



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

DISPOSICIÓN N° 7288

BUENOS AIRES, 12 DIC 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-010887-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada CLOLAR / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 1mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.570.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

9

MAA



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

DISPOSICIÓN N° 7288

Que a fojas 180 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

**EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA**

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada CLOLAR / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 1mg/ml, aprobada por Certificado N° 55.570 y Disposición N° 2469/10, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 132 a 179.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2469/10 los prospectos autorizados por las fojas 132 a 147, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



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

DISPOSICIÓN N° **7288**

disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 55.570 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-010887-12-3

DISPOSICIÓN N° **7288**

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

js

102



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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**7.2.8.8**.. a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 55.570 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: CLOLAR / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION 1mg/ml.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2469/10.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-011374-08-5.-

J

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2469/10.-	Prospectos de fs. 132 a 179, corresponde desglosar de fs. 132 a 147.-

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

(Handwritten marks)



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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de
Autorización N° 55.570 en la Ciudad de Buenos Aires, a los
días..... 12 DIC 2012del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-010887-12-3

DISPOSICIÓN N° **7288**

js

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

7288



Clolar Prospecto insert Arg .doc version CCDS 12 May 2011

genzyme

CLOLAR® 1 mg/mL
Clofarabina inyectable

Concentrado para solución para perfusión

Industria Holandesa

Venta Bajo Receta Archivada

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada vial de Clolar contiene: clofarabina 20 mg; cloruro de sodio 180 mg, agua para inyectables c.s.p. 20 mL.

FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

DESCRIPCIÓN

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos. Código ATC: L01BB06
Clofarabina es un análogo halogenado de la adenosina, de última generación. Basado en su mecanismo de acción como inhibidor tanto de la ribonucleótido reductasa y la ADN polimerasa, clofarabina es miembro de la clase de agentes análogos de nucleósido anti-metabolito y anticáncer.

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recidivante o Refractaria

Clofarabina está indicada en el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda recidivante o refractaria (LLA) después de al menos dos regímenes de tratamientos previos

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

La clofarabina es un antimetabolito nucleósido purínico. Se cree que su actividad antitumoral se debe a 3 mecanismos:

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

La clofarabina es metabolizada secuencialmente intracelularmente al metabolito 5'-monofosfato por la deoxicitidina quinasa y mono y di-fosfo-quinasas en el metabolito activo 5'-trifosfato La clofarabina presenta una elevada afinidad por una de las

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Lic. Gladys Morales
M.N. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

102

enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina quinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicitidina.

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

Farmacodinamia

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

Farmacocinética

La farmacocinética de la clofarabina se estudió en 40 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años (21 varones/19 mujeres) con LLA o LMA recidivada o refractaria. A la dosis administrada de 52 mg/m², se obtuvieron concentraciones similares para un amplio rango de superficie de área corporal (BSAs). La clofarabina se unió en un 47% a proteínas plasmáticas, predominantemente a albúmina. En base al análisis compartimental, la depuración sistémica y el volumen de distribución en el estado estable se estimaron en 28,8 L/h/m² y 172 L/m², respectivamente. La vida media terminal estimada fue de 5,2 horas. No se observó diferencias aparentes en la farmacocinética entre pacientes con LLA o LMA o entre hombres y mujeres.

En esta población no se encontró relación entre la exposición a la clofarabina o la clofarabina trifosfato y la toxicidad o la respuesta.

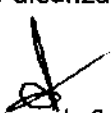
En base a la recolección de orina de 24 horas en los estudios pediátricos, 49 – 60 % de la dosis recibida es excretada sin modificar en la orina. Los estudios *in vitro* usando hepatocitos humanos aislados indican un metabolismo muy limitado (0,2%). Las rutas de eliminación no-hepática son desconocidas.


Características en Pacientes:

Adultos (> 21 y < 65 años de edad): No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes adultos.

Pacientes ancianos (\geq 65 años): No se ha establecido la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes geriátricos adultos de 65 años y mayores.

Pacientes con insuficiencia renal: Modelos de PK basados en los datos de los estudios clínicos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal moderada estable (depuración de creatinina 30 - < 60 mL /min) recibiendo una reducción de dosis del 50% alcanzan la misma exposición a la clofarabina que los con función renal normal


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

recibiendo la dosis estándar. Aunque el modelo además predice que una reducción de dosis del 70% logrará la misma exposición en pacientes con insuficiencia renal severa (depuración de creatinina 15 - < 30 mL/min), no hay datos clínicos en esta población de pacientes. El perfil de seguridad no ha sido establecido en pacientes con insuficiencia renal severa o en pacientes bajo terapia de reemplazo renal.

