



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

DISPOSICIÓN N° 2415

BUENOS AIRES, 26 ABR 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015377-10-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIO DOSA 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 los Estados Unidos.

5,
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 el Departamento de Registro.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A. 7

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional 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 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 se encuentra adjunto a fs. 408/464 el Programa de Gestión de Riesgos presentado por la firma LABORATORIO DOSA S.A. encontrándose aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 484.

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

Que la Dirección 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.



DISPOSICIÓN N° 2415

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y el Decreto N° 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR 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 CLOFARABINA DOSA 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 DOSA 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 - Autorízanse 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



DISPOSICIÓN N° 2415

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

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.

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 firma LABORATORIO DOSA S.A. deberá cumplir con el Programa de Gestión de Riesgos (PGR) obrante a fs. 408/464, oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos a fs. 484.

5 - ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado 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. Inscríbese 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



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

DISPOSICIÓN Nº 2415

con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-015377-10-1

DISPOSICIÓN Nº: **2415**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos*
A.N.M.A. 7

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **2 4 1 5**

Nombre comercial: CLOFARABINA DOSA

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento secundario: GIRARDOT 1369, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

0

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: CLOFARABINA DOSA.

Clasificación ATC: L01BB06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE HAN PRESENTADO UNA RECIDIVA O SON REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO TRAS HABER RECIBIDO UN MINIMO DE DOS REGIMENES DE TRATAMIENTO PREVIOS Y PARA LOS QUE NO



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7

EXISTE NINGUNA OTRA OPCION TERAPEUTICA CON LA QUE SE PREVEA UNA RESPUESTA DURADERA. LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DEL FARMACO SE HAN EVALUADO EN ESTUDIOS CON PACIENTES DE 21 AÑOS DE EDAD O MENORES EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO INICIAL.

Concentración/es: 1 mg DE CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOFARABINA 1mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 9 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 4 FRASCO AMPOLLAS CON 20 ml.

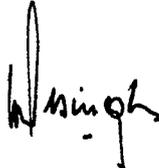
Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 4 FRASCO AMPOLLAS CON 20 ml.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C PRESERVAR DE LA LUZ NO CONGELAR; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **2415**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
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 N° **2415**

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsinger'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-015377-10-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 2415, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por LABORATORIO DOSA 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: CLOFARABINA DOSA

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Industria: ARGENTINA.

5 - Lugar/es de elaboración: NAZARRE 3446/54, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Lugar/es de acondicionamiento secundario: GIRARDOT 1369, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

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

7 Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7

Nombre Comercial: CLOFARABINA DOSA.

Clasificación ATC: L01BB06.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA (LLA) EN PACIENTES PEDIATRICOS QUE HAN PRESENTADO UNA RECIDIVA O SON REFRACTARIOS AL TRATAMIENTO TRAS HABER RECIBIDO UN MINIMO DE DOS REGIMENES DE TRATAMIENTO PREVIOS Y PARA LOS QUE NO EXISTE NINGUNA OTRA OPCION TERAPEUTICA CON LA QUE SE PREVEA UNA RESPUESTA DURADERA. LA SEGURIDAD Y LA EFICACIA DEL FARMACO SE HAN EVALUADO EN ESTUDIOS CON PACIENTES DE 21 AÑOS DE EDAD O MENORES EN EL MOMENTO DEL DIAGNOSTICO INICIAL.

Concentración/es: 1 mg DE CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOFARABINA 1 mg.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 9 mg, AGUA PARA INYECTABLE C.S.P. 1 ml.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO (I) INCOLORO CON TAPON ELASTOMERICO.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 4 FRASCO AMPOLLAS CON 20 ml.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 1 Y 4 FRASCO AMPOLLAS CON 20 ml.

Período de vida Útil: 36 meses.

