República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-5919-APN-ANMAT#MS

CIUDAD S AIRES
Vierne o de 2020

Referencia: 1-0047-2000-000148-18-8

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000148-18-8 del Registro de esta ADMINISTRAC NAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma GLENMARK GENERICS S.A. solicita se autori ción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN AL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialida que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la Rep ntina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encu mpladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas comple

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes té entes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las re s para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcriptos en el que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elabo ntrol de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo corres

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competen

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad med[redacted]ada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus mo[redacted]

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma GLENMARK GENERICS S.A. la inscripció[redacted]gistro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE [redacted]IENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comer[redacted]RABINA GLENMARK y nombre/s genérico/s CLOFARABINA, la que será elaborada en la Re[redacted]entina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripci[redacted]solicitado por la firma GLENMARK GENERICS S.A.

ARTÍCULO 2°.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que ob[redacted]cumentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION03.PDF / 0 - 2[redacted]11:23:46, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION03.PDF / 0 - 04/06/2020 10:05:27, PROYECT[redacted]ULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION01.PDF - 10/05/2018 14:05:58, PROYECTO DE RÓ[redacted]ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 10/05/2018 14:05:58.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda[redacted]ALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", [redacted]n de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal[redacted]pción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacio[redacted]de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación téc[redacted]nte en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma GLENMARK GENERICS S.A. deberá cumplir c[redacted] Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_[redacted]02.PDF / 0 - 04/06/2020 10:05:27 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artícu[redacted]te, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la [redacted]posición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente[redacted] será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especial[redacted]icinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y [redacted] el Plan

de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de [illegible] el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-2000-000148-18-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.08.07 15:17:54 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally sign[illegible] UMENTAL
ELECTRON[illegible]
Date: 2020.[illegible]

glenmark

PROYECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CLOFARABINA GLENMARK

CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml

Solución Inyectable

EXCLUSIVAMENTE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA INDUSTRIA AR

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este med porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárse personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudic
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4

Contenido del prospecto

1. Qué es CLOFARABINA GLENMARK y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CLOFARABINA GLENMARK
3. Cómo tomar CLOFARABINA GLENMARK
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CLOFARABINA GLENMARK
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es CLOFARABINA GLENMARK y para qué se utiliza

CLOFARABINA GLENMARK contiene el principio activo clofarabina. Clofarabi parte de una familia de medicamentos denominados agentes antineoplásic dificultando el crecimiento de estos glóbulos blancos anómalos, a los que poste

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

mata. Actúa con mayor eficacia sobre las células que se multiplican con gran rap
las células cancerosas.

CLOFARABINA GLENMARK se usa para tratar a niños, adolescentes y adult
(hasta 21 años) con *leucemia linfoblástica aguda* (LLA) en los que los tr
previamente administrados no han funcionado o han dejado de hacerlo. La
linfoblástica aguda se debe al crecimiento anómalo de algunos tipos de glóbulos

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar CLOFARABINA GLENMARK

No use CLOFARABINA GLENMARK si:

- es alérgico a clofarabina o a cualquiera de los demás componente
medicamento (incluidos en la sección 6);
- si está dando el pecho a un bebé (lea la sección "Embarazo y lactancia" in
adelante en este documento);
- si padece problemas graves en los riñones o hígado.

Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descript

Si usted es el padre o la madre de un niño en tratamiento con CLOFARABINA GL
informe al médico si su hijo se encuentra en alguna de tales situaciones.

Advertencias y Precauciones de empleo

Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descript

Es posible que CLOFARABINA GLENMARK no sea un tratamiento adecuado pa

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

Informe inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los s
problemas, ya que es posible que sea necesario suspender el tratamiento:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

- si presenta fiebre o temperatura elevada: dado que clofarabina hace que ósea fabrique un menor número de células sanguíneas, es posible que infecciones con mayor facilidad;
- si nota dificultades respiratorias, sensación de falta de aire o tiene que re rápido;
- si nota algún cambio en su frecuencia cardiaca;
- si sufre mareos (sensación de que está a punto de perder el conocimiento) o pueden ser un síntoma de que la presión arterial está demasiado baja;
- si tiene náuseas o diarrea (intestino "suelto");
- si la orina presenta un aspecto más oscuro de lo habitual: es importa abundante agua para evitar la deshidratación;
- si le aparece un exantema con ampollas (sarpullido) o úlceras en la boca.
- si pierde el apetito, tiene náuseas (sensación de malestar), vómitos, diarre color oscuro y heces de color claro, dolor de estómago, ictericia (coloración a de la piel y los ojos), o si en general no se siente bien, éstos pueden ser sí inflamación del hígado (hepatitis), o daño hepático (fallo hepático).
- si produce poca orina o no orina, o si experimenta somnolencia, náuseas dificultad al respirar, pérdida de apetito y/o debilidad (estos pueden ser sign renal agudo o fallo renal).

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

Durante el tratamiento con CLOFARABINA GLENMARK, su médico le realizará a sangre y otras pruebas de forma periódica a fin de vigilar su estado de salud. De modo de acción, este medicamento producirá efectos sobre la sangre y so órganos.

Hable con su médico acerca de las medidas de anticoncepción. Los hombres y las jóvenes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y después del tra

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

Consulte la sección "Embarazo y lactancia" incluida más adelante en este d
CLOFARABINA GLENMARK puede causar daños en los órganos reproduct
masculinos como femeninos. Pídale a su médico que le explique qué se puede
protegerle o para permitirle tener familia.

Uso de CLOFARABINA GLENMARK con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente:

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

Embarazo y lactancia

CLOFARABINA GLENMARK no se recomienda durante el embarazo, a meno
claramente necesario.

Mujeres en edad fértil: debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el t
con clofarabina. La administración de clofarabina a mujeres embarazadas pue
daños al feto. **Si está embarazada o se queda embarazada durante el tratam
clofarabina, consulte inmediatamente a un médico.**

Los hombres también deben usar métodos anticonceptivos eficaces mientras e
parejas estén recibiendo tratamiento con clofarabina.

Si está dando el pecho a un bebé, debe dejar de hacerlo antes de comenzar el tr
y seguir sin hacerlo durante y después del mismo.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si siente mareo, vértigo o
desmayarse.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

CLOFARABINA GLENMARK contiene sal

Cada vial contiene 180 mg de sal (cloruro de sodio). Esto equivale a 3,08 mm mg) de sodio. Debe tener esto en cuenta si está siguiendo una dieta con restringido de sodio.

3. Cómo usar CLOFARABINA GLENMARK

Un médico cualificado y experimentado en el tratamiento de la leucemia le h CLOFARABINA GLENMARK.

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

Su médico le administrará CLOFARABINA GLENMARK una vez al día dura

Se le suministrará en forma de infusión a través de un tubo largo y delgado que se en una vena (un gotero) o en un pequeño dispositivo médico que se inserta de piel (*port-a-cath*), si usted (o su hijo) lo tiene implantado. La infusión se admini largo de un intervalo de 2 horas. Si usted (o su hijo) pesa menos de 20 kg, el infusión puede ser mayor.