Pacientes con insuficiencia hepática: No se ha evaluado la farmacocinética de la clofarabina en pacientes con insuficiencia hepática.

Datos Preclínicos de Seguridad

Carcinogénesis

No se han realizado estudios de evaluación del potencial carcinogénico de la clofarabina.

Mutagénesis

La clofarabina mostró actividad clastogénica en el ensayo *in vitro* de aberración cromosómica en células mamíferas (células CHO) y en el ensayo *in vivo* de micronúcleos de rata. No mostró evidencia de actividad mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana (ensayo de Ames).

Deterioro de la Fertilidad


Estudios en ratones, ratas y perros demostraron efectos adversos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos. Se reportaron degeneración de los túbulos seminíferos y testicular y atrofia en ratones que recibieron dosis intraperitoneales (IP) de 3 mg/kg/día (9 mg/m²/día, aproximadamente 17% de la dosis clínica recomendada en base a mg/m²). Los testículos de las ratas recibiendo 25 mg/kg/día (150 mg/m²/día, aproximadamente 3 veces la dosis clínica recomendada en base a mg/m²) en un estudio IV de 6 meses mostraron degeneración del epitelio seminífero con retención de espermátides y atrofia de las células intersticiales. En un estudio IV de 6 meses en perros, la degeneración celular del epidídimo y la degeneración del epitelio seminífero en los testículos se observó en perros recibiendo 0,375 mg/kg/día (7,5 mg/m²/día, aproximadamente 14% de la dosis clínica recomendada en base a mg/m²). En ratones hembras se observó atrofia o degeneración ovárica y apoptosis de la mucosa uterina bajo 75 mg/kg/día (225 mg/m²/día, aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada en base a mg/m²), la única dosis administrada en ratones. Se desconoce efecto sobre la fertilidad humana.

Toxicología

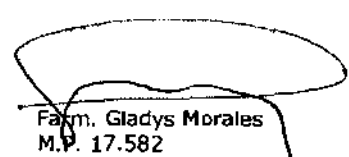
Ninguna especificada.

Estudios clínicos:

Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivante o Refractaria



Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA



Farm. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

Setenta y ocho (78) pacientes con LLA fueron expuestos a clofarabina. Setenta (70) de los cuales recibieron la dosis recomendada de clofarabina de 52 mg/m²/día x 5 como infusión intravenosa (IV).


Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la clofarabina en un estudio de fase 1 en régimen abierto, no comparativo y de dosis escalonada, en el que participaron 25 pacientes pediátricos con malignidad hematológica recidivante o refractaria (17 LLA, 8 LMA). La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m²/día, administrados mediante infusión IV durante 5 días y escaló a 70 mg/m²/día en infusión IV durante 5 días. El esquema de dosificación fue repetido cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. Nueve de estos 17 pacientes con LLA fueron tratados con clofarabina 52 mg/m²/día x 5. De los 17 pacientes con LLA, 2 alcanzaron una remisión completa (12%) y 2 una remisión parcial (6%) a dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia reversible, niveles de transaminasas elevados y sarpullido dérmico, experimentados a 70 mg/m²/día. Como resultado de este estudio, la dosis recomendada para estudios ulteriores en pacientes pediátricos se determinó en 52 mg/m²/día x 5 días.

La seguridad y eficacia de la clofarabina se evaluaron en un estudio, abierto y no comparativo de fase 2 de 61 pacientes con LLA recidivante. Los pacientes recibieron la dosis de 52 mg/m²/día en 2 horas durante 5 días consecutivos repetida cada 2 a 6 semanas hasta 12 ciclos.

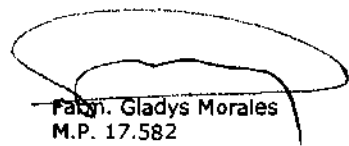
Todos los pacientes presentaban enfermedad recidivante y/o refractaria después de dos o más terapias previas. La mayoría de los pacientes 38/61 (62%) habían recibido más de 2 regímenes previos y 18/61 (30%) de estos pacientes habían sido sometidos a al menos un trasplante previo. La mediana de la edad de los pacientes tratados fue de 12 años, 61% eran varones, 39% mujeres, 44% eran Caucásicos, 38% Hispánicos, 12% Afroamericanos, 2% Asiáticos y 5% pertenecientes a otras etnias.