5

^



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

Forma de conservación: TEMPERATURA CONTROLADA DE 25°C PRESERVAR DE LA LUZ NO CONGELAR; desde: 15°C. hasta: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a LABORATORIO DOSA S.A. el Certificado N° **56678**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 26 ABR 2012 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

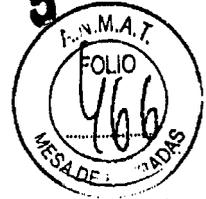
DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2415

W. Singher
DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

B

2415



**PROYECTO DE PROSPECTO
CLOFARABINA DOSA
CLOFARABINA 20mg/20ml**

**Solución Inyectable
DEBE SER DILUIDO ANTES DEL USO IV**

ESTE PRODUCTO ESTA INCLUIDO EN PLAN DE RIESGO

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula Cual-cuantitativa de Clofarabina DOSA:

Cada frasco ampolla contiene
Clofarabina 20,0mg
Excipiente:
Cloruro sódico 180mg
Agua para Inyectable c.s.p. 20ml

Acción Terapéutica

Antineoplásico. Código ATC L01BB06

Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos 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 (Ver Propiedades Farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción: la clofarabina es un antimetabolito 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 ribonucleótido 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.

La 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, la clofarabina 5'-trifosfato. La clofarabina presenta una elevada afinidad por una de las enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina cinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicitidina.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Resolución 12/1993
Diciembre 1993



Además, la 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 la clofarabina trifosfato por la ADN polimerasa a y por la ribonucleótido reductasa es similar o superior a la de la desoxiadenosina trifosfato.

Efectos farmacodinámicos: los estudios *in vitro* han demostrado que la 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, la 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.

Eficacia y seguridad clínicas:

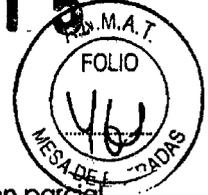
Eficacia clínica: a fin de posibilitar la evaluación sistemática de las respuestas observadas en los pacientes, un Panel Independiente de Revisión de las Respuestas (PIRR) que conocía las asignaciones del tratamiento determinó las siguientes tasas de respuesta de acuerdo con las definiciones establecidas por el Grupo de Oncología Pediátrica:

RC = remisión completa	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: Ausencia de blastos circulantes o de datos de enfermedad extramedular Médula ósea M1 (blastos \leq 5%) Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas \geq 100 x 10 ⁹ /l y RAN \geq 1,0 x 10 ⁹ /l)
RCp = remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas	Pacientes que cumplan todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento plaquetario a niveles > 100 x 10 ⁹ /l
RP = remisión parcial	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: Desaparición completa de los blastos circulantes Médula ósea M2 (blastos \geq 5% y \leq 25%) y aparición de células progenitoras normales Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp
Tasa de remisión global (RG)	(Número de pacientes con RC + Número de pacientes con RCp) + Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la clofarabina en un estudio de fase I en régimen abierto, no comparativo y de dosis escalonada, en el que participaron 25 pacientes pediátricos con leucemia recidivada o refractaria (17 LLA, 8 LMA) en los que la terapia estándar había fracasado o para los que no existía de otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m²/día, administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. A 13 de estos pacientes (9 LLA, 4 LMA) se les trató con la pauta de 52 mg/m²/día de clofarabina. De

Laboratorio ROSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacóloga
Dirección Técnica



los 17 pacientes con LLA, 4 alcanzaron una remisión completa (24%; RC) y 1 una remisión parcial (6%; RP) en relación con dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratados con 70 mg/m²/día (2 pacientes con LLA).

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto y no comparativo de fase II con clofarabina para determinar la tasa de remisión global (RG) en los pacientes intensamente pretratados (edad ≤ 21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivada o refractaria definida según la clasificación FAB (franco-americano-británica). Se administró la dosis máxima tolerada según los datos obtenidos en el estudio de fase I, es decir, tal como se ha descrito previamente, 52 mg/m²/día de clofarabina administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días consecutivos cada 2 a 6 semanas. En la tabla que figura a continuación se resumen los resultados fundamentales de eficacia de este estudio.

Los pacientes con LLA tenían que cumplir el no haber sido seleccionados para otras terapias de mayor potencial curativo y estar sufriendo al menos una segunda recaída y/o ser refractarios al tratamiento, es decir, no haber alcanzado una remisión tras al menos dos regímenes terapéuticos previos. Antes de su inclusión en el ensayo, 58 de los 61 pacientes (95%) habían recibido de 2 a 4 regímenes de inducción diferentes y 18/61 (30%) de estos pacientes habían sido sometidos a al menos un trasplante previo de células madre hematológicas (TCMH). La mediana de la edad de los pacientes tratados (37 varones, 24 mujeres) era 12 años.