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

Si usa más CLOFARABINA GLENMARK del que debiera

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Si olvidó usar CLOFARABINA GLENMARK

Su médico le indicará cuándo es preciso que se le administre este medicamen 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 m

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, CLOFARABINA GLENMARK puede produ adversos.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 p

- ansiedad, dolor de cabeza, fiebre, cansancio;
- náuseas y vómitos, diarrea (intestino "flojo");
- rubor (enrojecimiento), piel inflamada y pruriginosa (picazón en la piel), infla los revestimientos mucosos (húmedos) de la boca y de otras zonas del cuer
- más infecciones de lo normal debido a que CLOFARABINA GLENMARK pue el número de ciertos tipos de células sanguíneas en su cuerpo;
- exantemas cutáneos que pueden picar, enrojecimiento, dolor o descamación que afecta también a las palmas de las manos y a las plantas de los pies, o puntos rojos o morados por debajo de la superficie de la piel.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- shock séptico (infección en todo el cuerpo, sepsis, infecciones de la sangre, herpes zóster, herpes simple, infecciones en un implante, infecciones buc como candidiasis o llagas causadas por un herpes;
- cambios en la bioquímica sanguínea, cambios en los glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- sensación de sed y orina de aspecto más oscuro o de menor cuantía de lo disminución o pérdida del apetito, pérdida de peso;
- agitación, irritabilidad o inquietud;

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003

- adormecimiento o debilidad en piernas y brazos, adormecimiento o somnolencia, mareo, temblor;
- problemas auditivos;
- daño al músculo del corazón por medicamentos), acumulación de agua alr corazón, latido cardiaco acelerado;
- presión arterial baja, bultos debidos a magulladuras intensas;
- pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos de muy pequeño calibre, r acelerada, hemorragias nasales, dificultades respiratorias, sensación de fal tos;
- vómitos de sangre, dolor de estómago, dolor en las nalgas;
- sangrado dentro de la cabeza, estómago, intestino o pulmones, boca o encí bucales, inflamación del revestimiento de la boca;
- moretones, caída del cabello, cambios en la coloración de la piel, aume sudoración, sequedad de piel u otros problemas cutáneos;
- dolor en la pared del tórax o en los huesos, dolor de cuello o espalda, do extremidades, los músculos o las articulaciones;
- sangre en la orina;
- insuficiencias orgánicas, dolor, aumento de la tensión muscular, retención d e hinchazón de algunas partes del cuerpo incluidos los brazos y las piernas del estado mental, sensación de calor, de frío o sensación de encontrarse "r
- clofarabina puede alterar las concentraciones sanguíneas de ciertas sustan médico le efectuará análisis de sangre de forma periódica a fin de evaluar si está funcionando correctamente.
- daño hepático (fallo del hígado), obstrucción de las venas hepáticas ce pequeñas (enfermedad venooclusiva), aumento de las enzimas hepáticas aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransfera (AST));
- coloración amarilla de la piel y los ojos (también llamada ictericia) u otros trast hígado;
- poca o ninguna orina, somnolencia, náuseas, vómitos, dificultad al respirar, p apetito y/o debilidad (posibles signos de fallo renal agudo o fallo renal).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 p

- inflamación del hígado (hepatitis).

Efectos afectos no conocidos no puede estimarse a partir de los datos dis

- inflamación del intestino grueso (colitis por Clostridium difficile);
- concentración de sodio en la sangre es anormalmente baja (hiponatremia);
- Inflamación del páncreas (pancreatitis), elevaciones de las enzimas del (amilasa y lipasa séricas);
- inflamación del intestino (enterocolitis), apendicitis, daño en la mucosa disminución de las cifras de neutrófilos (colitis neutropénica);
- reacciones de hipersensibilidad cutánea graves (síndrome de Stevens-Jo necrólisis epidérmica tóxica)

Consulte a su médico si le preocupa alguno de estos efectos adversos o si hay al entienda.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico incluso si s posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Mediante la com de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información seguridad de este medicamento.

Ante cualquier inconveniente con el producto Usted puede llenar la ficha que Página Web de la ANMAT: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notific llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más c comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

5. Conservación de CLOFARABINA GLENMARK

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad.

Conserve a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No congelar.

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

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

PERIODO DE VALIDEZ

24 meses.

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6. Contenido del envase e Información adicional

Composición de CLOFARABINA GLENMARK

El principio activo es CLOFARABINA. Cada ml contiene 1 mg de CLOFARABINA de 20 mL contiene 20 mg de CLOFARABINA.

Los demás componentes son cloruro de sodio y agua para preparaciones inyect

Aspecto de CLOFARABINA GLENMARK y contenido del envase

CLOFARABINA GLENMARK es un concentrado para solución para infusión solución clara y casi incolora que se prepara y diluye antes de su uso.

PRESENTACION:

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

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESC Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA - NO UTILIZAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODI DOSIS INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

CLOFARABI
Solución Inyectabl

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N °:

Fecha de última revisión: *Mayo 2020*

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica

M.N.12.609

LIME Rodolfo
CUIL 32

anmat
SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003 -

PROYECTO DE PROSPECTO

CLOFARABINA GLENMARK
CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml
Solución inyectable

EXCLUSIVAMENTE PARA INFUSIÓN ENDOVENOSA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA HECHO EN ARGENTINA

FORMULA CUALICUANTITATIVA

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

CLOFARABINA 20 mg

Excipientes:

Cloruro de sodio 180 mg.

Agua para inyección c.s.p 20 ml

ACCION TERAPÉUTICA

Agente antineoplásico, antimetabólico.

Clasificación ATC: L01BB06 **INDICACIONES**

Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que han [illegible] na recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes [illegible] nto previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea [illegible] sta duradera. La seguridad y la eficacia del medicamento se han evaluado en estudios con paci[illegible] os de edad en el momento del diagnóstico inicial.

CARACTERÍSTICAS / PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

CLOFARABINA es un antimetabolito nucleósido purínico. Se cree que su actividad antitumo[illegible] 3 mecanismos:

- Inhibición de la ADN polimerasa α, que da lugar a una terminación de la elongació[illegible] na de ADN y/o de la síntesis / reparación del ADN.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el [illegible] 003.-

- Inhibición de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución d itos celulares de desoxinucleótido trifosfato (dNTP).
- Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocro tros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso d s no proliferativos.

Clofarabina tiene que difundir o ser transportada primero a las células diana, dor sas intracelulares la fosforilan secuencialmente a sus formas mono y difosfato y, finalmen ado activo, clofarabina 5'-trifosfato. Clofarabina presenta una elevada afinidad por una mas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina cinasa, que incluso supera a la de su su , la desoxicitidina.

