



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

DISPOSICIÓN Nº 7630

BUENOS AIRES, 01 DIC 2010

Visto el Expediente Nº 1-0047-0000-006004-09-9 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MONTE VERDE S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar, que será elaborado en la REPÚBLICA DEL PARAGUAY, al presente no está autorizado para su consumo público en el mercado interno en ninguno de los países que integran el Anexo I del Decreto 150/92.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que: a) El producto estudiado encuadra en la definición de especialidad medicinal, contemplada por la

5



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

DISPOSICIÓN Nº

7 6 3 0

norma legal vigente, según consta en el informe fecha 10/6/09; b) El producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente; c) Los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 5º inc c) del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), 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 en el año 2004 el principio activo Clofarabina se aprueba en EE.UU., bajo regulación de "Aprobación Acelerada"; Indicación: pacientes pediátricos 1-21 años con recaída de leucemia linfoblástica aguda (LLA) después de dos regímenes de tratamiento.

Que en la Unión Europea se aprueba bajo "Circunstancias Excepcionales" con la indicación para pacientes pediátricos con recaída o refractarios a dos regímenes anteriores.

Que en ambos la seguridad y eficacia fue establecida en menores de 21 años.

5



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

DISPOSICIÓN Nº 7630

Que en la Unión Europea, la consideración bajo circunstancias excepcionales para el medicamento se otorga en base a la conclusión de que el efecto de Clofarabina es clínicamente significativo, aún cuando no había certeza de ello, debido a los datos limitados de seguridad

Que de acuerdo al Certificado de Autorización de un Producto Medicinal emitido por la European Medicines Agency (EMA) el principio activo Clofarabina 1 mg/ml se utiliza para el tratamiento en pacientes pediátricos de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que son refractarios o que han presentado una recidiva tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica.

Que considerando dicha autoridad que el número de pacientes enfermos de LLA es reducido, y la enfermedad se caracteriza como "rara", el producto fue contemplado como "medicamento huérfano", y en consecuencia fue oportunamente autorizado para su comercialización "bajo circunstancias excepcionales".

Que en el marco de la autorización otorgada por la EMA, las circunstancias excepcionales se refieren a que debido al hecho de verificarse una baja frecuencia de la enfermedad, no ha sido posible obtener información completa sobre el perfil de seguridad del producto.

Que a los efectos de contribuir a una constante actualización de los conocimientos sobre la droga en la indicación autorizada por la presente,

57

8/7



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

DISPOSICIÓN N° 7 6 3 0

tanto en su uso terapéutico como en sus efectos adversos, resulta conveniente la implementación de un Plan de Farmacovigilancia Intensiva.

Que en tal sentido la firma MONTE VERDE S.A. presenta a fs. 557/561 el Plan de Mitigación de Riesgos, aprobado por la DEM.

Que en el contexto del mencionado plan la solicitante incorpora un Registro Voluntario de Pacientes tratados con el medicamento.

Que además la firma se compromete a comunicar a esta Administración Nacional, mediante informes periódicos, los resultados obtenidos en el marco del plan de administración de riesgos mencionado.

Que si bien los llamados *medicamentos huérfanos* destinados al tratamiento de enfermedades "raras" no cuentan con una normativa especial conforme la ley 16.463 y el decreto 150/92, ello no obsta a su registro teniendo en cuenta los requisitos contemplados en los arts. 3º, 4º y 5º del decreto mencionado, con los alcances establecidos en la presente disposición.

Que en dicho régimen de registro de especialidades medicinales, las especiales circunstancias de autorización del producto y los requisitos adicionales de vigilancia de su eficacia y seguridad impuestos por la autoridad sanitaria del país de origen deben encontrar su correlato en la autorización otorgada por esta Administración.

57 .
Que la autorización de estos medicamentos tiene como *ratio* el favorable balance de riesgo / beneficio para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

8/2



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

DISPOSICIÓN Nº 7630

Que la DEM informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente.

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

Que 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.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y Decreto 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 CLOFAZIC y nombre/s genérico/s CLOFARABINA, la que

5

g



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

DISPOSICIÓN Nº 7630

será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.6., por MONTE VERDE 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.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº , 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 del cumplimiento de las Buenas Practicas de Fabricación, consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, según Disposición ANMAT Nº 2819/04.

