



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

Disposición

Número: DI-2018-1879-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 28 de Febrero de 2018

Referencia: 1-0047-0000-015628-17-1

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015628-17-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada CISTADINE / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLOFARABINA 20 mg/20 ml; aprobada por Certificado N° 56.397.

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 y Circular N° 4/13.

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.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y Decreto N° 101 de fecha 16 de Diciembre de 2015.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIO VARIFARMA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada CISTADINE / CLOFARABINA, Forma farmacéutica y concentración: SOLUCION INYECTABLE, CLOFARABINA 20 mg/20 ml; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56.397, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-015628-17-1

Digitally signed by LEDE Roberto Luis
Date: 2018.02.28 08:59:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede
SubAdministrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2018.02.28 09:00:07 -0300

**CISTADINE
CLOFARABINA 20 mg
Solución inyectable**



INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina		20,000 mg
Cloruro de Sodio		180,000 mg
Hidróxido de Sodio	csp	pH 4,5-7,5
Agua para inyectables	csp	20,000 ml

Solución clara, prácticamente incolora, con un pH de 4,5 a 7,5 y una osmolaridad de 270 a 310 mOsm/l.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Agente antineoplásico, antimetabolito. 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 DNA polimerasa, clofarabina es miembro de la clase de agentes análogos de nucleósido anti-metabolito y anti cáncer.

Código ATC L01BB06

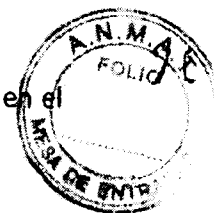
INDICACIONES

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

Farm. Ind. A. Gósis
M.H. 2011 - N.P. 14606
Directora Técnica

IF-2017-32787320-APN-~~DERM~~ANMAT S.A.

fármaco se han evaluado en estudios con pacientes menores de 21 años de edad en el momento del diagnóstico inicial.



POSOLOGIA, DOSIFICACION Y MODO DE ADMINISTRACION

Posología

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

Adultos (incluidos ancianos): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia del tratamiento con clofarabina en los pacientes adultos

Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es de 52 mg/m^2 de superficie corporal al día, administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. El área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura reales del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos $0,75 \times 10^9/l$) 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.

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

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

Pacientes con insuficiencia renal: Los datos limitados disponibles indican que la clofarabina se puede acumular en pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido. La clofarabina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal grave y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve o moderado. Los pacientes con insuficiencia renal moderada

Federación A. Gesis
M.H. 12151 / M.P. 14606
Director: [illegible]
Laboratorio [illegible] S.A

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



(aclaramiento de creatinina 30 a < 60 ml/min) requieren una reducción del 50% de la dosis.

Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contraindicado en los pacientes con deterioro grave de la función hepática y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática.

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos: si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado / biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persistente, se recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo anterior una vez el RAN haya retornado a niveles $0,75 \times 10^9/l$. Si el paciente presenta un RAN < $0,5 \times 10^9/l$ durante más de 4 semanas (contando a partir del día de inicio del último ciclo), se recomienda reducir en un 25% la dosis del ciclo siguiente.

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos no hematológicos:

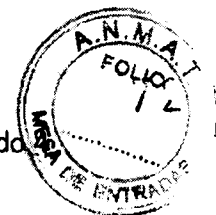
Acontecimientos infecciosos: si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, se puede interrumpir el tratamiento con clofarabina hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada. Una vez controlada, el tratamiento se puede reanudar en dosis completas. En caso de que se produzca una segunda infección clínicamente significativa, se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina hasta que la infección esté clínicamente controlada, momento en el que se puede reanudar la administración del fármaco en dosis un 25% más bajas.

Acontecimientos no infecciosos: si un paciente sufre uno o más efectos tóxicos graves (toxicidad de grado 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad [CCT] del National Cancer Institute [NCI] de los EE.UU., con la excepción de náuseas y vómitos), el tratamiento se debe retrasar hasta que dichos efectos tóxicos se hayan resuelto y retornado a los valores basales o hasta que dejen de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que la clofarabina se administre en dosis un 25% más bajas.

En caso de que un paciente sufra un mismo efecto tóxico grave por segunda vez, el tratamiento se debe retrasar hasta que dicho efecto tóxico se resuelva y retorne a los valores basales o hasta que deje de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que la clofarabina se administre en dosis otro 25% adicional más bajas. Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico grave por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (ver excepciones más

Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica
M.I. 12251 M.P. 5606
Laboratorio Clifarna S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



arriba) o un efecto tóxico que comporte riesgo para la vida o discapacitante (de grado según los CCT del NCI de los EE.UU.).

MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

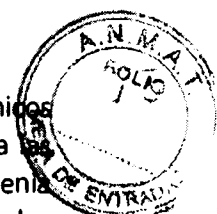
Clofarabina es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas. Por ello, es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con clofarabina:

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

Se debe prever la depresión de la médula ósea. Esta es normalmente reversible y parece que depende de la dosis. En pacientes tratados con clofarabina se ha observado depresión grave de la médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden ser mortales. La mayoría de los casos están asociados con trombocitopenia.

Farm. Silvio A. Gosis
Calle 12/11 - P.R. 14606
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos presentaba alteración hematológica como manifestación de la leucemia. Debido a las condiciones de inmunodepresión preexistente de estos pacientes y a la neutropenia prolongada que puede aparecer como resultado del tratamiento con clofarabina, los pacientes presentan un aumento del riesgo de infecciones oportunistas graves, como sepsis grave con resultado potencialmente mortal. Debe 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 colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se producía con más frecuencia en los 30 días siguientes al tratamiento y en el contexto de poliquimioterapia. La enterocolitis puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a un desenlace mortal. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de enterocolitis.

Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con clofarabina a fin de detectar los signos y síntomas indicativos de un posible síndrome de lisis tumoral y de liberación de citocinas (p. ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) / síndrome de extravasación capilar o hacia una disfunción orgánica.

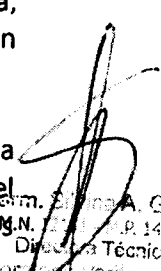
- Debe considerarse la administración profiláctica de alopurinol si se prevé hiperuricemia (lisis tumoral).
- Los pacientes deben recibir líquidos por vía intravenosa durante el período de 5 días de administración de clofarabina para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros acontecimientos.
- El uso de esteroides profilácticos (p. ej., 100 mg/m² de hidrocortisona los días 1 a 3) puede ser beneficioso para prevenir los signos o síntomas del SRIS o de la extravasación capilar

Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración.

En caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de un SRIS / síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con clofarabina e iniciar las medidas de apoyo pertinentes.

Se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con clofarabina, generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgánica haya retornado a sus niveles basales.

La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento. Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados


Farm. Silvia A. Gosio
N.º 14506
División Técnica
Laboratorio Varilanna S.A

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten una mejoría hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardíacas y a aquellos que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca.

No hay experiencia en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Los datos farmacocinéticos indican que clofarabina se puede acumular en pacientes con capacidad disminuida de aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver posología para ajustes de dosis). No se ha establecido el perfil de seguridad de clofarabina en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes que estén recibiendo terapia de reemplazo renal.

Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminan mediante secreción tubular, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos.

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

No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica $> 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos.

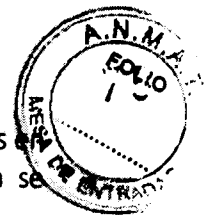
Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática. Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.

Si un paciente experimenta un efecto tóxico hematológico de neutropenia de grado 4 (RAN $< 0,5 \times 10^9/l$) de una duración ≥ 4 semanas, la dosis debe reducirse en un 25% en el ciclo siguiente.

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

Dr. A. Fosis
M.N. 1215
Laboratorio Farmatoma S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU). Los datos disponibles a la actualidad acerca de la seguridad y la eficacia de la clofarabina cuando ésta se administra durante más de 3 ciclos de tratamiento son escasos.

Los pacientes que han recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas pueden presentar un riesgo más elevado de hepatotoxicidad que sugiera una enfermedad venooclusiva (EVO), tras el tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) utilizada en combinación con etoposido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²). En el período de post comercialización, después del tratamiento con clofarabina, las reacciones adversas hepatotóxicas graves de EVO en pacientes pediátricos y adultos se han asociado con un desenlace mortal. Se han notificado casos de hepatitis y fallo hepático, incluyendo casos con desenlace mortal, con el tratamiento con clofarabina.

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

Cada vial de Clofarabina 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.

Se han notificado síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluidos casos mortales (ver sección reacciones adversas). Se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina en caso de exantema exfoliativo o buloso, o si se sospecha la existencia de SSJ o NET.

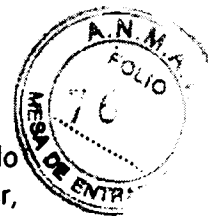
Se ha observado que la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas aumentan, en particular infección, mielosupresión (neutropenia) y hepatotoxicidad, cuando clofarabina se utiliza en combinación. A este respecto, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes cuando se utilice clofarabina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

En el período de post-marketing, después del tratamiento con clofarabina, las reacciones adversas hepatotóxicas graves de EVO en pacientes pediátricos y adultos se han asociado con un desenlace mortal. La mayor parte de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que incluían busulfan, melfalan, y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. Se han notificado varios acontecimientos hepatotóxicos en un estudio de politerapia en fase 1/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente.

Se ha observado fallo renal o fallo renal agudo como consecuencia de infecciones, sepsis y síndrome de lisis tumoral (ver sección reacciones adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar toxicidad renal y suspender el tratamiento con clofarabina si fuera necesario."

Farm. Sibana A. Osis
M.H. 1215 / Exp. 1606
Directora Técnica
Laboratorio Yanama S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos.

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.

No existe un metabolismo detectable del fármaco por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, es improbable que interaccione con aquellos principios activos capaces de inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que la clofarabina produzca una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una perfusión intravenosa de 52 mg/m²/día. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas.

La clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales, así como de aquellos que se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco.

Asimismo, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.

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.

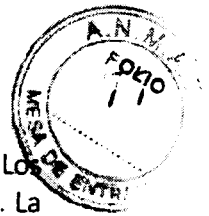
Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

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

Farm. Silvia A. Casis
M.N. 1215 / P. 1206
Directora Médica

IF-2017-32787320-APN-DEMFANMAT
Laboratorio A. Casis S.A.



Embarazo

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

Lactancia

No se sabe si la clofarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de clofarabina a través de la leche en los animales. No obstante, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, la paciente debe dejar de amamantar al bebé antes, durante y después del tratamiento con Clofarabina.

Fertilidad

Se han observado efectos tóxicos relacionados con la dosis en los órganos reproductores masculinos de ratones, ratas y perros y en los órganos reproductores femeninos de ratones. Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, se debe conversar con los pacientes acerca de sus planes reproductivos cuando sea pertinente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios con clofarabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, es preciso advertir a los pacientes de que pueden sufrir efectos adversos tales como mareo, sensación inminente de pérdida del conocimiento o desmayos durante el tratamiento e indicarles que no deben conducir o utilizar máquinas en tales circunstancias.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con clofarabina fueron: náuseas, vómitos, neutropenia febril, cefalea, exantema, diarrea, prurito, pirexia, síndrome de eritrodismestesia palmo-plantar, cansancio, ansiedad, inflamación de las mucosas y rubefacción.