Además, clofarabina presenta una mayor resistencia a la degradación celular por parte ina desaminasa y una menor susceptibilidad a la escisión fosforolítica que otros principios acti se, mientras que la afinidad de clofarabina trifosfato por la ADN polimerasa α y por la ribonucl asa es similar o superior a la de la desoxiadenosina trifosfato.

Efectos farmacodinámicos

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

Eficacia y seguridad clínicas:

Eficacia clínica: a fin de posibilitar la evaluación sistemática de las respuestas observad pacientes, un Panel Independiente de Revisión de las Respuestas (PIRR) que co asignaciones del tratamiento determinó las siguientes tasas de respuesta de acu lasdefiniciones 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 enferm extramedular • Médula ósea M1 (blastos ≤ 5%) • Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas 100 x 10^9/L y RAN 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 exc la recuperación del recuento plaquetario a niveles > 1 10^9/L

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

RP = remisión parcial	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: • Desaparición completa de los blastos circulantes • Médula ósea M2 (blastos ≥ 5% y ≤ 25%) y aparición células progenitoras normales • Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RC
Tasa de remisión global (RG)	• (Número de pacientes con RC + Número de paciente RCp) + Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de clofarabina en un estudio de fase I en régimen comparativo y de dosis escalonada, en el que participaron 25 pacientes pediátricos co recidivada o refractaria (17 LLA, 8 LMA) en los que la terapia estándar había fracasado o p no existía de otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 3 70 mg/m²/día, administrados mediante infusión intravenosa durante 5 días cada 2 a 6 dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. A 9 de los 17 pacientes con LLA se le 52 mg/m²/día de clofarabina. De los 17 pacientes con LLA, 2 alcanzaron una remisión comp RC) y 2 una remisión parcial (12%; RP) en relación con dosis variables. Los efectos tó limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia, elevación de las concentra transaminasas y exantema maculo-papular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratad mg/m²/día (2 pacientes con LLA; ver sección SOBREDOSIS).

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

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

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

Resultados de la eficacia del estudio realizado con pacientes (edad ≤21 momento del diagnóstico inicial) con ALL recidivante o refractaria después dos regímenes terapéuticos previos

Categoría de respuesta	Pacientes de la población ITT* (n=61)	Mediana de la duración de la remisión (semanas) (IC 95%)	Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (semanas) ** (IC 95%)	Me s
Remisión global (RC + RCp)	12 (20%)	32,0 (9,7 a 47,9)	38,2 (15,4 a 56,1)	(
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 a -)	56,1 (13,7 a -)	(
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 a 38,3)	37,0 (9,1 a 42)	(
RP	6 (10%)	11.0 (5,0 a -)	14,4 (7,0 a -)	(1
RC + RCp + RP	18 (30%)	21,5 (7,6 a 47,9)	28,7 (13,7 a 56,1)	(4
Fracaso del tratamiento	33 (54%)	No procede	4,0 (3,4 a 5,1)	(6,
No evaluable	10 (16%)	No procede		
Todos los pacientes	61 (100%)	No procede	5,4 (4,0 a 6,1)	(7,

* ITT = intención de tratar (por su sigla en inglés: *intention to treat*).
**Los pacientes vivos y en remisión en el momento del último seguimiento se censura momento del tiempo para el análisis.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Datos individuales de la duración de la remisión y supervivencia de pac consiguieron una RC o RCp			
Mejor respuesta	**Tiempo hasta GR (semanas)**	**Duración de la remisión (semanas)**	**Super global (**
Pacientes que no recibieron un trasplante			
RC	5,7	4,3	6
RC	14,3	6,1	5
RC	8,3	47,9	6
RCp	4,6	4,6	9
RC	3,3	58,6	7
RCp	3,7	11,7	5
Pacientes que recibieron un trasplante mientras continuaban en remisión*			
RCp	8,4	11,6+	14
RC	4,1	9,0+	111
RCp	3,7	5,6+	42
RC	7,6	3,7+	96,
Pacientes que recibieron un trasplante después de un tratamiento alternativo			
RCp	4,0	35,4	113,
RC	4,0	9,7	89,4

* Duración de la remisión censurada en el momento del trasplante
** Los pacientes se sometieron a trasplante después del tratamiento alternativo
*** Los pacientes recibieron un trasplante después de la recaída.

Este medicamento se ha autorizado en "Circunstancias excepcionales". Esta moda aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener inf completa de este medicamento.

Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución

La farmacocinética de clofarabina se estudió en 40 pacientes de edades comprendidas entr años con LLA o LMA recidivada o refractaria. Se incluyó a los pacientes en un estudio de e seguridad de fase I (n=12) o en dos estudios de eficacia y seguridad de fase II (n=14 / n=14) administraron dosis múltiples de clofarabina mediante infusión intravenosa (Ver sección Prop farmacodinámicas).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Dec

Farmacocinética en una población de pacientes de 2 a 19 años de edad LMA recidivada o refractaria tras la administración de múltiples dosis de en infusión intravenosa		
Parámetro	**Estimaciones basadas en análisis no compartimentales (n=14 / n=14)**	**Estim basada ar**
Distribución		
Volumen de distribución (estado estable)	172 l/m²	
Unión a proteínas plasmáticas		47
Albúmina sérica		27
Eliminación		
Vida media β de clofarabina	5,2 horas	
Vida media de clofarabina trifosfato		> 24
Aclaramiento sistémico	28,8 l/h/m²	
Aclaramiento renal	10,8 l/h/m²	
Dosis excretada con la orina	57%	

El análisis multifactorial mostró que la farmacocinética de clofarabina varía en función del p aunque se observó que el recuento leucocitario (RL) influía sobre la farmacocinética de clof magnitud de su impacto no era lo suficientemente grande como para individualizar la dosificación de un paciente de acuerdo con su RL. La infusión intravenosa de 52 mg/m² de c generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de pesos. Sin em Cmax es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños alcanzada al final de la infusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 kg le haya administrado la misma dosis de clofarabina por m². Por consiguiente, se debe con uso de tiempos más prolongados de infusión en los niños de peso < 20 kg (ver sección PO / DOSIFICACION).

Biotransformación y eliminación

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

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

No se observaron diferencias manifiestas en la farmacocinética del medicamento entre lo con LLA y con LMA ni entre varones y mujeres.
No se ha establecido ninguna relación entre la exposición a clofarabina o a clofarabina tr eficacia o la toxicidad en esta población.