La administración de clofarabina dio lugar a una reducción drástica y rápida de las células leucémicas periféricas en 31 de los 33 pacientes (94%) que tenían un recuento absoluto de blastos mensurable en condiciones basales. La mediana del tiempo de supervivencia de los 12 pacientes que alcanzaron una remisión global (RC + RCp) era de 66,6 semanas en la fecha de corte para la recogida de datos. Se observaron respuestas en distintos inmunofenotipos de LLA, incluidos los de células pre-B y los de células T. Aunque la tasa de trasplante no era un criterio de valoración del estudio, 10/61 pacientes (16%) fueron sometidos a un TCMH tras el tratamiento con clofarabina (3 tras alcanzar una RC, 2 tras una RCp, 3 tras una RP, 1 paciente en el que el PIRR consideró que el tratamiento había fracasado y 1 paciente que el PIRR consideró no evaluable). En los pacientes sometidos a TCMH, existen factores de confusión a la hora de valorar la duración de las respuestas.

Resultado de eficacia del estudio fundamental realizado con pacientes (edad ≤ 21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivada o refractaria tras al menos dos regímenes terapéuticos previos.				
Categoría de respuesta	Pacientes de la población por ITT* (N=61)	Mediana de la duración de la remisión (semanas) (IC del 95%)	Mediana de tiempo transcurrido hasta la progresión (semanas) (IC del 95%)	Mediana de la supervivencia global (semanas) (IC del 95%)
Remisión global (RC + RCp)	12 (20%)	28,6 (9,7 a 58,6)	37,0 (15,4 a 61,9)	66,6 (53,7 a 89,4)
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 a -)	56,1 (13,7 a -)	66,96 (66,6 a 89,4)
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 a 35,4)	37,0 (9,1 a 39,4)	53,7 (9,1 a -)

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica



RP	6 (10%)	5,2 (2,3 a -)	8,6 (6,3 a -)	33,0 (18,1 a -)
RC+RCp+RP	18 (30%)	11,7 (6,1 a 47,9)	20,4 (10,6 a 56,1)	66,6 (42,0 a 89,1)
Fracaso del tratamiento	33 (54%)	No procede	4,0 (3,4 a 5,1)	7,6 (6,7 a 12,6)
No evaluables	10 (16%)	No procede	4,0 (3,4 a 5,1)	7,6 (6,7 a 12,6)
Todos los pacientes	61 (100%)	No procede	5,4 (4,0 a 6,1)	12,9 (7,9 a 18,1)

·ITT= Intención de tratar
 · los pacientes vivos y en remisión en el momento del último seguimiento se censuraron en dicho momento del tiempo para el análisis.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la clofarabina se estudió en 40 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años con LLA o LMA recidivada o refractaria. Se incluyó a los pacientes en un estudio de eficacia y seguridad de fase I (n = 12) o en dos estudios de eficacia y seguridad de fase II (n = 14 / n = 14) y se les administraron dosis múltiples de clofarabina mediante perfusión intravenosa.

Farmacocinética en una población de pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de múltiples dosis de clofarabina en perfusión intravenosa		
Parámetro	Estimaciones basadas en análisis no compartimentales (n=14/n=14)	Estimaciones basadas en otros análisis
Distribución		
Volumen de distribución (estado estable)	172 l/m ²	
Unión a proteínas plasmáticas		47.1%
Albúmina sérica		27.0%
Eliminación:		
Vida media β de la clofarabina	5,2 horas	
Vida media de la clofarabina trifosfato		> 24 horas
Aclaramiento sistémico	28.8l/h/m ²	
Aclaramiento renal	10.8 l/h/m ²	
Dosis excretada en la orina	57%	

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
 Febr. 1993
 Directora Técnica



El análisis multifactorial mostró que la farmacocinética de la clofarabina varía en función del peso y que aunque se observó que el recuento leucocitario (RL) influía sobre la farmacocinética de la clofarabina, la magnitud de su impacto no era lo suficientemente grande como para individualizar la pauta de dosificación de un paciente de acuerdo con su RL. La perfusión intravenosa de 52 mg/m² de clofarabina generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de pesos. 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 perfusión 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 perfusión en los niños de peso < 20 kg (ver Posologías y formas de administración).