Los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron náuseas (61% de los pacientes), vómitos (61%), neutropenia febril (32%), cefalea (24%), pirexia (21%), prurito (21%) y dermatitis (20%). Aunque 76 pacientes (el 58%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso serio relacionado con la clofarabina, sólo 2 pacientes abandonaron el tratamiento como consecuencia de la aparición de una reacción adversa; ambos presentaron hiperbilirrubinemia, uno tras recibir 52 mg/m²/día de

Stimula A. Gosis
At. 12.10.16 N.º P. 14006
IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT
Laboratorio Ventana S.A.



clofarabina y otro tras recibir 70 mg/m²/día. No obstante, el investigador del estudio consideró que las muertes de 4 pacientes estaban relacionadas con el tratamiento con clofarabina: un paciente presentó un síndrome de extravasación vascular agudo relacionado con la clofarabina que contribuyó a una parada cardiaca; otro falleció a causa de dificultades respiratorias y daños hepatocelulares; otro de shock séptico y fallo multiorgánico; y el último de fallo multiorgánico.

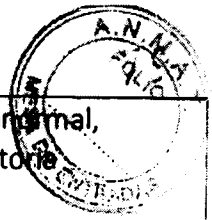
La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de una serie de ensayos clínicos en los que 132 pacientes (> 1 y < 21 años de edad) con LLA o leucemia mieloide aguda (LMA) recibieron al menos una dosis de clofarabina a la dosis recomendada de 52 mg/m² al día x 5 días.

Las reacciones adversas se detallan en la siguiente tabla según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según la frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas descritas durante el periodo de post-comercialización también se incluyen en la siguiente tabla bajo la categoría de frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Los pacientes con LLA o LMA en estado avanzado pueden sufrir enfermedades concomitantes que confundan y dificulten la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración concomitante de numerosos medicamentos, 129 pacientes (el 98% de la población total) sufrieron al menos un acontecimiento adverso que el investigador del estudio consideró relacionado con el tratamiento con clofarabina.

Acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥ 1/100 (es decir, en >1/115 pacientes) en los ensayos clínicos y post comercialización	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia febril <i>Frecuentes:</i> neutropenia
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes:</i> pérdida de audición
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> pirexia, inflamación mucosa, cansancio <i>Frecuentes:</i> fallo multiorgánico, dolor escalofríos, edema, edema periférico

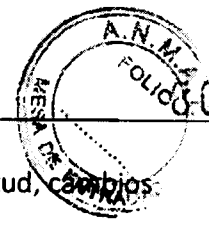
IF-2017-32787320-APN-DERMAANMAT
 Laboratorio Dermafarma S.A.



	sensación de calor, sensación anormal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, irritabilidad
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> ictericia, enfermedad venooclusiva (EVO), hiperbilirrubinemia, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*, fallo hepático <i>Poco frecuentes:</i> Hepatitis
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes <i>simplex</i> , candidiasis oral <i>Frecuencia no conocida:</i> colitis por <i>C.difficile</i>
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Frecuentes:</i> contusión
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes:</i> pérdida de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> deshidratación, anorexia, disminución del apetito <i>Frecuencia no conocida:</i> Hiponatremia
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<i>Frecuentes:</i> síndrome de lisis tumoral*
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> cefalea <i>Frecuentes:</i> neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, mareo, temblor

Farm. Grupos A. C. S. S.
 M.N. 1215-11-1-1966
 Director/a Técnica
 Laboratorio Farmarria S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



Trastornos psiquiátricos	<i>Muy frecuentes:</i> ansiedad <i>Frecuentes:</i> agitación, inquietud, cambios en el estado mental
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> hematuria*, fallo renal, fallo renal agudo
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> taquipnea, epistaxis, disnea, tos, dificultad respiratoria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> prurito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar <i>Frecuentes:</i> exantema maculopapular, petequias, eritema, exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, exantema generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutánea, eritema generalizado, exantema eritematoso, sequedad de piel, aumento de sudoración. <i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes:</i> rubefacción* <i>Frecuentes:</i> hipotensión*, hematomas, síndrome de extravasación capilar
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes:</i> hemorragias orales, hemorragias gingivales, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la parte alta del abdomen, proctalgia, úlceras orales <i>Frecuencia no conocida:</i> pancreatitis, elevaciones de amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica, tiflitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> dolor en las extremidades, mialgias, dolor óseo, dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cuello y espalda

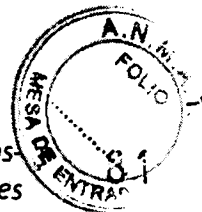
* = ver más abajo

** En esta tabla se incluyen todas las reacciones adversas aparecidas al menos dos veces (es decir, 2 o más acontecimientos (1,7%)).

"Trastornos hepatobiliares: Los casos de EVO notificados durante el periodo de post-comercialización en pacientes pediátricos y adultos se han asociado a un desenlace mortal"

Farm. Silvia A. Gosis
M.N. 12107 - M.P. 14606
Dirección Técnica

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



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

“Trastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes tratados con clofarabina. Los pacientes con infección, sepsis o síndrome de lisis tumoral pueden presentar un riesgo aumentado de toxicidad renal cuando son tratados con Clofarabina. Monitorear a los pacientes para la detección de toxicidad renal e interrumpir o discontinuar Clofarabina si fuera necesario.”

Acontecimientos adversos constituidos por infecciones e infestaciones: Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía una o más infecciones en curso antes de recibir el tratamiento con clofarabina. Sin embargo, el 83% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por una infección o una infestación tras recibir el tratamiento con clofarabina, incluidas infecciones micóticas, víricas y bacterianas. Se consideraron graves los casos de infección relacionada con un catéter, sepsis y shock séptico.