Poblaciones especiales

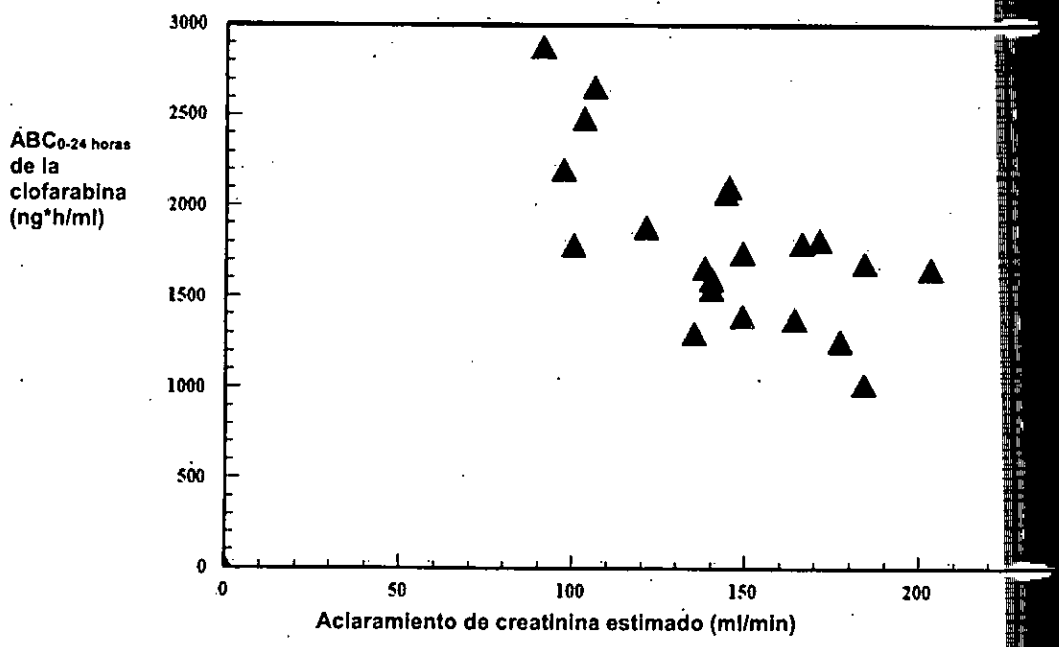
Adultos (> 21 y < 65 años de edad): en la actualidad, no se dispone de datos sufici establecer la seguridad y la eficacia de clofarabina en los pacientes adultos. No o farmacocinética de clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la admini una sola dosis de 40 mg/m² en infusión intravenosa a lo largo de 1 hora fue comp previamente descrita en este documento para los pacientes de 2 a 19 años de edad con recidivada o refractaria tras la administración de 52 mg/m² de clofarabina en infusión intrav 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 la seguridad y la eficacia de clofarabina en los pacientes de 65 o más años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: Hasta la fecha, se dispone de escasos datos ac farmacocinética de clofarabina en los pacientes pediátricos con aclaramiento de disminuido. No obstante, los datos disponibles indican que es posible que clofarabina se a dichos pacientes.
Los datos farmacocinéticos de población de pacientes adultos y pediátricos sugiere pacientes con insuficiencia renal moderada estable (aclaramiento de creatinina 30 a < 60 m reciben una reducción del 50% de la dosis alcanzan una exposición a la clofarabina simila tienen una función renal normal que reciben una dosis estándar.

$ABC_{0\text{-}24\ horas}$ de clofarabina según el aclaramiento de creatinina estimado en co basales en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años con LLA o LMA rec refractaria (n = 11 / n = 12) tras la administración de múltiples dosis de clofarabina perfusión intravenosa (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-



Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deter función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normal AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posib diana en lo que respecta a efectos tóxicos (ver secciones CONTRAINDICACI ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

POSOLOGÍA / DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

Posología

Población adulta (incluidos pacientes de edad avzanzada)

En la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la efic tratamiento con clofarabina en los pacientes adultos (ver sección PROPIE FARMACOCINÉTICAS).

Población pediátrica

Niños y adolescentes (≥ 1 año de edad)

La dosis recomendada como monoterapia es de 52 mg/m² de superficie corporal al día, admini mediante infusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecut área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura reales del pacient del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (cont

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Dec

partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis norm recuento absoluto de neutrófilos ≥ 0,75 × 10^9/L) y de la función orgánica basal. Puede se disminuir la dosis un 25% en aquellos pacientes que presenten efectos tóxicos significativ adelante). En la actualidad, existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacient de 3 ciclos terapéuticos (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

La mayoría de los pacientes que responden a clofarabina presentan una respue administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (ver sección PROPIEDADES FARMACODI Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posible beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten u hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento (ver sección ADVERT PRECAUCIONES).

Niños (de peso < 20 kg): se debe considerar un tiempo de infusión > 2 horas para ayudar a síntomas de ansiedad e irritabilidad y a fin de evitar concentraciones máximas, exc elevadas, de clofarabina (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

Niños (< 1 año de edad): no existen datos sobre la farmacocinética, la seguridad o la CLOFARABINA en lactantes. Por lo tanto, todavía no se han establecido las recom relativas a las pautas de dosificación seguras y eficaces en estos pacientes (< 1 año).

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos
Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas des de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado / biopsia de médula ósea a fin de una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persi recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo a vez el RAN haya retornado a niveles ≥ 0,75 × 10^9/l. Si el paciente presenta un RAN < durante más de 4 semanas (contando a partir del día de inicio del último ciclo), se recomien en un 25% la dosis del ciclo siguiente.

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos no hematológicos
Acontecimientos infecciosos
Si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, se puede interrumpir el tr con clofarabina hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada. Una vez con tratamiento se puede reanudar en dosis completas. En caso de que se produzca una infección clínicamente significativa, se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina ha infección esté clínicamente controlada, momento en el que se puede reanudar la administ fármaco en dosis un 25% más bajas.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Acontecimientos no infecciosos

Si un paciente sufre uno o más efectos tóxicos graves (toxicidad de grado 3 según los Cr Comunes de Toxicidad [CCT] del National Cancer Institute [NCI] de los EE.UU., con la ex náuseas y vómitos), el tratamiento se debe retrasar hasta que dichos efectos tóxicos resuelto y retornado a los valores basales o hasta que dejen de ser de grado grave y potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo as continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que clofarabina se administre en do más bajas.

En caso de que un paciente sufra un mismo efecto tóxico grave por segunda vez, el trat debe retrasar hasta que dicho efecto tóxico se resuelva y retorne a los valores basales o deje de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento conti clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se r entonces que clofarabina se administre en dosis otro 25% adicional más bajas.

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

Poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia renal: los datos limitados disponibles indican que la clofarabina acumular en pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido (ver sección ADVERT PRECAUCIONES y PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). La clofarabina está contrain los pacientes con insuficiencia renal grave (ver CONTRAINDICACIONES) y dicho medica debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a mod sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a < 6 requieren una reducción del 50% de la dosis (ver sección PROPIEDADES FARMACOCIN

Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deter función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la norma AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posib diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contr en los pacientes con deterioro grave de la función hepática (ver sección CONTRAINDICAC dicho medicamento se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de gra moderado de la función hepática (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 003.-

Modo de administración

Para consultar las instrucciones de dilución del medicamento antes de la adminis INSTRUCCIONES DE USO Y MANIPULACIÓN a continuación. La dosis recomenda administrar diariamente mediante infusión intravenosa, aunque en los ensayos clínicos en administrado a través de un catéter venoso central. CLOFARABINA GLENMARK no se d con otros medicamentos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intraveno para la administración de otros medicamentos.

