones arriba descritas.**

Su médico le indicará si Cloficris es un tratamiento adecuado para usted.

**Informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes problemas, ya que posiblemente sea necesario suspender el tratamiento:**

- Si presenta fiebre o temperatura elevada: dado que Clofarabina disminuye la producción de células sanguíneas en la médula ósea es posible contraer infecciones con más facilidad.
- Si nota dificultades respiratorias, falta de aire o necesita respirar más rápido de lo que normalmente lo hace.
- Si nota algún cambio en su frecuencia cardíaca
- Si sufre mareos o desmayos: éstos podrían ser un síntoma de que la presión arterial está muy baja.
- Trastornos gastrointestinales: si se presentan náuseas, vómitos, y / o diarrea. Si estos síntomas fueran significativos, deberán recibir pronta atención médica.
- Erupciones cutáneas: si se presenta erupciones cutáneas con Clofararina.

Rev. 02

2 Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable



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

- Si la orina se ve más oscura que lo habitual: es importante tomar mucha agua para evitar la deshidratación.

**Durante el tratamiento con Cloficris**, su médico le realizará análisis de sangre periódicamente y otras pruebas que sean necesarias, para controlar su estado de salud. Debido a su modo de acción, este medicamento producirá efectos sobre la sangre y sobre otros órganos.

**Hable con su médico acerca de las medidas de anticoncepción.** Los hombres y las mujeres jóvenes deben usar métodos anticonceptivos durante y después del tratamiento.

Cloficris puede causar daños en los órganos reproductores tanto de hombres como de mujeres. Pídale a su médico que le explique qué se puede hacer para protegerlos o para permitirle tener hijos en el futuro

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si Ud. se encuentra tomando o ha tomado recientemente:

- medicamentos para alguna enfermedad del corazón
- cualquier medicamento que produzca cambios en la presión arterial.
- medicamentos que afecten al hígado o los riñones
- cualquier otro medicamento, incluso los que toma sin receta.

#### **Embarazo y lactancia**

Clofarabina no se recomienda durante el embarazo, a menos que sea realmente necesario.

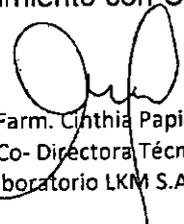
**Mujeres en edad fértil:** deben usar un método anticonceptivo eficaz durante y después del tratamiento con Clofarabina.

La administración de Clofarabina a mujeres embarazadas podría causar daños al feto. Si está embarazada o queda embarazada durante el tratamiento con Clofarabina, consulte inmediatamente a su médico.

Los hombres también deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras ellos o sus parejas estén recibiendo tratamiento con Clofarabina.

Rev. 02

3 Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

8



Si está amamantando debe dejar de hacerlo antes de empezar el tratamiento y debe seguir sin hacerlo durante y después del mismo.

### Conducción y uso de máquinas

No utilice herramientas o maneje máquinas si se siente mareado, o sin fuerzas.

### Cloficris contiene sal

Cada vial contiene 180 mg de sal (cloruro sódico). Esto equivale a 0,7077 mg de Sodio. Debe tenerlo cuenta si Ud. está haciendo una dieta baja en Sodio.

### ¿CÓMO USAR CLOFICRIS?

Un médico calificado y experimentado en el tratamiento de la leucemia le debe recetar Cloficris.

Su médico le dirá cuál es la dosis adecuada para usted en función de su peso, estatura y estado de salud.

Antes de su administración, es necesario diluir Cloficris en una solución de cloruro de sodio (sal y agua- Solución fisiológica). Informe a su médico si está haciendo dieta con bajo contenido de sodio, ya que esto podría afectar al modo de administración del medicamento.

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

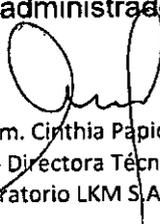
Su médico controlará su estado de salud, pudiendo modificar la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento. Es importante que beba mucha agua para evitar la deshidratación.

### Si se le suministró más Cloficris del que debiera:

Si cree que es posible que se le haya administrado más medicamento del debido, informe sin demora a su médico.

Rev. 02

4 Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papicchio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

38



### Si olvidó usar Cloficris

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

### POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, Cloficris puede producir efectos adversos.

#### Efectos adversos muy frecuentes

Es probable que los siguientes efectos adversos aparezcan en más de 1 de cada 10 pacientes:

- ansiedad, dolor de cabeza, fiebre, cansancio
- náuseas, vómitos y diarrea
- crisis de rubor (enrojecimiento), piel inflamada y pruriginosa (picazón en la piel), inflamación de las mucosas de la boca y de otras zonas del cuerpo
- mayor frecuencia de infecciones
- exantemas cutáneos (erupciones) 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.

#### Efectos adversos frecuentes

Es probable que los siguientes efectos adversos aparezcan en más de 1 de cada 100 pacientes:

- bacteriemia, neumonía, herpes zóster, infecciones en un implante, infecciones bucales tales como candidiasis o lesiones aftoides causadas por herpes
- cambios en la bioquímica sanguínea, y en el recuento de glóbulos blancos
- reacciones alérgicas
- sensación de sed y orina de aspecto más oscuro o en menor cantidad que 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, mareos, temblor

Rev. 02

5 Dra. Patricia Potowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5339



- problemas auditivos
- derrame pericárdico, latidos cardíacos acelerados
- presión arterial baja, hematomas
- pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos de muy pequeño calibre, respiración acelerada, hemorragias nasales, dificultad respiratoria, sensación de falta de aire, tos
- vómitos con sangre, dolor de estómago, dolor en las nalgas
- sangrado de boca o encías, úlceras orales, inflamación del revestimiento de la boca
- coloración amarilla de la piel y los ojos (también llamada ictericia) u otros trastornos hepáticos
- hematomas (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
- orina con sangre
- disfunciones 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 posibles alteraciones.