La eliminación de la 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.

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 la clofarabina en los pacientes adultos. No obstante, la farmacocinética de la clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la administración de una sola dosis de 40 mg/m² en perfusión intravenosa a lo largo de 1 hora fue comparable a la previamente descrita en este documento 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 perfusión 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 la clofarabina en los pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: no hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Hasta la fecha, se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de la clofarabina en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido.

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) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones especiales).

Posología y forma de administración

Laboratorio DOSA S.A.
 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Dirección Técnica



La terapia debe ser iniciada y supervisada por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con leucemias agudas.

Adultos (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 (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es de 52 mg/m² de superficie corporal al día, administrados mediante perfusión 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 reales del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/l$) 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 (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (Ver Propiedades Farmacodinámicas). 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 (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Niños (de peso < 20 kg): se debe considerar un tiempo de perfusión > 2 horas para ayudar a reducir los síntomas de ansiedad e irritabilidad y a fin de evitar concentraciones máximas, excesivamente elevadas, de clofarabina (Ver Propiedades Farmacocinéticas).

Niños (< 1 año de edad): no existen datos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de la 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).

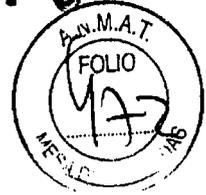
Pacientes con insuficiencia renal: no hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3) y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver sección 4.4). Hasta la fecha, los datos de los que se dispone acerca de la farmacocinética de la clofarabina en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido no son suficientes para recomendar una reducción de la dosis en dichos pacientes. No obstante, los pocos datos existentes indican que es posible que la clofarabina se acumule en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido.

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) y 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 (Ver Contraindicaciones) y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

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 retomado 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.

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Torzo
Farmacéutica
Diciembre 1994



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 la clofarabina se administre en dosis un 25% más baja.

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 la 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.) (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración: Clofarabina DOSA 1 mg/ml concentrado para perfusión se debe diluir antes de su administración (Ver Precauciones especiales de eliminación). La dosis recomendada se debe administrar diariamente mediante perfusión intravenosa, aunque en los ensayos clínicos en curso se ha administrado a través de un catéter venoso central. Clofarabina DOSA no se debe mezclar con otros fármacos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intravenosa utilizada para la administración de otros medicamentos (Ver Incompatibilidades).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la clofarabina o a alguno de los 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 con Clofarabina DOSA (Ver Embarazo y Lactancia).

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Clofarabina es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas (Ver Reacciones Adversas). Por ello, es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con clofarabina:

- Recuentos sanguíneos completos y recuentos plaquetarios completos con regularidad y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen citopenias.

Laboratorio DOSA S.A.

María Casilla Terzo
Firma: [Firma]
Directora Técnica



- Control de la función hepática y renal antes de y durante el periodo 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 o de bilirrubina.
- Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el periodo de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.

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 o hacia una disfunción orgánica (ver Reacciones Adversas). 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. 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 la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (Ver Propiedades Farmacocinéticas). 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 cardíaca (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones Adversas).

No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (Ver Posología y formas de administración y Contraindicaciones). Hasta la fecha, los datos de los que se dispone acerca de la farmacocinética de la clofarabina en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido no son suficientes para recomendar una reducción de la dosis en dichos pacientes. No obstante, los pocos datos existentes indican que es posible que la clofarabina se acumule en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido (ver Posología y formas de administración y Propiedades farmacocinéticas). Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción y Reacciones adversas).

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) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática (Ver Posología y formas de administración y Contraindicaciones). Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos

Laboratorio DOSA S.A.


María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diosa Terzo



hepáticos (ver Interacciones con otros medicamentos y otras formas de Interacción y Reacciones adversas).