Instrucciones para la manipulación

CLOFARABINA GLENMARK 1 mg/mL concentrado para solución para infusión se debe de su administración. Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 a continuación diluirlo en una solución para infusión intravenosa con 9 mg/mL de clorur 0,9%) hasta obtener el volumen total necesario de acuerdo con los ejemplos proporcio tabla que figura a continuación. No obstante, el volumen de dilución final puede variar en estado clínico del paciente y del criterio del médico. Si no es posible utilizar un filtro para je micras, el concentrado se debe pre-filtrar a través de un filtro de 5 micras, diluir y, a c 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 recomenda mg/m²/día		
Área de superficie corporal (m^2)	**Concentrado (mL)***	**Volumen dil**
≤ 1,44	≤ 74,9	100 m
1,45 a 2,40	75,4 a 124,8	150 m
2,41 a 2,50	125,3 a 130,0	200 m

*Cada mL de concentrado contiene 1 mg de clofarabina. Cada vial de 20 mL conti e clofarabina. Por lo tanto, en los pacientes con un área de superficie corporal ≤ 0,3 e necesitará parte del contenido de un solo vial para obtener la dosis diaria rec e clofarabina.

Por el contrario, en los pacientes con un área de superficie corporal > 0,38 m^2, se l contenido de 1 a 7 viales para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina.

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

CLOFARABINA GLENMARK es para un solo uso. Se debe eliminar todo resto de utilizado. Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los m anteriormente.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y 3/2003.

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

Se recomienda el uso de guantes desechables y de prendas de protección durante la ma de CLOFARABINA GLENMARK. Si el producto entra en contacto con los ojos, la membranas mucosas, enjuague inmediatamente la zona con agua abundante.

Las mujeres embarazadas no deben manipular CLOFARABINA GLENMARK.

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

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Pacientes con insuficiencia renal grave o con deterioro grave de la función hepátic
- Se debe interrumpir la lactancia antes, durante y después del tratami CLOFARABINA GLENMARK (ver sección EMBARAZO Y LACTANCIA).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

CLOFARABINA GLENMARK es un potente agente antineoplásico con reacciones hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas (ver sección REA ADVERSAS).

Es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes q recibiendo tratamiento con clofarabina:

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

Se debe prever la depresión de la médula ósea. Esta es normalmente reversible y par depende de la dosis. En pacientes tratados con clofarabina se ha observado depresión gra médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia. Se han notificado hem incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden ser mortales. La ma

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el De 3.-

los casos estaban asociados con trombocitopenia (ver sección REACCIONES ADVERSA

Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos p alteración hematológica como manifestación de la leucemia. Debido a las condic inmunodepresión preexistente de estos pacientes y a la neutropenia prolongada que puede como resultado del tratamiento con clofarabina, los pacientes presentan un aumento del infecciones oportunistas graves, como sepsis grave con resultado potencialmente mor controlarse en los pacientes los signos y síntomas de infección y tratarse inmediatamente.

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

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

La administración de clofarabina da lugar a una reducción rápida de las células leu periféricas. Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con clofarabina detectar los signos y síntomas indicativos de un posible síndrome de lisis tumoral y de liber citocinas (ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucion un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), síndrome de extravasación capilar y una disfunción orgánica (ver sección REACCIONES ADVERSAS).

- Debe considerarse la administración profiláctica de alopurinol si se prevé hiperuricem tumoral).
- Los pacientes deben recibir líquidos por vía intravenosa durante el periodo de 5 administración de clofarabina para reducir los efectos de la lisis tumoral acontecimientos.
- El uso de esteroides profilácticos (ej., 100 mg/m^2 de hidrocortisona los días 1 a 3) pu beneficioso para prevenir los signos o síntomas del SIRS o de la extravasación capil

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el De

En caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de un SIRS, sí extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, se debe suspender inmedia tratamiento con clofarabina e iniciar las medidas de apoyo pertinentes. Asimismo, debe int el tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo du días de administración. Se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con cl generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgá retornado a sus niveles basales.

La mayoría de los pacientes que responden a clofarabina presentan una respuest administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (ver sección PROPIEDADES FARMACODIN Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten un hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorear estrechamente a los pacie enfermedades cardiacas y a aquellos que estén tomando medicamentos con efectos conoci la presión arterial o la función cardiaca (ver secciones INTERACCIONES MEDICAMENT REACCIONES ADVERSAS). En la actualidad, no existe experiencia en pacientes con ins cardíaca.

No hay experiencia de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (de ensayos clínicos como creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la no para la edad) y clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. L farmacocinéticos indican que clofarabina se puede acumular en pacientes con capacidad di de aclaramiento de creatinina (ver sección PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS). Por clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grad moderado (ver sección POSOLOGÍA / DOSIFICACION para ajustes de dosis). No se ha est el perfil de seguridad de clofarabina en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes q recibiendo terapia de reemplazo renal (ver sección CONTRAINDICACIONES). Se debe evita concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renale se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminoglu derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valgan especialmente durante el periodo de administración de 5 días del medicamento; se de preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos (ver

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el De

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS y REACCIONES ADVERSAS). Se ha observado o fallo renal agudo como consecuencia de infecciones, sepsis y síndrome de lisis tumoral (ve REACCIONES ADVERSAS). Se debe monitorizar a los pacientes para detectartoxicida suspender el tratamiento con clofarabina si fuera necesario.

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

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

No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1, por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima d superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a tóxicos. Por lo tanto, clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro leve a moderado de la función hepática (ver secciones POSOLOGÍA / DOSIFICA CONTRAINDICACIONES). Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos (ver sección INTERAC MEDICAMENTOSAS y REACCIONES ADVERSAS). Si un paciente experimenta un efect hematológico de neutropenia de grado 4 (RAN < 0,5 x 10^9/L) de una duración ≥ 4 semanas, debe reducirse en un 25% en el ciclo siguiente.

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

Los pacientes que han recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas presentar un riesgo más elevado de hepatotoxicidad que sugiera una enfermedad veno-o (EVO), tras el tratamiento con clofarabina (40 mg/m^2) utilizada en combinación con etopósid

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Dec

mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²). En el período de post-marketing, después del tratam clofarabina, las reacciones adversas hepatotóxicas graves de EVO en pacientes pediátricos se han asociado con un desenlace mortal. Se han notificado casos de hepatitis y fallo incluyendo casos con desenlace mortal, con el tratamiento con clofarabina (ver REACCIONES ADVERSAS).

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

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

Cada vial de CLOFARABINA GLENMARK contiene 180 mg de cloruro de sodio. Esto equiva mmol (o 70,77 mg) de sodio y debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que sigan una contenido restringido de sodio.

Interacciones medicamentosas: No se han realizado estudios formales de interaccior clofarabina hasta la fecha. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente sig de clofarabina con otros medicamentos o pruebas de laboratorio.