Durante el período de post-comercialización, se han notificado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas, que podrían ser mortales. Estas infecciones pueden provocar shock séptico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y/o fallo multiorgánico.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o síndrome de extravasación capilar: se comunicó un acontecimiento adverso etiquetado como SRIS, síndrome de extravasación capilar (signos y síntomas de liberación de citosinas, por ejemplo: taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) en pacientes pediátricos tratados con clofarabina.

Se han notificado acontecimientos de síndrome de lisis tumoral, síndrome de extravasación capilar o SRIS (síndrome de extravasación capilar y síndrome de lisis tumoral (algunos de ellos considerados como graves).

Los casos de síndrome de extravasación capilar notificados durante el período de post comercialización se han asociado a un desenlace mortal.

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos cardíacos: El 50% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardíaco. Se consideraron relacionados con clofarabina 11 acontecimientos acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave, siendo el trastorno cardíaco más frecuentemente notificado la taquicardia (35%): el 6,1% (7/115) de las taquicardias de los pacientes se consideraron como relacionadas con clofarabina. La mayoría de los acontecimientos adversos cardíacos se notificaron en los 2 primeros ciclos.

Se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados como derrame pericárdico y pericarditis. En la mayoría de los pacientes, el derrame pericárdico y la pericarditis fueron asintomáticos y de nula o escasa significación clínica en la evaluación.

Farm. Sandoz S.A. Gs. 1906
Director: [Firma]
Laboratorio Sandoz S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERMA/ANMAT

ecocardiográfica. No obstante, el derrame pericárdico fue clínicamente significativo en 2 pacientes, en los que produjo un cierto grado de compromiso hemodinámico.



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

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos renales y urinarios: La nefrotoxicidad más frecuente en los pacientes pediátricos fue el aumento de la creatinina. El aumento de creatinina de grado 3 ó 4 se observó en el 8% de los pacientes. Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral y la lisis tumoral con hiperuricemia pueden contribuir a la nefrotoxicidad. En el 13% de los pacientes totales se observó hematuria. El 35,7% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. Se consideraron relacionados con la clofarabina 4 acontecimientos adversos acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave: hematuria (3 acontecimientos) e insuficiencia renal aguda (1 acontecimiento).

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos hepatobiliares: el hígado es un órgano diana potencial para los efectos tóxicos de la clofarabina y el 26% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno hepatobiliar. Se consideraron relacionados con la clofarabina 14 acontecimientos acaecidos en 10/132 pacientes, de los cuales se consideraron serios la colecistitis (1 acontecimiento), la colelitiasis (1 acontecimiento), el daño hepatocelular (1 acontecimiento; el paciente falleció [ver arriba]) y la hiperbilirrubinemia (1 acontecimiento; el paciente abandonó la terapia [ver arriba]). Se notificaron 2 casos de enfermedad venooclusiva (EVO) en pacientes pediátricos considerados como relacionados con el farmado del estudio (1,7%).

Los casos de EVO notificados durante el periodo de post comercialización en pacientes pediátricos y adultos se han asociado a un desenlace mortal.

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

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos gastrointestinales: Se notificó la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, la tiflitis y la colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. La enterocolitis puede

Samir A. Gosis
M.N. 12157, 14606
Dirección Técnica
Unifarma S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a desenlace mortal

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos hematológicos y del sistema linfático: las anomalías analíticas hematológicas más frecuentes observadas en pacientes tratados con clofarabina fueron anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia. La mayoría de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3 .

Durante el periodo de post comercialización, se han notificado citopenias prolongadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado episodios hemorrágicos en el contexto de la trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a un desenlace mortal.

Acontecimientos adversos constituidos por trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: Se han notificado síndrome de Stevens – Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluso casos mortales, en pacientes que estaban recibiendo tratamiento o han sido tratados recientemente con clofarabina. Se han notificado también otros trastornos exfoliativos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos: Código ATC: L01BB06

Mecanismo de acción:

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

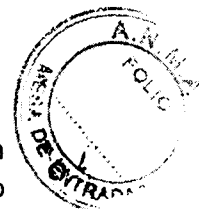
- Inhibición de la ADN polimerasa α , que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis / reparación del ADN.
- Inhibición de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato (dNTP).
- Ruptura de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

La clofarabina tiene que difundir o ser transportada primero a las células diana, donde las cinasas intracelulares la fosforilan secuencialmente a sus formas mono y difosfato y, finalmente, al conjugado activo, la clofarabina 5'-trifosfato. La clofarabina presenta una elevada afinidad por una de las enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina cinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicitidina.

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.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT

Farm. Sirona A. Gosis
AN. 17.03.2018 N.º 14606
Ingeniero Técnico
Laboratorio de Farmacia S.A.



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.

Efectos farmacodinámicos:

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

Eficacia clínica y seguridad

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

RC= remisión completa	Pacientes que cumplan con todos los siguientes criterio: <ul style="list-style-type: none">• Ausencia de blastos circulantes o de datos de enfermedad extramedular• Médula ósea M1 (blastos $\leq 5\%$)• Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/1$ y RAN $\geq 1,0 \times 10^9/1$)
RCp= remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas	<ul style="list-style-type: none">• Pacientes que cumplan con todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento plaquetario a niveles $> 100 \times 10^9/1$
RP= remisión parcial	Pacientes que cumplan con todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none">• Desaparición completa de los blastos circulantes• Médula ósea M2 (blastos $\geq 5\%$ y $\leq 25\%$) y aparición de células progenitoras normales• Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 12157, 14.2. 4606
Directora Técnica
Laboratorio Farifarma S.A.