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico 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 y vómitos) o un efecto tóxico potencialmente mortal o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (ver Posología y Formas de administración).

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de Interacción

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 la 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 perfusión 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.

La clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. 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, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco. Asimismo, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas). 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 cardíaca (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas).

Embarazo y lactancia

No se dispone de datos sobre el uso de la clofarabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad (Ver Datos preclínicos sobre seguridad). La clofarabina puede provocar graves defectos natales si se administra durante el embarazo. Por ello, Clofarabina DOSA 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.

No se sabe si la 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

Laboratorio DOSA S.A.

Maria Cecilia Terzo
Farmacóloga
Diciembre 1985



paciente debe dejar de amamantar al bebé antes, durante y después del tratamiento con Clofarabina DOSA (ver Contraindicaciones).

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo y los varones sexualmente activos tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. 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 (ver Datos preclínicos sobre seguridad). 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.

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.

Reacciones adversas

La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de una serie de ensayos clínicos en los que 132 pacientes (> 1 y < 21 años de edad) con LLA o leucemia mieloide aguda (LMA) recibieron al menos una dosis de clofarabina. De ellos, 115 (el 87%) recibieron la dosis recomendada de clofarabina de 52 mg/m²/día, 14 recibieron una dosis menor de 52 mg/m²/día y 3 recibieron una dosis mayor de 52 mg/m²/día.

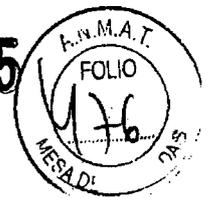
Los pacientes con LLA o LMA en estadio avanzado pueden sufrir enfermedades concomitantes que confundan y dificulten la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración concomitante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

129 pacientes (el 98% de la población total) sufrieron al menos un acontecimiento adverso que el investigador del estudio consideró relacionado con el tratamiento con clofarabina. Los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron náuseas (61% de los pacientes), vómitos (61%), neutropenia febril (32%), cefalea (24%), pirexia (21%), prurito (21%) y dermatitis (20%). Aunque 76 pacientes (el 58%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso serio relacionado con la clofarabina, sólo 2 pacientes abandonaron el tratamiento como consecuencia de la aparición de una reacción adversa; ambos presentaron hiperbilirubinemia, uno tras recibir 52 mg/m²/día de clofarabina y otro tras recibir 70 mg/m²/día. No obstante, el investigador del estudio consideró que las muertes de 4 pacientes estaban relacionadas con el tratamiento con clofarabina: un paciente presentó un síndrome de extravasación vascular agudo relacionado con la clofarabina que contribuyó a una parada cardíaca; otro falleció a causa de dificultades respiratorias y daños hepatocelulares; otro de shock séptico y fallo multiorgánico; y el último de fallo multiorgánico.

Acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con la clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia $\geq 1/100$ (es decir, en >1/132 pacientes) en los ensayos clínicos (Muy frecuentes = $\geq 1/10$; frecuentes = $\geq 1/100$ a < 1/10)	
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, infección por un implante, candidiasis oral
Neoplasias benignas y malignas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes: síndrome de lisis tumoral*

Laboratorio DOSA S.A.

 María Cecilia Terzo
 Farmacéutica
 Dirección Técnica



Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes: hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: deshidratación, anorexia, disminución del apetito, pérdida de peso
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes: ansiedad Frecuentes: agitación, irritabilidad, inquietud
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, mareo, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: pérdida de audición
Trastornos cardíacos	Frecuentes: derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: crisis de rubor* Frecuentes: hipotensión*, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: síndrome de extravasación capilar*, taquipnea, epistaxis, disnea, tos
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas Frecuentes: hematemesis, hemorragias orales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, hemorragias gingivales, úlceras orales, proctalgia, estomatitis
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: ictericia, hiperbilirrubinemia*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*. Enfermedad venooclusiva
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: dermatitis, prurito Frecuentes: dermatitis exfoliativa, petequias, contusión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exantema generalizado, eritema, exantema pruriginoso, alopecia, exantema maculopapular, trastorno cutáneo, exfoliación localizada, exantema eritematoso, hiperpigmentación cutánea, aumento de sudoración, sequedad de piel
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en la pared torácica, dolor óseo, dolor de cuello y espalda, dolor en extremidades, mialgias, artralgias
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: hematuria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: pirexia, inflamación mucosa, cansancio Frecuentes: fallo multiorgánico, dolor, escalofríos, edema, edema periférico, cambios en el estado mental, sensación de calor, sensación de encontrarse "raro"
* = ver más abajo	