Se evaluó el grado de remisión global (RG) (Remisión Completa [RC] + RC en ausencia de recuperación total de plaquetas [RCp]). RC fue definida como no evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, una médula ósea M1 (blastos ≤ 5%), y recuperación del recuento de plaquetas circulantes [plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥ 1,0 x 10⁹/L]. También se determinó la Respuesta Parcial (RP), definida como la desaparición completa de los blastos en circulación, una médula ósea M2 (blastos ≥ 5% y ≤ 25%), y la aparición de células progenitoras normales o una médula ósea M1 que no calificaba para RC o RCp. También se evaluó la duración de la remisión y la tasa global de supervivencia. El grado de trasplante no fue un punto final del estudio.

Los grados de respuesta para estos estudios fueron determinados por un Panel Independiente de Revisión de Respuesta no ciego. (PIRR).



Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA



Fabn. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

La Tabla siguiente muestra los resultados del estudio de pacientes pediátricos con LLA.

N = 61			
Respuesta	n	%	IC 95%
RC	7	11,5	4,7 a 22,2
RCp	5	8,2	2,7 a 18,1
RP	6	9,8	3,7 a 20,2

De los 18 pacientes con respuesta, 9 fueron sometidos a trasplante de médula post-clofarabina (3 RC, 3 RCp, 3 RP). Cuatro de estos pacientes que lograron RC o RCp recibieron CHM mientras en remisión continua, un paciente fue sometido a trasplante luego de recidiva, y un paciente fue sometido a trasplante luego de terapia alternativa. La duración de la respuesta fue censurada al momento del trasplante. La duración media de la remisión en los pacientes que lograron una RC, RC + RCp, o RC + RCp + RP fue de 47,9 – 32 y 21,5 semanas respectivamente.

La media de sobrevida global para la RC, RC + RCp, o RC + RCp + RP fue de 72,4 – 69,5 y 66,6 semanas. La media de sobrevida global para todos los pacientes (n = 61) fue de 12,9 semanas. Siete de los 61 pacientes estaban con vida al último seguimiento realizado (incluido 2 pacientes que lograron RP).

Seguridad clínica: ver Reacciones Adversas.

Incompatibilidades


Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los indicados para su dilución.

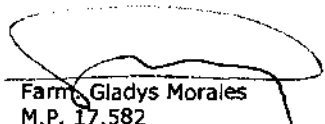
POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

LLA Pediátrica Recidivante o Refractaria

La dosis pediátrica recomendada es de 52 mg/m² de superficie corporal al día, administrados mediante infusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. La dosificación está basada en el área de superficie corporal, calculada utilizando el peso y la estatura reales del paciente antes del inicio de cada ciclo.

En todos los pacientes pediátricos con LLA, los ciclos de tratamiento se deben repetir luego de recuperación hematológica o el retorno a la función de línea de base del órgano, aproximadamente cada 2 a 6 semanas.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Fam. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

7288



Clozar Prospecto insert Arg .doc version CCDS 12 May 2011

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

Modificación de la dosificación

Pacientes con insuficiencia renal moderada: (depuración de creatinina 30 - < 60 mL/min) requieren una reducción de la dosis del 50%.

Pacientes con insuficiencia renal severa: (depuración de creatinina < 30 mL/min). No hay información suficiente para realizar recomendación de dosis en pacientes con insuficiencia (ver Farmacocinética).

Toxicidad Hematológica

LLA Pediátrica Recidivante o Refractaria

Si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) es $\geq 0,75 \times 10^9/L$ administrar los ciclos siguientes no antes de 14 días del día de inicio del ciclo previo para ese paciente.

Si el paciente presenta una neutropenia Grado 4 (RAN $< 0,5 \times 10^9/L$) durante más de 4 semanas, reducir en un 25% la dosis del ciclo siguiente.


Toxicidad no hematológica:

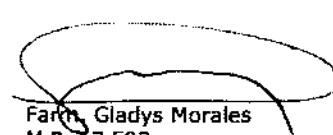
Acontecimientos infecciosos: si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, suspender el tratamiento con clofarabina hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada.