07



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

DISPOSICIÓN Nº **7 6 3 0**

ARTICULO 6º- Establécese que la firma MONTE VERDE S.A., deberá dar cumplimiento a las obligaciones de farmacovigilancia de acuerdo al Plan de Mitigación de Riesgos de la compañía, cuyos resultados deberán ser presentados ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º - 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 con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-006004-09-9

DISPOSICIÓN Nº: **7 6 3 0**

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 I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS

7 6 3 0

Nombre comercial: CLOFAZIC

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Farmacéutica Paraguaya S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Waldino Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco, Fernando de la Mora, REPÚBLICA DEL PARAGUAY.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Ruta Nacional Nº 40 entre calles 7 y 8 Villa Aberastain - Departamento Pocito Pcia. San Juan.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.

Nombre Comercial: CLOFAZIC .

Clasificación ATC: L01B B06 .

Indicación/es autorizada/s: tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad, que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra

27

87



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

opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. No se han realizado estudios aleatorizados que demostraran un aumento de la supervivencia u otro beneficio clínico.

Concentración/es: 20 MG de CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOFARABINA 20 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 180 MG, AGUA CALIDAD INYECTABLE 20 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: POR 1 y 4 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 y 4 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30 °C. LAS SOLUCIONES DILUIDAS PUEDEN GUARDARSE HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

7630

DISPOSICIÓN Nº:

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°: 7 6 3 0

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

PROYECTO DE ROTULO

7630



CLOFAZIC
CLOFARABINA 20 mg
Solución Inyectable

Industria Paraguaya

Venta bajo receta archivada

CONTENIDO:

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 20 mg.

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

CLOFARABINA	20,000 mg
CLORURO DE SODIO	180,000 mg
AGUA CALIDAD INYECTABLES C.S.P.	20,000 ml

POSOLOGÍA:

Ver prospecto interno.

CONSERVACIÓN:

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

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

VENCIMIENTO:

LOTE:

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO NR.

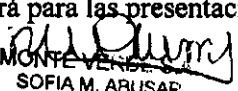
LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

DOMICILIO: Ruta Nacional N° 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito, Prov. de San Juan, República Argentina.

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco, Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA PARAGUAYA S.A.).

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


MONTE VERDE
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA

PROYECTO DE PROSPECTO



CLOFAZIC
CLOFARABINA 20 mg 7 6 3 0
Solución Inyectable

Industria Paraguaya

Venta bajo receta archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

CLOFARABINA	20,000 mg
CLORURO DE SODIO	180,000 mg
AGUA CALIDAD INYECTABLES C.S.P.	20,000 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Antineoplásico

CÓDIGO ATC: L01BB06

FARMACOLOGÍA

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

_Inhibición de la ADN polimerasa α , que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis / reparación del ADN.

_Inhibición de la ribonucleósido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato (dNTP).

_Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.

Clofarabina es citotóxica e inhibe el crecimiento celular para diversas líneas celulares rápidamente proliferativas tanto hematológicas como de tumores sólidos.

Farmacocinética

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. La perfusión intravenosa de 52 mg/m² de clofarabina generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de superficie corporal. Sin embargo, la C_{max} es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que

SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728

MONTEVERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



en los niños pequeños la $C_{m\acute{a}x}$ 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 m^2 . Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de perfusión en los niños de peso < 20 Kg.

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

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.

INDICACIONES

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

No se han realizado estudios aleatorizados que demostraran un aumento de la supervivencia u otro beneficio clínico.


POSOLOGÍA DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACION

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

Pacientes Pediátricos (de 1 a 21 años):

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

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


 MONTE VERDE S.A.
 SOFIA M. ABUSAP
 Co-Directora Técnica
 Mat. Nac. 14143
 DNI 22.539.728


 MONTE VERDE S.A.
 GABRIELA MUJAL AIZENSHTAD
 APODERADA

7630



Preparación de la solución

Dosis recomendada: Clofarabina debería filtrarse mediante un filtro para jeringa estéril de 0,2 μ m y luego diluirse con Dextrosa al 5% ó cloruro de sodio al 0,9%, antes de la infusión intravenosa (IV) hasta lograr una concentración final de entre 0,15 mg/ml y 0,4 mg/ml. La solución resultante puede almacenarse a temperatura ambiente pero debe emplearse dentro de las 24 horas de preparado.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la clofarabina o a alguno de sus constituyentes.
Pacientes con insuficiencia renal grave o con deterioro de la función hepática.
Se debe interrumpir la lactancia antes, durante y después del tratamiento con clofarabina.