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diciembre 1988



Acontecimientos adversos constituidos por infecciones e infestaciones: el 45% de los pacientes tenía una o más infecciones en curso antes de recibir el tratamiento con clofarabina. Sin embargo, el 81% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por una infección o una infestación tras recibir el tratamiento con clofarabina (ver sección 4.4). Se consideraron relacionados con la clofarabina 39 acontecimientos acaecidos en 22/132 pacientes, de los cuales fueron considerados serios los casos de infección de un implante (1 acontecimiento), sepsis (1 acontecimiento) y shock séptico (2 acontecimientos; un paciente falleció [ver más arriba]).

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o síndrome de extravasación capilar: se comunicó un acontecimiento adverso etiquetado como SRIS, síndrome de extravasación capilar o síndrome de lisis tumoral en el 10% (13/132) de los pacientes (ver sección 4.4). Estos acontecimientos se consideraron relacionados con la clofarabina en 11 pacientes: SRIS (2 acontecimientos, ambos considerados serios), síndrome de extravasación capilar (3 acontecimientos, todos considerados serios) y síndrome de lisis tumoral (7 acontecimientos, 4 de ellos considerados serios).

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos cardíacos: el 47% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardíaco. Se consideraron relacionados con la clofarabina 15 acontecimientos acaecidos en 12/132 pacientes, ninguno de los cuales se consideró serio; el más frecuentemente comunicado fue la taquicardia (7 acontecimientos; ver sección 4.4). No obstante, la mayoría de estos acontecimientos de taquicardia fueron transitorios, en ritmo sinusal y se presentaron en pacientes con anemia y/o infecciones que pudieron inducir a confusión.

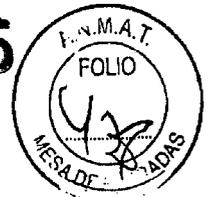
Se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados como derrame pericárdico y pericarditis en el 8% (10/132) de los pacientes. Todos estos acontecimientos se evaluaron posteriormente como relacionados con la clofarabina: derrame pericárdico (9 acontecimientos, 1 de ellos considerado serio) y pericarditis (1 acontecimiento que no fue considerado serio). En la mayoría de los pacientes (8/10), 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.

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos vasculares: el 58% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular. Se consideraron relacionados con la clofarabina 26 acontecimientos acaecidos en 24/132 pacientes; los más frecuentemente comunicados fueron las crisis de rubor (15 acontecimientos, ninguno de ellos serio) y la hipotensión (5 acontecimientos, 1 de ellos considerado serio; ver sección 4.4). No obstante, la mayoría de estos casos de hipotensión se presentaron en pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos renales y urinarios: el 36% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. Se consideraron relacionados con la clofarabina 5 acontecimientos adversos acaecidos en 4/132 pacientes, ninguno de los cuales se consideró serio: hematuria (4 acontecimientos) e insuficiencia renal aguda (1 acontecimiento). Además, 9/132 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de las concentraciones de creatinina de grado grave (al menos de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) y en 2 ocasiones se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinina que no se consideraron relacionados con el tratamiento con clofarabina.

Laboratorio ROSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diciembre 1999