Consulte a su médico si le preocupa alguno de estos efectos adversos o si hay algo que no entienda.

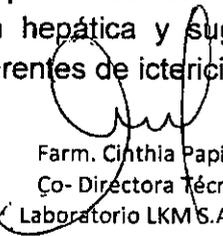
Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si nota cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Se debe advertir a los pacientes que eviten el uso concurrente de medicamentos de venta libre y de fármacos a base de hierbas, que pueden ser hepatotóxicos o nefrotóxicos, durante el período de 5 días de administración de Clofarabina.

También deberá advertirse a los pacientes acerca de la posibilidad de desarrollar anomalías de la función hepática y sugerirles que informen de inmediato los signos o síntomas sugerentes de ictericia

Rev. 02

6 Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5380



## CONSERVACIÓN

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**

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL**

**MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**LABORATORIO LKM S.A.**

Lynch 3461/63, C.A.B.A., Argentina.

Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico

Elaboración: General Villegas 1510, San Justo, Pcia Bs As., Argentina

**“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...”**

Rev. 02

7 Dra. Patricia Rukowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

  
Farm. Cinthia Papiccio  
Co-Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.



Absolutamente Confiable

5389



**MANTENER 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”

“Fecha última revisión...../...../.....”

Rev. 02

8 Dra. Patricia Rutowicz  
Apoderada  
Laboratorio LKM S.A.

Farm. Cynthia Papiccio  
Co- Directora Técnica  
Laboratorio LKM S.A.

0389



Absolutamente Confiable

**PROYECTO DE ESTUCHE**

**CLOFICRIS**

**CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml**

**Solución Inyectable**

*Vía intravenosa únicamente (previa dilución)*

**Venta bajo Receta archivada**

**Industria Argentina**

**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

**CONTENIDO**

Envase conteniendo 1 (un) frasco ampolla.\*

**CONSERVACIÓN**

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

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.***

Lote Nro.:

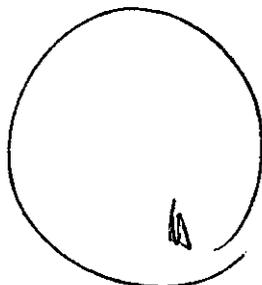
Vencimiento:

Certificado:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
 Lynch 3461/63, CABA  
 Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico  
 Elaboración: General Villegas 1510, San Justo, Pcia Bs As., Argentina

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

(\*)NOTA: Igual texto para las presentaciones de 2, 4 y 10 frascos ampollas.





Absolutamente Confiable



**PROYECTO DE RÓTULO**

**CLOFICRIS**

**CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml**

**Solución Inyectable**

*Vía intravenosa únicamente (previa dilución)*

**Venta bajo Receta archivada**

**Industria Argentina**

**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

**POSOLOGÍA Y MODO DE USO**

Ver prospecto adjunto.

**CONTENIDO :** 20 mg de clofarabina en 20 mL de solución.

**CONSERVACIÓN**

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

***Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.***

Lote Nro.:

Vencimiento:

Certificado:

**LABORATORIO LKM S.A.**  
 Lynch 3461/63, CABA  
 Director Técnico: Mario Malaspina - Farmacéutico  
 Elaboración: General Villegas 1510, San Justo, Pcia Bs As., Argentina

**MEDICAMENTO: MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

V02 CP



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-003657-13-8

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **5389**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO LKM S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CLOFICRIS

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GRANEL, ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO Y SECUNDARIO: VILLEGAS 1320/1510 SAN JUSTO, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (LABORATORIO QUALITY PHARMA S.A.); ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: LYNCH 3461, CIUDAD DE BUENOS AIRES (LABORATORIO LKM S.A.); ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO, CALLE 38, HIPOLITO IRIGOYEN 3781 VILLA CHACABUCO-SAN MARTIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (SLANGER S.A.); ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO: AV.PTE.PERON 4671 SAN MARTIN, PROVINCIA DE BUENOS AIRES (GOSCOR NOVA S.A.).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se



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

detallan a continuación:

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: CLOFICRIS.

Clasificación ATC: L01BB06.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS DE 1 A 21 AÑOS CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA REFRACTARIA O RECURRENTE TRAS AL MENOS DOS REGÍMENES ANTERIORES Y PARA LOS QUE NO EXISTE NINGUNA OTRA OPCIÓN TERAPEUTICA CON LA QUE SE PREVEA UNA RESPESTA DURADERA.

Concentración/es: 20 mg DE CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOFARABINA 20 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 180, HIDROXIDO DE SODIO 0.1 N 4.5-7.5 C.S.P. pH mg, AGUA PARA INYECTABLES C.S.P. 20.0 ml.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: IV/INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) ANACTÍNICO CON TAPÓN ELASTOMÉRICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1, 2, 4 Y 10 FRASCOS AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 MESES.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30°C.  
RECONSTITUÍDO EN NACL 0,9% 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO LKM S.A. el Certificado N° 57728, en la  
Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de 03 JUL 2015 de  
\_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el  
mismo.

**5389**

**Ing. ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.