IF-2017-32787320-APN-**DERM#ANMAT**



Tasa de remisión global (RG)	• (Número de pacientes con RC + Número de pacientes con RCp) + Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina).
------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la clofarabina en un estudio de fase I en régimen abierto, no comparativo y de dosis escalonada, en el que participaron 25 pacientes pediátricos con leucemia recidivada o refractaria (17 LLA, 8 LMA) en los que la terapia estándar había fracasado o para los que no existía de otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m²/día, administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. A 13 de estos pacientes (9 LLA, 4 LMA) se les trató con la pauta de 52 mg/m²/día de clofarabina. A 9 de los 17 pacientes con LLA, se les trató con 52 mg/m²/día de clofarabina. De los 17 pacientes con LLA, 2 alcanzaron una remisión completa (12%; RC) y 2 una remisión parcial (12%; RP) en relación con dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratados con 70 mg/m²/día (2 pacientes con LLA).

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

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

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

Farm. Sylvia A. Cosis
1713 - 402 3600
Dirección Técnica
Laboratorio Verifano S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERMAANMAT



alcanzar una RC, 2 tras una RCp, 3 tras una RP, 1 paciente en el que el PIRR considero que el tratamiento había fracasado y 1 paciente que el PIRR considero no evaluable). En los pacientes sometidos a TCMH, existen factores de confusión a la hora de valorar la duración de las respuestas.

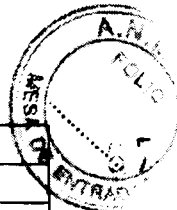
Resultados de eficacia del estudio fundamental realizado con pacientes (edad ≤21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivante o refractaria tras al menos dos regímenes terapéuticos previos				
Categoría de respuesta	Pacientes de la población por ITT* (n=61)	Mediana de la duración de la remisión (semanas) (IC del 95%)	Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (semanas) ** (IC del 95%)	Mediana de la supervivencia global (semanas) (IC del 95%)
Remisión global (RC + RCp)	12 (20%)	32,0 (9,7 a 47,9)	38,2 (15,4 a 56,1)	69,5 (58,6 a -)
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 a -)	56,1 (13,7 a -)	72,4 (66,6 a -)
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 a 38,3)	37,0 (9,1 a 42)	53,7 (9,1 a -)
RP	6 (10%)	11,0 (5,0 a -)	14,4 (7,0 a -)	33,0 (18,1 a -)
RC + RCp + RP	18 (30%)	21,5 (7,6 a 47,9)	28,7 (13,7 a 56,1)	66,6 (42,0 a -)
Fracaso del tratamiento	33 (54%)	No procede	4,0 (3,4 a 5,1)	7,6 (6,7 a 12,6)
No evaluables	10 (16%)	No procede		
Todos los pacientes	61 (100%)	No procede	5,4 (4,0 a 6,1)	12,9 (7,9 a 18,1)

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

Datos individuales de la duración de la remisión y supervivencia de pacientes que consiguieron una RC o RCp

Mejor respuesta	Tiempo hasta la RG (semanas)	Duración de la remisión (semanas)	Supervivencia global (semanas)
Pacientes que no recibieron un transplante			
RC	5,7	4,3	66,6
RC	14,3	6,1	58,6
RC	8,3	47,9	66,6
RCp	4,6	4,6	9,1

IF-2017-32787320-APN-DERMATOLÓGICA S.A.  Farm. Sirois S.A. Cosis M.B.I.S. 4606



RC	3,3	58,6	72,4
RCp	3,7	11,7	53,7
Pacientes que recibieron un trasplante mientras continuaban su remisión *			
RCp	8,4	11,6+	145,1+
RC	4,1	9,0+	111,9+
RCp	3,7	5,6+	42,0+
RC	7,6	3,7+	96,3+
Pacientes que recibieron un trasplante después de un tratamiento alternativo o recaída*			
RCp	4,0	35,4	113,3+**
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 modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

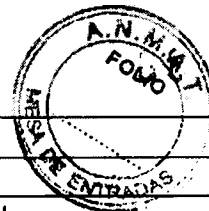
Absorción y distribución

La farmacocinética de la clofarabina se estudió en 40 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años con LLA o LMA recidivada o refractaria.

Se incluyó a los pacientes en un estudio de eficacia y seguridad de fase I (n = 12) o en dos estudios de eficacia y seguridad de fase II (n = 14 / n = 14) y se les administraron dosis múltiples de clofarabina mediante perfusión intravenosa

Farmacocinética en una población de pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivante o refractaria tras la administración de múltiples dosis de clofarabina en perfusión intravenosa		
Parámetro	Estimaciones basadas en análisis no compartimentados (n=14 / n=14)	Estimaciones basadas en otros análisis
Distribución:		
Volumen de distribución (estado estable)	172 l/m ²	
Unión a proteínas plasmáticas		47,1%
Albumina sérica		27,0%

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



Eliminación:		
Vida media β de la clofarabina	5,2 horas	
Vida media de la clofarabina trifosfato		> 24 horas
Aclaramiento sistémico	28,8 l/h/m ²	
Aclaramiento renal	10,8 l/h/m ²	
Dosis excretada con la orina	57%	

El análisis multifactorial mostró que la farmacocinética de la clofarabina varía en función del peso y que aunque se observó que el recuento leucocitario (RL) influía sobre la farmacocinética de la clofarabina, la magnitud de su impacto no era lo suficientemente grande como para individualizar la pauta de dosificación de un paciente de acuerdo con su RL.

La perfusión intravenosa de 52 mg/m² de clofarabina generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de superficie corporal. Sin embargo, la C_{máx} es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños la C_{máx} alcanzada al final de la perfusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 kg al que se le haya administrado la misma dosis de clofarabina por m². Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de perfusión en los niños de peso < 20 kg.

Biotransformación y eliminación:

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

No se observaron diferencias manifiestas en la farmacocinética del fármaco entre los pacientes con LLA y con LMA ni entre varones y mujeres.