Acontecimientos adversos constituidos por trastornos hepatobiliares: el hígado es un órgano diana potencial para los efectos tóxicos de la clofarabina y el 26% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno hepatobiliar. Se consideraron relacionados con la clofarabina 14 acontecimientos acaecidos en 10/132 pacientes, de los cuales se consideraron serios la colecistitis (1 acontecimiento), la colelitiasis (1 acontecimiento), el daño hepatocelular (1 acontecimiento; el paciente falleció [ver arriba]) y la hiperbilirubinemia (2 acontecimientos; los pacientes abandonaron la terapia [ver arriba]). Además, 55/129 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de grado grave (de al menos grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) de las concentraciones de ALT, 38/102 una elevación de las concentraciones de AST y 19/131 una elevación de las concentraciones de bilirubina. El aumento de la ALT y el aumento de la AST se comunicaron como acontecimientos adversos en 2 ocasiones cada uno y el aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirubina se comunicó como acontecimiento adverso en una sola ocasión; los 5 acontecimientos se consideraron graves y relacionados con la clofarabina. La mayoría de las elevaciones de la ALT y la AST tuvieron lugar durante la primera semana de administración de la clofarabina y fueron transitorias (habitualmente < 2 semanas de duración). Aunque menos frecuentes, las elevaciones de la bilirubina parecieron ser más persistentes. Se notificaron 2 casos de enfermedad venooclusiva (EVO) en pacientes pediátricos considerados como relacionados con el fármaco del estudio (1,7%).

Datos preclínicos sobre seguridad

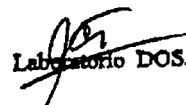
Los estudios toxicológicos con clofarabina en ratones, ratas y perros mostraron que los tejidos rápidamente proliferativos eran los órganos diana primarios en términos de toxicidad.

En las ratas, se observaron efectos cardiacos consistentes en una miocardiopatía y estos efectos contribuyeron a los signos de insuficiencia cardiaca que aparecieron tras varios ciclos repetidos de tratamiento. La incidencia de estos efectos tóxicos dependía tanto de la dosis de clofarabina administrada como de la duración del tratamiento. Se comunicaron en relación con niveles de exposición (C_{máx}) aproximadamente 7 a 13 veces (tras 3 o más ciclos de dosificación) o 16 a 35 veces (tras uno o más ciclos de dosificación) mayores que los niveles de exposición clínicos. Los efectos mínimos observados en relación con dosis más bajas sugieren que existe un umbral para la aparición de efectos tóxicos cardiacos y que la farmacocinética plasmática no lineal de la rata puede desempeñar un papel en los efectos observados. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se comunicó la presencia de glomerulonefropatía en ratas expuestas a niveles 3 a 5 veces más altos que el ABC clínica, tras la administración de 6 ciclos de clofarabina. Se caracterizaba por un leve engrosamiento de la membrana basal glomerular acompañado de un daño tubular de grado ligero y no se asociaba con cambios en la bioquímica sérica.

Se han observado efectos hepáticos en las ratas tras la administración crónica de clofarabina. Estos efectos probablemente sean el resultado de la superposición de una serie de cambios degenerativos y regenerativos como consecuencia de los ciclos de tratamiento y no se asociaron con cambios en la bioquímica sérica. En los perros, se observaron datos histológicos indicativos de afectación hepática tras la administración aguda de dosis altas, pero no se acompañaron de cambios en la bioquímica sérica.

Se constataron efectos tóxicos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y perros. Entre estos efectos se encontraban una degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátides y una atrofia de las células


Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica, 1997, 24153
Diputado Nacional



intersticiales en ratas sometidas a niveles de exposición muy elevados (150 mg/m²/día), así como una degeneración celular del epidídimo y una degeneración del epitelio seminífero en perros sometidos a niveles de exposición clínicamente relevantes ($\geq 7,5$ mg/m²/día de clofarabina).

Asimismo, en las hembras de ratón se constató una atrofia ovárica diferida o una degeneración y apoptosis de la mucosa uterina en relación con la única dosis utilizada de 225 mg/m²/día de clofarabina.

La clofarabina fue teratógena 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 mg/m²/día) y en conejos tratados con 12 mg/m²/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 mg/m²/día en las ratas y de 1,2 mg/m²/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 la 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.

Precauciones especiales de eliminación

Clofarabina DOSA 1 mg/ml, Solución Inyectable concentrado para perfusión se debe diluir antes de su administración. Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micrones, para luego diluirlo en una solución para perfusión 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 estéril 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 estéril (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

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacóloga
DIRECCIÓN GENERAL

2415



*Cada ml de concentrado contiene 1 mg de clofarabina. Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina. Por lo tanto, en los pacientes con un área de superficie corporal $\leq 0,38$ m², sólo se necesitará parte del contenido de un solo vial 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 viales para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina.