ADVERTENCIAS

Clofarabina deberá administrarse bajo la supervisión de un médico calificado especializado en el uso de tratamientos antineoplásicos.

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

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

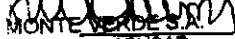
- Control de la función hepática y renal antes de y durante el período de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina o de bilirrubina.
- Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el período de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de la supresión de la función medular. Esta suele ser reversible y dosis dependiente.

Es probable que con la indicación de clofarabina se aumente el riesgo de infección y sepsis severa como resultado de la disminución de la función medular.

Debido a la potente actividad citotóxica de la clofarabina hay una rápida reducción de las células leucémicas periféricas que puede producir los síntomas y signos de lisis tumoral así como también síntomas de liberación de citoquinas (taquipnea, taquicardia, hipotensión y edema pulmonar) que puede desencadenar el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) síndrome de extravasación capilar y disfunción orgánica.

En estos casos se debe indicar la administración de líquidos para infusión IV durante los cinco días de administración de clofarabina para reducir los efectos


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



de la lisis tumoral y otras reacciones adversas. Debería administrarse allopurinol si se espera hiperuricemia. Clofarabina debería discontinuarse inmediatamente en caso de signos o síntomas clínicamente significativos de SIRS y/o síndrome de extravasación capilar, cualquiera de los cuales puede ser fatal, y se debería considerar el uso de esteroides, diuréticos y albúmina. Clofarabina puede restablecerse cuando el paciente esté estable, generalmente con una reducción de dosis del 25%. En pacientes tratados con Clofarabina, se ha observado supresión severa de médula, incluso neutropenia. Al iniciar el tratamiento, la mayoría de los pacientes en los estudios clínicos tuvo deterioro hematológico como manifestación de leucemia. Debido a la condición inmuno comprometida preexistente de estos pacientes y a la neutropenia controlada que puede resultar del tratamiento con Clofarabina, los pacientes se encuentran con un riesgo incrementado de infecciones oportunistas severas. El monitoreo hematológico cuidadoso durante la terapia es importante y se debería evaluar la función hepática y renal antes del tratamiento con Clofarabina y después de él debido a la excreción predominantemente renal de Clofarabina ya que el hígado es un órgano blanco para la toxicidad producida por Clofarabina. El estado respiratorio y la presión sanguínea deberían monitorearse de cerca durante la infusión de Clofarabina.

Insuficiencia hepática y renal.

Clofarabina no ha sido estudiado en pacientes con disfunción hepática y renal. En dichos pacientes, debería emplearse con la mayor precaución.

Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad

Carcinogénesis

Clofarabina no ha sido estudiada en cuanto a su potencial carcinogénico

Mutagénesis


Presenta actividad clastogénica en la prueba de aberración cromosómica in vitro y en la prueba in vivo en el micronúcleo de la rata. No mostró actividad mutagénica.

Fertilidad

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

Embarazo

Clofarabina puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Clofarabina fue teratogénica en ratas y conejos. La toxicidad del


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAL
APODERADA



desarrollo (reducción del peso corporal del feto y aumento de la pérdida postimplante) y aumento de incidentes de malformaciones y variaciones (aspectos externos evidentes, tejidos blandos, osificación retardada y esquelética) se observaron en ratas que recibieron $54 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ (que equivale aproximadamente a la dosis clínica recomendada basada en mg/m^2).

No hay estudios bien controlados y adecuados en mujeres embarazadas que utilicen clofarabina. Si esta droga se utiliza durante el embarazo o si la paciente se embaraza mientras toma este medicamento, la paciente debería estar informada acerca del posible daño al feto.

Se debería aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que eviten el embarazo mientras reciben tratamiento con clofarabina.

Lactancia

Se desconoce si clofarabina o sus metabolitos son excretados en leche humana.

Debido al potencial para tumorigenicidad demostrado para clofarabina en estudios animales y el potencial para reacciones adversas serias, las pacientes tratadas con clofarabina no deberían amamantar.

INTERACCIONES

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

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 período 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.

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.