No se ha establecido ninguna relación entre la exposición a la clofarabina o a la clofarabina trifosfato y la eficacia o la toxicidad en esta población.

Poblaciones especiales:

Adultos (> 21 y < 65 años de edad): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes adultos. No obstante, la farmacocinética de la clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la administración de una sola dosis de 40 mg/m² en perfusión

Farm. Silvana A. Gosis
M.N. 127.000.011.0005
IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT
Laboratorio Silvana S.A.



intravenosa a lo largo de 1 hora fue comparable a la previamente descrita en este documento para los pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de 52 mg/m² de clofarabina en perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas durante 5 días consecutivos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes ancianos.

Pacientes con insuficiencia renal: Hasta la fecha, se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de la clofarabina en los pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina disminuido. No obstante, estos datos indican que es posible que la clofarabina se acumule en dichos pacientes.

Los datos farmacocinéticos de población de pacientes adultos y pediátricos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal moderada estable (aclaramiento de creatinina 30 a < 60 ml/min) que reciben una reducción del 50% de la dosis alcanzan una exposición a la clofarabina similar a los que tienen una función renal normal que reciben una dosis estándar.

Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

Se comunicó la presencia de glomerulonefropatía en ratas expuestas a niveles 3 a 5 veces más altos que el ABC clínica, tras la administración de 6 ciclos de clofarabina. Se caracterizaba por un leve engrosamiento de la membrana basal glomerular

Farm. Silvina A. Gosis
M.P. 1457 - M.P. 14606
Dirección Técnica
Laboratorio Venetema S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM-ANMAT



acompañado de un daño tubular de grado ligero y no se asociaba con cambios en la bioquímica sérica.

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

Se constataron efectos tóxicos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y perros. Entre estos efectos se encontraban una degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátides y una atrofia de las células intersticiales en ratas sometidas a niveles de exposición muy elevados (150 mg/m²/día), así como una degeneración celular del epidídimo y una degeneración del epitelio seminífero en perros sometidos a niveles de exposición clínicamente relevantes (> 7,5 mg/m²/día de clofarabina). Asimismo, en las hembras de ratón se constató una atrofia ovárica diferida o una degeneración y apoptosis de la mucosa uterina en relación con la única dosis utilizada de 225 mg/m²/día de clofarabina. La clofarabina fue teratógena en ratas y conejos. Se comunicó un aumento de las pérdidas postimplantación, una reducción del peso corporal fetal y una disminución del tamaño de las camadas, junto con un aumento del número de malformaciones (malformaciones externas muy evidentes, malformaciones de partes blandas) y de alteraciones esqueléticas (incluida la osificación retardada), en ratas tratadas con dosis que generaban una exposición aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición clínica (54 mg/m²/día) y en conejos tratados con 12 mg/m²/día de clofarabina (no se dispone de los datos relativos a la exposición en conejos). Se consideró que el umbral para la aparición de efectos tóxicos sobre el proceso de desarrollo era de 6 mg/m²/día en las ratas y de 1,2 mg/m²/día en los conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna fue de 18 mg/m²/día en las ratas y de más de 12 mg/m²/día en los conejos. No se han realizado estudios de fertilidad.

Los estudios de genotoxicidad demostraron que la clofarabina no era mutágena en el ensayo de mutación bacteriana reversa, pero sí indujo efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica no activada en las células de ovario de hámster chino y en el ensayo con micronúcleos de rata *in vivo*. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Incompatibilidades

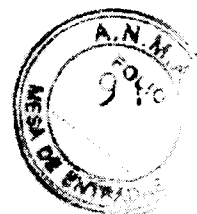
Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en la sección.

Periodo de validez: 3 años

Farré, Susana A. Gosis
M.A. 17.111 - 14866
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT

PREPARACIÓN DE LA SOLUCIÓN



Clofarabina se debe diluir antes de su administración.

Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micrones, para a continuación diluirlo en una solución para infusión intravenosa con 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%) hasta obtener el volumen total necesario de acuerdo con los ejemplos proporcionados en la tabla que figura a continuación. No obstante, el volumen de dilución final puede variar en función del estado clínico del paciente y del criterio del médico. (Si no es posible utilizar un filtro para jeringa de 0,2 micrones, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración.

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m²/día de clofarabina

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m ² /día de clofarabina		
Área de superficie corporal (m ²)	Concentrado (ml) *	Volumen total diluido
≤1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 a 2,40	75,4 a 124,8	150 ml
2,41 a 2,50	125,3 a 130,0	200 ml

*Cada ml de concentrado contiene 1 mg de clofarabina. Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina. Por lo tanto, en los pacientes con un áreas de superficie corporal ≤ 0,38 m², sólo se necesitará parte del contenido de un solo vial para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina. Por el contrario, en los pacientes con un área de superficie corporal > 0,38 m², se necesitará el contenido de 1 a 7 viales para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina.

El concentrado 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.

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

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

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

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

Farm. Oscar A. Fosis
M.N. 12181 P. 4406
Directora Técnica
Laboratorio Orlafarma S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT

Las mujeres embarazadas no deben manipular clofarabina.

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



PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar entre 15°C y 30°C y al abrigo de la luz. No congelar.

El concentrado diluido es química y físicamente estable durante 3 días a una temperatura entre 2°C y 8°C y a temperatura ambiente (hasta 25°C). Desde el punto de vista microbiológico, se debe utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2-8°C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

Naturaleza y contenido del recipiente: Vial de 20 ml de vidrio de tipo I con tapón de goma y precinto con tapa flip-off color magenta. Los viales contienen 20 ml de concentrado estéril y se suministran embalados en una caja. Cada caja contiene 1, 2, 4 y 10 viales, siendo éste último para uso hospitalario exclusivo. Puede que no todas las presentaciones estén siendo comercializadas.