El concentrado estéril 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.

El producto concentrado (sin diluir) es de uso único. Se debe eliminar todo resto no utilizado. La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

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

Se recomienda el uso de guantes desechables y de prendas de protección durante la manipulación de Clofarabina Dosa. 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 Dosa.

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación

Estabilidad de las soluciones

Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas se deben utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y no deben exceder las 24 horas a 2-8°C.

El producto concentrado (sin diluir) es de uso único. Se debe eliminar todo resto no utilizado.

Sobredosis

Los síntomas frecuentes de una sobredosis son náuseas, vómitos, diarreas, depresión medular severa (incluidas anemia, trombocitopenia, leucopenia y agranulocitosis), insuficiencia renal aguda, así como toxicidad neurológica irreversible (paraparesia/cuadriparesia), síndrome de Guillain-Barré y síndrome de Brown-Séquard. Se han descrito casos de neurotoxicidad y nefrotoxicidad agudas e irreversibles en pacientes individuales tratados con una dosis ≥ 4 veces superior al régimen recomendado para la leucemia de células pilosas.

No existe un tratamiento específico con antídoto. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación atenta y la toma inmediata de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, terapia antinfeciosa, etc.) son el tratamiento indicado en casos de sobredosis de Clofarabina. Los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de Clofarabina deben ser controlados desde el punto de vista hematológico al menos durante cuatro semanas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

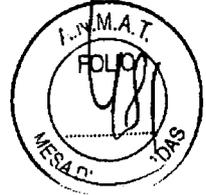
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666

Hospital A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

Laboratorio DOSA S.A.

María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Buenos Aires

2415



Naturaleza y contenido del recipiente

Vial de 20 ml de vidrio de tipo I con tapón de goma de bromobutilo, cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno y sellado externo de aluminio. Los viales contienen 20 ml de concentrado estéril y se suministran embalados en una caja. Cada caja contiene 1 ó 4 viales.

Conservación:

No congelar.

Conservar a temperatura ambiente entre 15-30°C

Presentaciones:

Envases conteniendo 1 y 4 frascos ampollas de 20ml, conteniendo 20mg de Clofarabina (1mg/ml)

Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Fecha de última actualización:

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 (C1417DXH) Cdad. de Buenos Aires

Fractionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica


Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Directora Técnica

2415



**CLOFARABINA DOSA
CLOFARABINA 20mg/20ml**

**Solución Inyectable
DEBE SER DILUIDO ANTES DEL USO IV**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula Cuál-cuantitativa de Clofarabina DOSA:

Cada frasco ampolla contiene

Clofarabina	20,0mg
Excipiente:	
Cloruro sódico	180mg
Agua para Inyectable	c.s.p. 20ml

Conservar entre 15° y 30° C, en su envase original.

Presentación:

Envases conteniendo 1 frasco ampolla, conteniendo 20mg/20ml de Clofarabina (1mg/ml)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

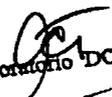
Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 (C1417DXH) Cdad. de Buenos Aires

Fraccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.


Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
D.N. 11111111

2415



**CLOFARABINA DOSA
CLOFARABINA 20mg/20ml**

**Solución Inyectable
DEBE SER DILUIDO ANTES DEL USO IV**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

Fórmula Cuantitativa de Clofarabina DOSA:

Cada frasco ampolla contiene

Clofarabina	20,0mg
Excipiente:	
Cloruro sódico	180mg
Agua para Inyectable	c.s.p. 20ml

Conservar entre 15° y 30° C, en su envase original.

Presentación:

Envases conteniendo 4 frasco ampolla, conteniendo 20mg/20ml de Clofarabina (1mg/ml)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote:

Vencimiento:

Elaborado en:
Nazarre 3446/54 (C1417DXH) Cdad. de Buenos Aires

Fracccionado en:
Laboratorio DOSA S.A. - Girardot 1369 - (C1427AKC) Cdad. de Buenos Aires
Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio DOSA S.A.
María Cecilia Terzo
Farmacéutica
Diciembre 1983