Acontecimientos no infecciosos: para toxicidad Grado 3, no infecciosa, relacionada con el medicamento (excluyendo sarpullido dérmico grado 2 o elevación de transaminasas hepáticas \geq grado 3, o anorexia), considerar retrasar la dosificación con clofarabina hasta la recuperación a grado 1 o línea de base. Se recomienda una reducción de dosis del 25% después de la recuperación a grado 1 o línea de base. Para la náusea grado 3, vómitos, diarrea o mucositis, relacionados con el medicamento, después de la recuperación a \leq grado 1 o línea de base, la administración de clofarabina puede ser reinstituída a la dosis recomendada completa después de recuperación a \leq grado 2.

Discontinuar la clofarabina si se produce toxicidad no hematológica, no infecciosa, grado 4, relacionada con el medicamento. Reinstituír la administración de clofarabina con una reducción de dosis de 25% después de recuperación a \leq grado 1 o línea de base.

Discontinuar la clofarabina si un paciente muestra signos tempranos de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o extravasación capilar (por ej.: hipotensión, taquicardia, taquipnea y edema pulmonar) y proveer las medidas de soporte necesarias.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

MGA



Clolar Prospecto insert Arg .doc version CCDS 12 May 2011

Discontinuar la clofarabina si se desarrolla hipotensión durante los 5 días de administración.

Forma de administración: Vía de administración: Intravenosa

Clolar 1 mg/mL se debe diluir antes de su administración. La dosis recomendada se debe administrar diariamente por infusión intravenosa. Clolar no se debe mezclar con otros fármacos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intravenosa utilizada para la administración de otros medicamentos

Evitar la administración de medicamentos con toxicidad renal conocida durante los 5 días de administración de clofarabina, Evitar el uso de medicaciones conocidas por inducir toxicidad hepática

Precauciones especiales de manipulación

No congelar

Clolar 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión se debe diluir antes de su administración.

Clofarabina debe filtrarse por un filtro para jeringa estéril de 0,2 micras y luego ser diluido con Dextrosa 5% para inyección o en una solución para perfusión intravenosa con 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%) hasta una concentración final entre 0,15 mg/mL y 0,4 mg/mL.

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

Las mezclas diluidas pueden ser conservadas a temperatura ambiente (15°C-30°C), pero deben ser utilizadas dentro de las 24 horas de su preparación. El tiempo de conservación y las condiciones antes de su uso serán responsabilidad del usuario y no normalmente no deben sobrepasar las 24 horas a 15°C-30°C excepto que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.


Para un solo uso. Se debe eliminar todo resto de producto no utilizado.

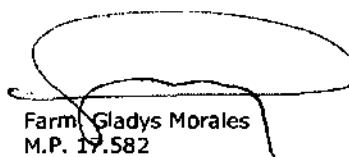
La eliminación de los productos no utilizados o de los envases se establecerá de acuerdo con las exigencias locales.

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

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

Las mujeres embarazadas no deben manipular Clolar.


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Gladys Morales
M.P. 19.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la clofarabina o a alguno de los excipientes (ver excipientes).

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

Se debe interrumpir la lactancia antes, durante y después del tratamiento con Clolar (ver Embarazo y Lactancia).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO


La terapia debe ser administrada bajo la supervisión de un profesional calificado y experimentado en la utilización de terapia antineoplásica.

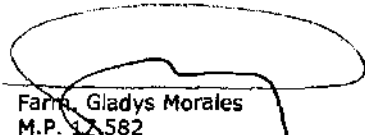
Precauciones de empleo

Debe anticiparse la supresión de la función de la médula ósea. Esto es usualmente reversible y parece ser dependiente de la dosis. En pacientes tratados con clofarabina se ha observado supresión severa de médula ósea, incluyendo neutropenia, anemia y trombocitopenia, que puede ser prolongada. Al inicio del tratamiento la mayoría de los pacientes en los estudios clínicos presentaron insuficiencias hematológicas como manifestación de la leucemia. Debido a la condición inmuno-comprometida pre-existente de estos pacientes y la neutropenia prolongada que puede resultar del tratamiento con clofarabina, los pacientes presentan riesgo aumentado para infecciones oportunistas severas.

El uso de clofarabina probablemente aumente el riesgo de infecciones, incluyendo sépsis severa, como resultado de la supresión de la médula ósea. Las infecciones pueden estar asociadas a un resultado fatal.