SOBREDOSIS

Síntomas:

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 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 maculopapular.

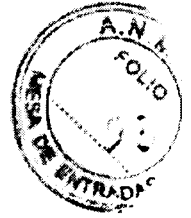
Tratamiento:

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 SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:

Farré, Silvia A. Gosis
M.N. 1215 / 1966
Direct. Médica

IF-2017-32787320-APN-DERM/ANMAT



Hospital De Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-9247 (011) 4962-9212

Hospital Posadas: (011) 4469-9200 (011)4469-9300

ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA DENTRO DE UN PLAN DE MINIMIZACION DE RIESGOS

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

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD

CERTIFICADO N°: 56.397

ELABORADO EN: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

Ernesto de las Carreras 2469, Béccar (B1643AVK) –


Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.



VARIFARMA

Compromiso con la calidad


Firma: Silvina A. Gosis
M.N. 1.111.14506
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2017-32787320-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Diciembre de 2017

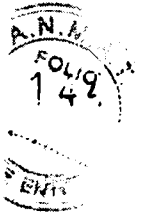
Referencia: prospectos 15628-17-1 certif 56397.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.14 08:35:00 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.14 08:35:01 -03'00'



PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CISTADINE

CLOFARABINA 20 mg/ 20 ml – Solución inyectable

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar el medicamento.

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Contenido del prospecto:

1. Qué es CISTADINE y para qué se utiliza
2. Antes de utilizar CISTADINE
3. Cómo utilizar CISTADINE
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de CISTADINE
6. Información adicional

Farm. *[Signature]*
M. *[Signature]*
Laboratorio *[Signature]* S.A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT



1. Qué es CISTADINE y para qué se utiliza

CISTADINE contiene el principio activo clofarabina. La clofarabina forma parte de una familia de medicamentos denominados agentes antineoplásicos. Actúa dificultando el crecimiento de los glóbulos blancos anómalos, a las que posteriormente destruye. Actúa con mayor eficacia sobre las células que se multiplican con gran rapidez, como las células cancerosas.

CISTADINE es un medicamento para el cáncer indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos ≥ 1 año de edad, adolescentes y adultos jóvenes hasta 21 años de edad, en los que los tratamientos previamente administrados no han funcionado o hayan dejado de hacerlo. La leucemia linfoblástica aguda se debe al crecimiento anómalo de algunos tipos de glóbulos blancos.

2. Antes de usar CISTADINE

No use CISTADINE si:

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

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

Tenga especial cuidado con CISTADINE:

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

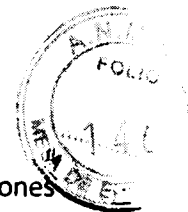
Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones arriba descritas.

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

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

Farm. S.A. Gosis
M.H. 1000
LABORATORIO DE MANMAT
Laboratorio de Manmat S.A.

IF-2017-32787402-APN-DE#ANMAT



- Si presenta fiebre o temperatura elevada: dado que clofarabina disminuye la producción de células sanguíneas en la médula ósea es posible contraer infecciones con más facilidad.
- Si nota dificultades respiratorias, falta de aire o necesita respirar más rápido de lo que normalmente lo hace.
- Si nota algún cambio en su frecuencia cardíaca.
- Si sufre mareos (sensación de que está a punto de perder el conocimiento) o desmayos: éstos podrían ser un síntoma de que la presión arterial está muy baja.
- Trastornos gastrointestinales: si se presentan náuseas, vómitos, y/o diarrea, orina de color oscuro y heces de color claro, dolor de estómago, ictericia (color amarillento en la piel y ojos) pueden ser inflamaciones del hígado, hepatitis o daño hepático.
- Si la orina es más oscura tomar mucha agua para evitar la deshidratación. Si estos síntomas fueran significativos, deberán recibir pronta atención médica.
- Erupciones cutáneas: si se presenta erupciones cutáneas con Clofarabina.
- Si aparecen exantemas con ampollas o úlceras bucales.

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

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

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

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

Uso de otros medicamentos

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

- Medicamentos para alguna enfermedad del corazón
- Cualquier medicamento que produzca cambios en la presión arterial.
- Medicamentos que afecten al hígado o los riñones.
- Cualquier otro medicamento, incluso los que toma sin receta, suplementos vitamínicos y productos naturales.
- Evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, como AINES

Farm. C. A. E. S. S. S.
M. I. C. I. P. 12606
Laboratorio Santama S.A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT



anfotericina B, metotrexato, aminósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos

Embarazo y lactancia

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

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

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

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

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

Conducción y uso de máquinas

No utilice herramientas o maneje máquinas si se siente mareado, con vértigo o que va a desmayarse.

CISTADINE contiene sal

Cada vial contiene 180 mg de sal (cloruro de sodio). Esto equivale a 70,77 mg de Sodio. Debe tenerlo en cuenta si Ud. está haciendo una dieta baja en Sodio.

3. Cómo utilizar CISTADINE

Un médico calificado y experimentado en el tratamiento de la leucemia le debe recetar CISTADINE. Su médico le dirá cuál es la dosis adecuada para usted en función de su peso, estatura y estado de salud.

Cistadine 1 mg/ml concentrado para solución para infusión se debe diluir antes de su administración. La dosis recomendada se debe administrar diariamente mediante infusión intravenosa, aunque en los ensayos clínicos en curso se ha administrado a través de un catéter venoso central. Clofarabina no se debe mezclar con otros fármacos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intravenosa utilizada para la administración de otros medicamentos.

Farm. Sandoz A. Gosis
M.P. 14606
Lima, Perú
Laboratorio Vantama S.A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT



Informe a su médico si está haciendo dieta con bajo contenido de sodio, ya que esto podría afectar al modo de administración del medicamento.