No existe un metabolismo detectable del medicamento por parte del sistema enzimático del cit P_{450} (CYP). Por lo tanto, es improbable que interaccione con aquellos principios activos cap inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que clofarabina pr una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plas alcanzadas tras una infusión intravenosa de 52 mg/m²/día. Por consiguiente, no es de espe afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzi

Clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por ello, se debe evitar concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renal como de aquellos que se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfoteric metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacro aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 día

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el Decr

medicamento (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES, REACCIONES AD
PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS).

El hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, se
siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido a
efectos tóxicos hepáticos (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REA
ADVERSAS).

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorear estrechamente a aquellos paci
estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función
(ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y REACCIONES ADVERSAS).

Embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Embarazo

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

Lactancia

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

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad: Se constataron efecto
relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y pe
los órganos reproductores femeninos de ratones. Dado que se desconoce el efecto del tra

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el 03.-

con clofarabina sobre la fertilidad humana, la planificación reproductiva debe ser discuti
pacientes cuando sea pertinente.

Entre estos efectos se encontraban una degeneración bilateral del epitelio seminífero con
de espermátides y una atrofia de las células intersticiales en ratas sometidas a niveles de
muy elevados (150 mg/m²/día), así como una degeneración celular del epidídimo y una deg
del epitelio seminífero en perros sometidos a niveles de exposición clínicamente relevan
mg/m²/día de clofarabina).

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

Clofarabina fue teratógena en ratas y conejos. Se comunicó un aumento de las
post-implantación, una reducción del peso corporal fetal y una disminución del tamar
camadas, junto con un aumento del número de malformaciones (malformaciones exte
evidentes, malformaciones de partes blandas) y de alteraciones esqueléticas (incluida la o
retardada), en ratas tratadas con dosis que generaban una exposición aproximadamente 2
mayor que la exposición clínica (54 mg/m²/día) y en conejos tratados con 12 mg/m²/día de cl
(no se dispone de los datos relativos a la exposición en conejos). Se consideró que el umbr
aparición de efectos tóxicos sobre el proceso de desarrollo era de 6 mg/m²/día en las rata
mg/m²/día en los conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna f
mg/m²/día en las ratas y de más de 12 mg/m²/día en los conejos. No se han realizado es
fertilidad.
Los estudios de genotoxicidad demostraron que clofarabina no era mutágena en el er
mutación bacteriana reversa, pero sí indujo efectos clastogénicos en la prueba de a
cromosómica no activada en las células de ovario de hámster chino y en el ensayo con micr
de rata in vivo.
No se han realizado estudios de carcinogenicidad

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: No se han realizado est
clofarabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, es preciso
los pacientes de que pueden sufrir reacciones adversas tales como mareo, sensación inmi
pérdida del conocimiento o desmayos durante el tratamiento e indicarles que no deben c
utilizar máquinas en tales circunstancias.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Casi todos los pacientes (98%) sufrieron al menos una reacción adversa considera investigador del ensayo como relacionado con clofarabina. Las reacciones notificadas frecuencia fueron náuseas (61% de los pacientes), vómitos (59%), neutropenia febril (35% (24%), exantema (21%), diarrea (20%), prurito (20%), pirexia (19%), síndrome de eritro palmo-plantar (15%), cansancio (14%), ansiedad (12%), inflamación de las mucosas rubefacción (11%). Un total de 68 pacientes (59%) sufrieron al menos una reacción adve relacionada con clofarabina. Un paciente interrumpió el tratamiento tras recibir 52 mg/ clofarabina y sufrir una hiperbilirrubinenia de grado 4 que se consideró relacionada con clof Tres pacientes fallecieron debido a reacciones adversas consideradas por el investigador d como relacionadas con el tratamiento con clofarabina: uno debido a dificultad respirato hepatocelular y síndrome de extravasación capilar; otro paciente debido a sepsis por E multiorgánico; y otro paciente debido a shock séptico y fallo multiorgánico.

Tabla de reacciones adversas

La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de una serie de clínicos en los que 115 pacientes (> 1 y ≤ 21 años de edad) con LLA o leucemia mieloide agu recibieron al menos una dosis de clofarabina a la dosis recomendada de 52 mg/m² al día x

Las reacciones adversas que se enumeran a continuación están clasificadas de acue frecuencia y a la clasificación por órgano y sistema ("SOC"). Los grupos de frecuencia se d base a la siguiente convención: Muy frecuente (≥ 1/10), Frecuente (≥ 1/100 a < 1/10), Poco f (≥ 1/1.000 a < 1/100), Rara (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y Muy rara (< 1/10.000). Las reacciones descritas durante el periodo de post-comercialización también se incluyen en la siguiente tab categoría de frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de g decreciente.

Los pacientes con LLA o LMA en estadío avanzado pueden sufrir condiciones médicas conf dificulten la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la vari síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la admin concomitante de numerosos medicamentos.

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

Reacciones adversas que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se c con una frecuencia ≥ 1/1.000 (es decir, en >1/115 pacientes) en los ensayos post-comercialización	
Infecciones e infestaciones	*Frecuentes:* shock séptico *, sepsis, bacterien neumonía, herpes zóster, herpes simplex, car oral *Frecuencia no conocida:* colitis por *C. difficile*
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl.. quistes y pólipos)	*Frecuentes:* síndrome de lisis tumoral *
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* neutropenia febril *Frecuentes:* neutropenia
Trastornos del sistema inmunitario	*Frecuentes:* hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*Frecuentes:* anorexia, disminución del apetito, deshidratación. *Frecuencia no conocida:* hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	*Muy frecuentes:* ansiedad. *Frecuentes:* agitación, inquietud, cambios en mental.
Trastornos del sistema nervioso	*Muy frecuentes:* cefalea. *Frecuentes:* somnolencia, neuropatía periféric parestesia, mareos, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	*Frecuentes:* pérdida de audición
Trastornos cardíacos	*Frecuentes:* Cardiotoxicidad, derrame pericárd taquicardia *
Trastornos vasculares	*Muy frecuentes:* rubefacción* *Frecuentes:* hipotensión *, síndrome de extravasación capilar, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Frecuentes:* dificultad respiratoria, epistaxis, di taquipnea, tos
Trastornos gastrointestinales	*Muy frecuentes:* vómitos, náuseas, diarrea *Frecuentes:* hemorragias orales, hemorragias hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dol parte superior del abdomen, proctalgia, úlceras *Frecuencia no conocida:* pancreatitis, elevacior amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica, tiflitis
Trastornos hepatobiliares	*Frecuentes:* hiperbilirrubinemia, ictericia, enfern venooclusiva, aumento de la alanina aminotran (ALT) * y de la aspartato aminotransferasa (AS fallo hepático *Poco frecuentes:* Hepatitis

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el De 3.-

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Muy frecuentes:* cansancio, pirexia, inflamación *Frecuentes:* fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, dolor, escalofríos, irritabilidad, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anorm
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo.	*Muy frecuentes:* síndrome de eritrodisestesia p prurito. *Frecuente:* exantema maculo-papular, petequia exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, ex generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutá generalizado, exantema eritematoso, sequedad aumento de sudoración *Frecuencia no conocida:* síndrome de Stevens (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	*Frecuentes:* dolor en las extremidades, mialgias dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cu espalda.
Trastornos renales y urinarios.	*Frecuentes:* hematuria *, fallo renal, fallo renal a
Exploraciones complementarias	*Frecuentes:* pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	*Frecuentes:* contusión

* = ver más abajo

** En esta tabla se incluyen todas las reacciones adversas aparecidas al menos dos veces (es o más acontecimientos (1,7%)).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: Las anomalías analíticas hematológic frecuentes observadas en pacientes tratados con clofarabina fueron anemia (83,3%; 9 leucopenia (87,7%; 100/114), linfopenia (82,3%; 93/113), neutropenia (63,7%; 72/1 trombocitopenia (80,7%; 92/114). La mayoría de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3.