La administración de clofarabina resulta en una rápida reducción de las células leucémicas periféricas. Se recomienda evaluar y monitorear a los pacientes en tratamiento con clofarabina a fin de detectar los signos y síntomas indicativos de un síndrome de lisis tumoral, así como de liberación de citocinas (p. ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de extravasación capilar o hacia una disfunción orgánica (ver Reacciones Adversas). Considerar la administración de fluidos de infusión IV durante los 5 días de administración de clofarabina para reducir los efectos de lisis tumoral y otros eventos adversos. Considerar la administración de Alopurinol si se espera hiperuricemia (lisis tumoral). Considerar la utilización profiláctica de esteroides (p.ej.: 100 mg/m² de hidrocortisona los Días 1 a 3) de manera de prevenir signos o síntomas de SRIS o extravasación capilar. Discontinuar inmediatamente la clofarabina en caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de SRIS, síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, cualquiera de los cuales puede ser fatal, e iniciar las medidas de apoyo pertinentes. Se puede de reanudar el


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farma. Gladys Morales
M.P. 12.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA



tratamiento con clofarabina, generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado (ver Posología y Modo de Empleo)

Considerar medicaciones profilácticas anti-eméticas ya que la clofarabina es emetogénica.

Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea; por lo tanto se debe estar alerta respecto de las medidas adecuadas para evitar deshidratación. Los pacientes deben ser instruidos para recurrir a consulta médica si experimentan síntomas de mareo, liviandad de cabeza, sensación de desmayo, o micción urinaria disminuida. La administración de clofarabina debe ser discontinuada si el paciente desarrolla hipotensión, por cualquier razón, durante los 5 días de administración.

Pacientes que previamente recibieron trasplante de células hematopoyéticas madre (CHM) pueden tener un riesgo mayor de hepatotoxicidad sugerente de enfermedad veno-oclusiva (EVO) luego del tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) cuando utilizada en combinación con etopósido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (449 mg/m²). Se han reportado eventos hepatotóxicos severos en un estudio Fase 1/2 en curso de combinación de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda recidivante o refractaria.

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

Interacción medicamentosas y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones con clofarabina hasta la fecha.


Activo/Activo

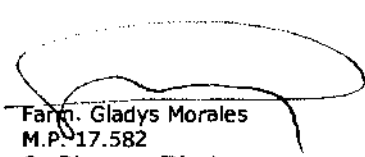
Hasta la fecha no se han realizado estudios clínicos formales de farmacocinética de interacción entre medicamentos.

Sobre la base de estudios *in vitro*, no es probable que los inhibidores del citocromo p450 e inductores afecten el metabolismo de la clofarabina. Usando sustratos específicos para isozimas de citocromo p450, la clofarabina no afectó el metabolismo de ningún sustrato a concentraciones clínicamente relevantes.

Interacción con alimentos

Ninguna especificada


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Fam. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

7288



Clolar Prospecto insert Arg .doc version CCDS 12 May 2011

Incompatibilidad farmacéutica

Para prevenir incompatibilidad medicamentosa, no debe administrarse ningún otro medicamento en la misma línea intravenosa.

Ensayos de laboratorio

No hay interacciones conocidas clínicamente significativas de la clofarabina con otras medicaciones o ensayos de laboratorio. No se han realizado estudios formales de interacción medicamento/ensayos de laboratorio con clofarabina.

Ensayos de laboratorio útiles para el Monitoreo de los Pacientes

Obtener recuento sanguíneo completo y recuento de plaquetas a intervalos regulares durante y después de los 5 días de terapia con clofarabina.

Se recomienda monitorear estrechamente las funciones renal y hepática durante y después de los 5 días de administración de clofarabina-

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados sobre el uso de la clofarabina en mujeres embarazadas.

Clofarabina fue teratogénica en ratas y conejos. La clofarabina puede provocar grave daño fetal si se administra durante el embarazo. Si se utiliza durante el embarazo o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, es preciso advertirle los posibles riesgos para el feto.

Las mujeres con potencial de gestación deben ser alertadas para evitar el embarazo mientras reciben tratamiento con clofarabina. Todas las pacientes deben ser aconsejadas para que utilicen medidas de contracepción efectivas para evitar el embarazo.