REACCIONES ADVERSAS

Los efectos adversos más comunes después del tratamiento con clofarabina independientemente de la causalidad fueron síntomas del aparato digestivo (vómitos, náuseas y diarrea) y efectos hematológicos (anemia, neutropenia y neutropenia febril e infección, leucopenia y trombocitopenia).

Los que necesitan atención médica

Incidencia más frecuente

Anemia, bacteriemia, celulitis, disnea, neutropenia febril, hematuria, herpes simple, hiperbilirrubinemia, aumento de la TGO y la TGP, hipertensión, hipotensión, infección, ictericia, insuficiencia ventricular izquierda, leucopenia, neutropenia, candidiasis oral, derrame pleural, neumonía, distres respiratorio, sepsis, infección por estafilococos, trombocitopenia, reacción transfusional,


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAL
APODERADA

7630



Incidencia desconocida
Síndrome de extravasación capilar

Los que necesitan de atención médica solo si continúan o son molestos
Dolor abdominal, anorexia, ansiedad, disminución del apetito, dolor lumbar, constipación, contusión, tos, aumento de la creatininemia, dermatitis, depresión, diarrea, mareos, piel seca, edemas, epistaxis, eritema, fatiga, rash cutáneo, sangrado gingival, cefaleas, hepatomegalia, infección en el sitio de la inyección, irritabilidad, letargo, inflamación de mucosas, mialgia, náuseas, dolor de caderas, eritrodisestesia palmoplantar, petequias, prurito, fiebre, somnolencia, dolor de garganta, temblores, vómitos, disminución del peso.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

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

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

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

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:

(011) 4962-9247

(011) 4962-9212

HOSPITAL A. POSADAS:

(011) 4469-9200

(011) 4469-9300

CONSERVACIÓN:


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

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

PRESENTACIÓN:

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

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


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTEVERDE S.A.
GABRIELA MUJAL AIZENSZTAJ
APODERADA

7630



MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

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

CERTIFICADO NR.


LABORATORIO: MONTE VERDE S.A.

**DOMICILIO: Ruta Nacional Nº 40 entre 7 y 8, Villa Aberastain, Pocito,
Prov. de San Juan, República Argentina.**

DIRECTORA TÉCNICA: Dra. Marina Lorena Manzur, Farmacéutica.

**ELABORADO EN: Waldiño Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco,
Fernando de La Mora, República del Paraguay (FARMACÉUTICA
PARAGUAYA S.A.).**

Fecha de última revisión:


MONTE VERDE S.A.
SOFIA M. ABUSAP
Co-Directora Técnica
Mat. Nac. 14143
DNI 22.539.728


MONTE VERDE S.A.
GABRIELA MIJAL AIZENSZTAD
APODERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-006004-09-9

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 7630, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.6, por MONTE VERDE S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CLOFAZIC

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: Farmacéutica Paraguaya S.A.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Waldino Ramón Lovera entre del Carmen y Don Bosco, Fernando de la Mora, REPÚBLICA DEL PARAGUAY.

J. Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: Ruta Nacional Nº 40 entre calles 7 y 8 Villa Aberastain - Departamento Pocito Pcia. San Juan.

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

f Forma farmacéutica: SOLUCION INYECTABLE.



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

Nombre Comercial: CLOFAZIC.

Clasificación ATC: L01B B06.

Indicación/es autorizada/s: tratamiento de leucemia linfoblástica aguda en pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad, que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. No se han realizado estudios aleatorizados que demostraran un aumento de la supervivencia u otro beneficio clínico.

Concentración/es: 20 MG de CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLOFARABINA 20 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 180 MG, AGUA CALIDAD INYECTABLE 20 ML.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: FRASCO AMPOLLA DE VIDRIO TIPO I INCOLORO CON TAPON DE GOMA PRECINTO DE ALLUMNIO Y TAPA FLIP OFF.

Presentación: POR 1 y 4 FRASCO AMPOLLA.

Contenido por unidad de venta: POR 1 y 4 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA ENTRE 15 °C Y 30 °C. LAS SOLUCIONES DILUIDAS PUEDEN GUARDARSE HASTA 24 HORAS A TEMPERATURA AMBIENTE



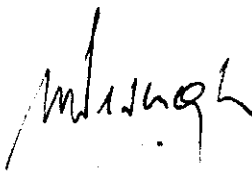
Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ENTRE 15 °C. Y 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a MONTE VERDE S.A. el Certificado N° **55936**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **01 DIC 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **7630**


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