Durante el periodo de post-comercialización, se han notificado citopenias prolon (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado ep hemorrágicos en el contexto de la trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, inclu hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a un desenlace (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

Trastornos vasculares: Sesenta y cuatro pacientes de 115 (55,7%) sufrieron al men acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular. Veintitrés pacientes de 115 sufrie trastorno vascular considerado como relacionado con clofarabina; los más frecuente

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el De 3.-

notificados fueron la rubefacción (13 acontecimientos, ninguno de ellos grave) y la hipote acontecimientos, todos ellos considerados graves; ver sección ADVERTEN PRECAUCIONES). No obstante, la mayoría de estos casos de hipotensión se notific pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.

Trastornos cardiacos: El 50% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso co por un trastorno cardiaco. Se consideraron relacionados con clofarabina 11 aconteci acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave, siendo el trastorno más frecuentemente notificado la taquicardia (35%) (Ver sección ADVERTEN PRECAUCIONES): el 6,1% (7/115) de las taquicardias de los pacientes se consideraro relacionadas con clofarabina. La mayoría de los acontecimientos adversos cardiacos se notific los 2 primeros ciclos.

Cardiotoxicidad (daño al músculo del corazón por medicamentos): De los datos dispon ensayos clínicos y posteriores a la comercialización, hay casos de derrame pericárdico (acum de exceso de líquido en la estructura en forma de saco alrededor del corazón), taquicardia cardíacos anormalmente rápidos) después del tratamiento con clofarabina.

Se notificaron como acontecimientos adversos el derrame pericárdico y pericarditis en el 9% de los pacientes. Tres de estos acontecimientos se evaluaron posteriormente como relaciona clofarabina: derrame pericárdico (2 acontecimientos, 1 de ellos considerado grave) y perica acontecimiento que no fue considerado grave). En la mayoría de los pacientes (8/10), el pericárdico y la pericarditis fueron asintomáticos y de nula o escasa significación clínic evaluación ecocardiográfica. No obstante, el derrame pericárdico fue clínicamente significati pacientes, en los que produjo un cierto grado de compromiso hemodinámico.

Infecciones e infestaciones: El 48% de los pacientes tenía una o más infecciones en curso a recibir el tratamiento con clofarabina. Un total del 83% de los pacientes sufrió al menos una F d del tratamiento con clofarabina, incluidas infecciones micóticas, víricas y bacterian ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se consideraron relacionados con clofarabina 21 acontecimientos, de los cuales fueron considerados graves los casos de infección relacionada catéter (1 acontecimiento), sepsis (2 acontecimientos) y shock séptico (2 acontecimien paciente falleció [ver más arriba]).

Durante el periodo de post-comercialización, se han notificado infecciones bacterianas, fún

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

víricas, que podrían ser mortales. Estas infecciones pueden provocar shock séptico, insu respiratoria, insuficiencia renal y/o fallo multiorgánico.

Trastornos renales y urinarios: Cuarenta y un pacientes de 115 (35,7%) sufrieron al m acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. La nefrotoxicidad más fr en los pacientes pediátricos fue el aumento de la creatinina. El aumento de creatinina de gra se observó en el 8% de los pacientes. Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral y la lisis con hiperuricemia pueden contribuir a la nefrotoxicidad (ver secciones CONTRAINDICACI ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). En el 13% de los pacientes totales se observó hema consideraron relacionados con clofarabina 4 acontecimientos adversos acaecidos en 115 pa ninguno de los cuales se consideró grave: hematuria (3 acontecimientos) e insuficiencia ren (1 acontecimiento) (ver sección CONTRAINDICACIONES y ADVERTENCIAS Y PRECAUCI

Trastornos hepatobiliares: El hígado es potencialmente un órgano diana para los efectos tó clofarabina y el 25.2% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituid trastorno hepatobiliar (ver secciones CONTRAINDICACIONES y ADVERTENC PRECAUCIONES). Se consideraron relacionados con clofarabina 6 acontecimientos, de los se consideraron graves la colecistitis (1 acontecimiento), la colelitiasis (1 acontecimiento), hepatocelular (1 acontecimiento; el paciente falleció [ver arriba]) y la hiperbilirrubine acontecimiento; el paciente abandonó la terapia [ver arriba]). Se notificaron 2 casos de enfe veno-oclusiva (EVO) en pacientes pediátricos considerados como relacionados con el medic del estudio (1,7%).
Los casos de EVO notificados durante el periodo de post-comercialización en pacientes pedi adultos se han asociado a un desenlace mortal (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCI

Además, 50/113 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación d grave (de al menos grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) de las concentraciones 36/100 una elevación de las concentraciones de AST y 15/114 una elevación de las concentr de bilirrubina. La mayoría de las elevaciones de la ALT y la AST tuvieron lugar durante los prim días de administración de clofarabina y se recuperaban a un grado ≤ 2 en 15 días. Cua disponía de datos de seguimiento, la mayoría de las elevaciones de bilirrubina se recuperab grado ≤ 2 en 10 días.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) o síndrome de extravasación capilar: Se un acontecimiento adverso etiquetado como SIRS, síndrome de extravasación capilar (si

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D 03.-

síntomas de liberación de citocinas, por ejemplo, taquipnea, taquicardia, hipotensión, pulmonar) en el 5% (6/115) de los pacientes pediátricos (5 con LLA y 1 con LM ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Se han notificado 13 acontecimientos de síndrome tumoral, síndrome de extravasación capilar o SIRS: SIRS (2 acontecimientos, ambos consi graves), síndrome de extravasación capilar (4 acontecimientos, 3 de ellos considerados relacionados con clofarabina) y síndrome de lisis tumoral (7 acontecimientos, 6 de ellos consi como relacionados con clofarabina y 3 de ellos graves).

Los casos de síndrome de extravasación capilar notificados durante el peri post-comercialización se han asociado a un desenlace mortal (ver sección ADVERTEN PRECAUCIONES).