Trabajo de Parto y Parto


Nada a especificar

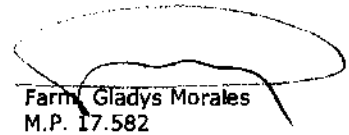
Lactancia

No se sabe si la clofarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. Debido al potencial para tumorigenicidad mostrado por la clofarabina en los estudios en animales y el potencial para reacciones adversas serias, las mujeres en tratamiento con clofarabina no deben amamantar. Se debe aconsejar a las pacientes que eviten amamantar mientras en tratamiento con clofarabina.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con clofarabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, es preciso advertir a los pacientes de que pueden


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

sufrir efectos adversos tales como mareo, liviandad de cabeza o sensación de desmayo durante el tratamiento e indicarles que no deben conducir o utilizar máquinas en tales circunstancias.


REACCIONES ADVERSAS

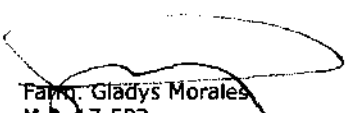
Los datos de seguridad de clofarabina en pacientes pediátricos están disponibles de los estudios clínicos en los cuales 115 (de 1 a 21 años de edad) con LLA (70) o LMA (45) recidivante o refractaria recibieron por lo menos una dosis de clofarabina a la dosis recomendada de 52 mg/m²/día x 5.

Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos son: náuseas, vómitos, diarrea, neutropenia febril, cefalea, sarpullido, prurito, pirexia, fatiga, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, ansiedad, rubor, e inflamación de mucosas.

La Tabla siguiente lista las reacciones adversas según el Sistema de Clasificación de Órganos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA), organizadas por frecuencia.

Reacciones adversas consideradas relacionados con la clofarabina, reportadas con una frecuencia $\geq 5\%$ (es decir, en $>1/115$ pacientes) en pacientes pediátricos con LLA o LMA recidivante o refractaria <i>(Muy común = $\geq 10/100$; Común = $\geq 5/100$ a $< 10/100$)</i>	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy común: neutropenia febril</i> <i>Común: neutropenia</i>
Trastornos cardíacos	<i>Común: taquicardia</i>
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy común: vómitos, diarrea, náuseas</i>
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy común: pirexia, inflamación mucosa, fatiga.</i> <i>Común: escalofríos</i>
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Común: anorexia</i>
Trastornos musculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Común: dolor en extremidades, mialgia</i>
Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos)	<i>Frecuentes: síndrome de lisis tumoral</i>
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy común: cefalea</i>
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy común: ansiedad</i>
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Común: epistaxis</i>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy común: síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, sarpullido</i> <i>Común: eritema, petequia, sarpullido pruriginoso</i>
Trastornos vasculares	<i>Muy común: rubor</i> <i>Frecuentes: hipotensión*, hematomas</i>


 Lic. Fernando Crespo Alvarez
 DNI Nº 22.980.924
 Apoderado Legal
 Genzyme de Arg. SA


 Fm. Gladys Morales
 M. P. 17.582
 Co-Directora Técnica
 Genzyme de Arg. SA


Las siguientes reacciones adversas menos frecuentes fueron reportadas en 1-4% de los 115 pacientes pediátricos con LLA o LMA.

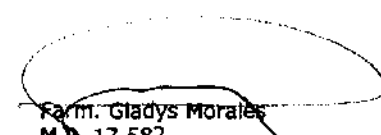
Trastornos cardíacos: disfunción ventricular, efusión pericárdica
 Trastornos de oído y laberinto: hipoacusia
 Trastornos gastrointestinales: hematemesis, dolor abdominal, sangrado gingival, proctalgia, estomatitis, pancreatitis
 Trastornos generales y de condición del sitio de administración: irritabilidad, edema, falla multi-orgánica, dolor
 Trastornos hepato biliares: enfermedad veno-oclusiva (EVO), ictericia
 Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad
 Infecciones e Infestaciones: una variedad de infecciones virales, bacterianas y fúngicas (cada tipo de infección con una ocurrencia en 1-4% de los pacientes), neumonía, sépsis, y choque séptico.
 Metabolismo y nutrición: deshidratación
 Trastornos del sistema nervioso: letargo, somnolencia, parestesia, mareo, temblor, neuropatía periférica
 Trastornos siquiátricos: cambio del estado mental, inquietud, agitación
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: dificultad respiratoria
 Trastornos de piel y tejido subcutáneo: exfoliación de la piel, alopecia
 Trastornos vasculares: hipotensión

Las siguientes reacciones adversas menos comunes han sido reportados en el 1-4% de los 115 pacientes pediátricos con LLA o LMA:

Trastornos oculares: ictericia ocular
 Trastornos gastrointestinales: úlceras en la boca, hemorragia bucal, dolor abdominal superior
 Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema generalizado, sensación de calor, sensación anormal, astenia
 Infecciones e infestaciones: Herpes zoster, herpes simple, candidiasis oral, infección relacionada con el catéter, bacteriemia
 Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Contusión
 Investigaciones: Disminución del peso
 Trastornos metabólicos y nutricionales: Disminución del apetito
 Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en el pecho, dolor de huesos, dolor de cuello y espalda, artralgia
 Trastornos renales y urinarios: Hematuria
 Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: taquipnea, disnea, tos
 Trastornos de piel y subcutáneo: erupción generalizada, erupción máculo papular, eritema generalizado, rash eritematoso, hiperpigmentación de la piel, sequedad de piel, hiperhidrosis
 Trastornos vasculares: Hematoma

La tabla siguiente muestra la incidencia de anormalidades de laboratorio emergentes de tratamiento después de la administración de clofarabina a 52 mg/m² en pacientes pediátricos con LLA y LMA (n = 115).


 Lic. Fernando Crespo Alvarez
 DNI Nº 22.980.924
 Apoderado Legal
 Genzyme de Arg. SA


 Farm. Gladys Morales
 M.A. 17.582
 Co-Directora Técnica
 Genzyme de Arg. SA

Incidencia de anomalías de laboratorio en el tratamiento en recaída o refractario de pacientes pediátricos con LLA después de la administración clofarabina

Parámetro	Cualquier grado	de grado 3 o superior
Anemia (N = 114)	95 (83,3%)	86 (75,4%)
La leucopenia (N = 114)	100 (87,7%)	100 (87,7%)
Linfopenia (N = 113)	93 (82,3%)	93 (82,3%)
Neutropenia (N = 113)	72 (63,7%)	72 (63,7%)
Trombocitopenia (N = 114)	92 (80,7%)	91 (79,8%)
Elevación de la creatinina (N = 115)	57 (49,5%)	9 (7,8%)
Elevado SGOT (N = 100)	74 (74,0%)	36 (36,0%)
Elevado SGPT (N = 113)	91 (80,5%)	49 (43,4%)
Elevada de bilirrubina total (N = 114)	51 (44,7%)	15 (13,2%)


Los estudios clínicos con clofarabina fueron llevados a cabo en pacientes pediátricos con LLA o LMA recidivante o refractaria (n = 115)

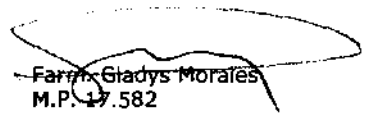
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático/toxicidad hematológica: el uso de clofarabina ha estado muy comúnmente asociado a leucopenia, linfopenia, trombocitopenia, anemia, neutropenia y neutropenia febril de grado 3 o 4 (ver Advertencias y Precauciones de empleo).

Trastornos hepatobiliares: el uso de clofarabina ha estado muy comúnmente asociado a aminotransferasa aspartato (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) elevadas. También se ha reportado bilirrubina elevada grado 3 o 4.

Para los pacientes pediátricos con datos de seguimiento, los aumentos de AST y ALT fueron transitorios y típicamente ≤ 15 días de duración. La mayoría de los aumentos de AST y ALT ocurrieron dentro de los 10 días de administración de clofarabina y retornaron a \leq grado 2 dentro de los 15 días. Cuando se encuentran disponibles datos de seguimiento, la mayoría de los aumentos de la bilirrubina retornaron a \leq grado 2 dentro de los 10 días. Ocho pacientes fallecieron debido a sépsis y/o falla multi-orgánica.

Se observaron dos reportes pediátricos (1,7%) relacionados con enfermedad veno-oclusiva (EVO),


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI N° 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farruk Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

Infecciones e Infestaciones: en los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes experimentaron por lo menos 1 infección después del tratamiento con clofarabina, incluyendo infecciones fúngicas, virales y bacterianas.

Trastornos renales y urinarios: La toxicidad renal de mayor prevalencia en los pacientes pediátricos fue creatinina elevada. Aumento de creatinina de grado 3 o 4 ocurrió en el 7,8% de los pacientes pediátricos. En 3 pacientes pediátricos se reportó insuficiencia renal aguda (2,6%) en grado 3 y en 2 pacientes (1,7%) en grado 4. Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral y la hiperuricemia pueden contribuir a la insuficiencia renal.