Su médico le administrará CISTADINE una vez al día durante 5 días. Se le suministrará en forma de infusión a través de un tubo largo y delgado que se introduce en una vena. La infusión se administrará durante un intervalo de 2 horas. Si usted (o su hijo) pesa menos de 20 kg, el tiempo de perfusión puede ser mayor.

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

Si se le suministró más CISTADINE del que debiera

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

Si olvidó usar CISTADINE

Su médico le indicará cuando es preciso que se le administre este medicamento. Si cree que ha omitido una dosis, informe sin demora a su médico.

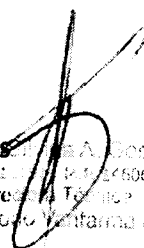
Si tiene cualquier duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

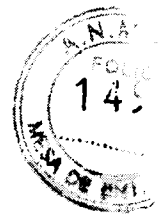
Al igual que todos los medicamentos, CISTADINE puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- Ansiedad, dolor de cabeza, fiebre, cansancio
- Náuseas, vómitos y diarrea
- Crisis de rubor (enrojecimiento), piel inflamada y pruriginosa (picazón en la piel), inflamación de las mucosas de la boca y de otras zonas del cuerpo
- Mayor frecuencia de infecciones
- Exantemas cutáneos (erupciones) que pueden picar, enrojecimiento, dolor o descamación de la piel que afecta también a las palmas de las manos y a las plantas de los pies, o pequeños puntos rojos o morados por debajo de la superficie de la piel.


Dra. A. Gósis
Méd. Tit. N.º 27506
Dirección Técnica
Laboratorio Ynfarma S.A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT



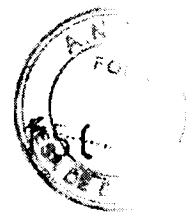
Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- Infecciones de la sangre, neumonía, herpes zóster, infecciones en un implante, infecciones bucales tales como candidiasis o lesiones aftoides causadas por herpes
- Cambios en la bioquímica sanguínea, y en el recuento de glóbulos blancos
- Reacciones alérgicas
- Sensación de sed y orina de aspecto más oscuro o en menor cantidad que lo habitual, disminución o pérdida del apetito, pérdida de peso
- Agitación, irritabilidad o inquietud
- Adormecimiento o debilidad en piernas y brazos, adormecimiento de la piel, somnolencia, mareos, temblor
- Problemas auditivos
- Acumulación de agua alrededor del corazón, latidos cardíacos acelerados
- Presión arterial baja, hematomas
- Pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos de muy pequeño calibre, respiración acelerada, hemorragias nasales, dificultad respiratoria, sensación de falta de aire, tos
- Vómitos con sangre, dolor de estómago, dolor en las nalgas
- Sangrado dentro de la cabeza, estómago, intestino o pulmones, boca o encías, úlceras bucales, inflamación del revestimiento de la boca
- Coloración amarilla de la piel y los ojos (también llamada ictericia) u otros trastornos hepáticos
- Hematomas (moretones), caída del cabello, cambios en la coloración de la piel, aumento de la sudoración, sequedad de piel u otros problemas cutáneos
- Dolor en la pared del tórax o en los huesos, dolor de cuello o espalda, dolor en las extremidades, los músculos o las articulaciones
- Orina con sangre
- Disfunciones orgánicas, dolor, aumento de la tensión muscular, retención de líquidos e hinchazón de algunas partes del cuerpo incluidos los brazos y las piernas, cambios del estado mental, sensación de calor, de frío o sensación de encontrarse "raro"
- Clofarabina puede alterar las concentraciones sanguíneas de ciertas sustancias. Su médico le efectuará análisis de sangre de forma periódica a fin de evaluar posibles alteraciones.
- Daño hepático (falla del hígado)
- Fallo renal, fallo renal agudo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 1.000 personas):

Farmacéutica Gosis
Módulo 106
Barridos y Pájaros
Santiago, Chile S.A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT



- Inflamación del hígado
- Trastornos hepatobiliares, hepatitis

Efectos adversos de frecuencia poco conocida

- Síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluidos casos mortales (ver sección reacciones adversas). Se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina en caso de exantema exfoliativo o buloso, o si se sospecha la existencia de SSJ o NET.

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

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

5. Conservación de CISTADINE

Conservar entre 15°C y 30°C y al abrigo de la luz. Conservar en su envase original.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del frasco ampolla y de la caja.

La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

6. Información adicional

Su médico le puede dar más información acerca de CISTADINE.

Aspecto y contenido 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 de concentrado estéril y se suministran embalados en una caja.

El principio activo es Clofarabina. El resto de los excipientes son: Cloruro de sodio, Hidróxido de sodio y Agua para inyectables.

Se presenta en envases conteniendo 1 vial.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

"Este medicamento debe ser utilizado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede ser repetido sin nueva receta médica"

F. A. G. S.
S.A. G. S.
14600
Técnica
Laboratorio G. S. A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.397



ELABORADO EN: LABORATORIO VARIFARMA S.A.

E. de las Carreras 2469 - B1643AVK - Béccar

Provincia de Buenos Aires - Argentina

Directora Técnica: Silvina.A. Gosis – Farmacéutica

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>

o llamar a ANMAT Responde

0800-333-1234”



Farm. Silvina A. Gosis
M. 22.111.100.000
Directora Técnica
Laboratorio Varifarma S.A.

IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas
Anexo**

Número: IF-2017-32787402-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 14 de Diciembre de 2017

Referencia: inf pacientes 15628-17-1 certif 56397.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2017.12.14 08:35:39 -03'00'

Ana Alicia Alvarez
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -
GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT
30715117564
Date: 2017.12.14 08:35:40 -03'00'