Trastornos gastrointestinales: Se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida l neutropénica, la tiflitis y la colitis por C. difficile, durante el tratamiento con clofarabina. La ente puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asocia desenlace mortal (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

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

SOBREDOSIFICACIÓN

No se han notificado casos de sobredosis. No obstante, es de esperar que entre los posibles sí de sobredosis se encuentren náuseas, vómitos, diarrea y depresión grave de la médula ósea. la fecha, la dosis diaria más alta administrada a seres humanos ha sido de 70 mg/m^2 durante consecutivos (2 pacientes pediátricos con LLA). Los efectos tóxicos observados en estos pa incluían vómitos, hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exa maculo-papular.

No existe un antídoto específico. Se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento, ob cuidadosamente al paciente e instaurar las medidas de apoyo pertinentes.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cerca comunicarse con los Centros de Toxicología:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el De 3.-

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez (011) 4962-6666/2247

Hospital Dr. A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Hospital Pedro de Elizalde (011) 4300-2115 / 4362-6063

Hospital Dr. Juan A. Fernández (011) 4808-2655

CONSERVACIÓN

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad.

Conserve a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No congelar.

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

PERIODO DE VALIDEZ

24 meses.

No usar después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

"MANTENER LEJOS DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y [redacted]A MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA - NO UTILIZAR [redacted]E LA FECHA DE VENCIMIENTO

ES UN RIESGO PARA LA SALUD INTERRUMPIR EL TRATAMIENTO O MODIFICAR [redacted]S INDICADA POR SU MÉDICO SIN CONSULTARLO

PRESENTACIÓN:

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N °:

Fecha de última revisión: *Mayo 2020*

Elaborado por:

Glenmark Generics S.A.

Calle 9 N° 593

Parque Industrial Pilar

(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina

T +54 0230-4529555

www.glenmarkpharma.com

Correo electrónico: infoargentina@glenmarkpharma.com

Dirección técnica: Alicia Gentile – Farmacéutica

M.N.12.669

LIMER[redacted]Rodolfo
CUIL [redacted]32

anmat
SARIC Adriana Soledad
CUIL 27[redacted]32

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el D[redacted]03.-

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

CLOFARABINA GLENMARK

CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml

Solución Inyectable

EXCLUSIVAMENTE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FÓRMULA

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

CLOFARABINA 20 mg

Excipientes:

Cloruro de Sodio de 180 mg.

Agua para inyectable c.s.p. 20 ml.

Lote N°

Vencimiento

CONTENIDO: Envase conteniendo 1 y 4 Frascos ampolla de 20 mg en 20 ml de s[illegible]

Conserve a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. No congelar.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° XXXXX

Glenmark Generics S.A.

Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

anmat

SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132

LIMERE[illegible]dolfo
CUIL 20[illegible]

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el [illegible] 2003.-

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO[redacted]

CLOFARABINA GLENMARK

CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml

Solución Inyectable

EXCLUSIVAMENTE PARA INFUSIÓN INTRAVENOSA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ARGENTINA

FORMULA

Cada frasco ampolla de 20 ml contiene:

CLOFARABINA 20 mg

Excipientes:

Cloruro de Sodio de 180 mg.

Agua para inyectable c.s.p. 20 ml.

Lote N°

Vencimiento

CONTENIDO: Envase conteniendo 1 y 4 Frascos ampolla de 20 mg en 20 ml de so[redacted]

POSOLOGÍA: según prescripción médica.

Conserve a temperatura ambiente entre 15 y 30 °C. No congelar.

"MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°.....

Elaborado por:

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el [redacted] 003.-

Glenmark Generics S.A.
Calle 9 N° 593
Parque Industrial Pilar
(B1629MAX) Pilar, Bs. As., Argentina
T +54 0230-4529555
www.glenmarkpharma.com
Dirección técnica: Daniel Ziegler – Farmacéutico

LIMERE[illegible]odolfo
CUIL 20[illegible]

SARIC Adriana Soledad
CUIL 27299954132

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/2002 y el [illegible] 2003.-

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio [redacted] rrollo Social
Preside[redacted] Nación

[redacted]sto de 2020

DISPOSICIÓN N° 5919

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO N° 59265

TROQUELES
EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000148-18-8

Datos Identificatorios Características de la Forma Farmacéutica	Troquel
CLOFARABINA 20 mg - SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION	662339

SIERR[redacted] Daniel
CUIL 2[redacted]5

anmat

El presente documento electrónico ha sido firmado digitalmente en los términos de la Ley N° 25.506, el Decreto N° 2628/200[redacted] 283/2003.-

ANEXO

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REG DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (RE

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Me os, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), vo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: GLENMARK GENERICS S.A.

Nº de Legajo de la empresa: 7250

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CLOFARABINA GLENMARK

Nombre Genérico (IFA/s): CLOFARABINA

Concentración: 20 mg

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE PARA INFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéu

porcentual

Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)
CLOFARABINA 20 mg

Excipiente (s)
CLORURO DE SODIO 180 mg
AGUA PARA INYECTABLE CSP 20 ml

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s[illegible]CO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELA[illegible]CO Y PRECINTO ALU

Contenido por envase primario: FRASCO AMPOLLA DE 20 MG EN SOLUCIÓN

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASE CONTENIENDO 1 Y 4 AMPOLLA DE 20 MG EN 20 ML DE SOLUCIÓN

Presentaciones: 1, 4

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15º C hasta 30º C

Otras condiciones de conservación: NO CONGELAR

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: 24 HORAS

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corres[illegible]

Otras condiciones de conservación: PRODUCTO DE UN SOLO USO [illegible]E DESECHAR EL PRODUCTO NO UTILIZADO. SOLVENTE EMPLEADO DILUCIÓN: BOLSA DE INFUSIÓN DE CLORURO DE SODIO 0.9% [illegible]SA 5%

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB06

Acción terapéutica: Agente antineoplásico, antimetabólico

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LL[redacted] entes pediátricos que han presentado una recidiva o son refractarios al [redacted]nto tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento prev[redacted] los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea u [redacted]sta duradera. La seguridad y la eficacia del medicamento se han eva [redacted]estudios con pacientes = 21 años de edad en el momento del diagnóstico

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localid[redacted]	
GLENMARK GENERICS S.A.	0603/16	CALLE 9 N°593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR - BUENOS AIRES	PILAR - BUENOS AIRES	[redacted]BLICA [redacted]NTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localid[redacted]	
GLENMARK GENERICS S.A.	0603/16	CALLE 9 N°593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR - BUENOS AIRES	PILAR - BUENOS AIRES	[redacted]LICA [redacted]TINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Local[redacted]s
GLENMARK GENERICS S.A.	0603/16	CALLE 9 N°593, PARQUE INDUSTRIAL PILAR, PILAR - BUENOS AIRES	PILAR -[redacted] BUENO[redacted] AIRES [redacted]UBLICA [redacted]ENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de[redacted] del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000148-18-8