Globalmente, se observó hematuria en el 13% de los pacientes pediátricos

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): reacciones adversas de SIRS se reportaron en 2 pacientes pediátricos (2%). (ver Advertencias y Precauciones de Empleo)

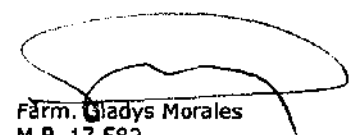
Síndrome de extravasación capilar: la reacción adversa de síndrome de extravasación capilar fue reportada en 3 pacientes pediátricos (2,6%). Los síntomas incluyeron rápido inicio de dificultad respiratoria, hipotensión, extravasación capilar (pleural y efusiones pericárdicas) y falla multi-órganos. Otras condiciones médicas concurrentes, incluyendo sépsis, pueden haber contribuido a la incidencia del síndrome de extravasación capilar. Adicionalmente, terapias previas y/o la progresión de la enfermedad también pudieron tornar a estos pacientes más susceptibles al síndrome de extravasación capilar.

Luego de la comercialización a nivel internacional las siguientes reacciones adversas fueron identificadas. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar con certeza su frecuencia o estimar una relación causal con la exposición al medicamento. La decisión de incluir estas reacciones en el prospecto se encuentra generalmente basada en alguno de los siguientes factores: (1) severidad de la reacción, (2) frecuencia de la reacción reportada, o (3) fuerza de la conexión causal con clofarabina.

- **Infecciones e infestaciones:** se han reportado infecciones bacterianas, virales y fúngicas que pueden ser fatales. Estas infecciones pueden resultar en choque séptico, falla respiratoria y/o falla multi-órganos.
- **Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:** pueden ocurrir citopenias prolongadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia y linfopenia) y falla de la médula ósea. Se han observado eventos de sangrado en el marco de trombocitopenia.
- **Trastornos gastrointestinales:** Se ha observado hemorragia gastrointestinal y puede estar asociada a un resultado fatal.



Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA



Fárm. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

- Trastornos hepatobiliares: se han reportado reacciones adversas de hepatotoxicidad severa de enfermedad veno-oclusiva y puede ser fatal. La mayoría de los pacientes recibieron regimenes de condicionamiento que incluyeron busulfan, melfalan y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total.
- Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: se ha reportado ocurrencia de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que estaban recibiendo o habían sido recientemente tratados con clofarabina y otras medicaciones (p.ej.: alopurinol o antibióticos) conocidas por causar esos síndromes. Han sido reportadas otras condiciones exfoliativas.
- Trastornos vasculares: se ha reportado síndrome de extravasación vascular y puede ser fatal.

• SOBREDOSIFICACIÓN

No se han descrito casos de sobredosis. La dosis diaria más alta 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 máculo-papular.

En un estudio Fase 1 en adultos con malignidad hematológica refractaria o recidivante, la dosis pediátrica recomendada de 52 mg/m²/día no fue tolerada.

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, comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4798-6900 o en su defecto con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666/2247, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital A. Posadas, teléfono (011) 4654-6648/4658-7777.

Abuso y dependencia

Ninguna a especificar.

Condiciones especiales de conservación

Consérvese entre 15 - 30°C.


No congelar

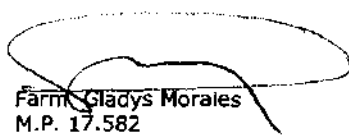
Periodo de validez

3 años

Contenido y composición del envase

Vial de 20 ml de vidrio de tipo I con tapón de goma de bromobutilo, cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno y sellado externo de aluminio. Los viales contienen 20 ml


Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Fárm. Gladys Morales
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA

7288



Clolar Prospecto insert Arg .doc version CCDS 12 May 2011

de concentrado estéril y se suministran embalados en una caja. Cada caja contiene 1, 2, 4 ó 10 viales.

Manténgase fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud y Ambiente, Certificado Nº 55.570

Elaborado por:

Pharmachemie B.V (PCH)
Swensweg 5
Haarlem
Holanda

Industria Holandesa

Importado y Distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de la Legua 161 (B1609JEB),
Boulogne, Buenos Aires - Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc. Darío Letzen, Farmacéutico

Clolar es una marca registrada de Genzyme Corporation.

Revisión CCDS: 12 Mayo 2011

Lic. Fernando Crespo Alvarez
DNI Nº 22.980.924
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Firma: Gladys Morates
M.P. 17.582
Co-Directora Técnica
Genzyme de Arg. SA