



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

DISPOSICIÓN Nº 2469

BUENOS AIRES, 13 MAY 2010

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011374-08-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

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

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

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

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos (DEM), en la que informa que la indicación, posología, vía de



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

DISPOSICIÓN N°

2 4 6 9

administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

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

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

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

Que posteriormente recibe licencia de comercialización en Australia, Canadá, Croacia, Israel y Macau.

Que constituyen las bases para su aprobación en los EE.UU. y Europa, la realización de estudios fase II.

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

Que como antecedente, corresponde señalar los desarrollos clínicos en pediatría para A.L.L.A. (en los cuales participó los EE.UU.): Estudio fase II, no



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

DISPOSICIÓN N°

2 4 6 9

randomizado - abierto - 1 sólo brazo de IV por 5 días y repetir, según indicación; Estudio fase II no randomizado - abierto - 1 brazo; Estudio fase I y II, de escalamiento de dosis; Estudio fase I y II, en menores de 21 años; Estudio fase III, en menores de 30 años, randomizado; y Estudio fase I, abierto para establecer combinaciones de 5 tratamientos.

Que como antecedente, los desarrollos clínicos en adultos AML son: Fase II abierto, 1 brazo, 2 períodos, multicéntricos; Fase III, randomizado, doble riesgo en mayores de 55 años y Multicéntrico - Grupos corporativos (Universidades e Research Institutos).

Que de acuerdo al Certificado de Autorización de un Producto Medicinal emitido por la European Medicines Agency (EMA) (fs. 161/167) el principio activo Clofarabina 1 mg/ml se utiliza para el tratamiento en pacientes pediátricos de la leucemia linfoblástica aguda (LLA), que son refractarios o que han presentado una recidiva tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica.

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

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



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

DISPOSICIÓN N°

2 4 6 9

Que dicha Agencia ha implementado un plan de farmacovigilancia, sometiendo a revisión la información nueva que pueda estar disponible.

Que a los efectos de contribuir a una constante actualización de los conocimientos sobre la droga en la indicación autorizada por la presente, tanto en su uso terapéutico como en sus efectos adversos, resulta conveniente la implementación de un Plan de Farmacovigilancia Intensiva.

Que en tal sentido la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A. se compromete ante esta ANMAT, mediante Acta de fs. 323, a realizar todos los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales detalladas en el Plan de Farmacovigilancia, consistentes con el plan de manejo de riesgos definido a nivel global por la compañía.

Que complementariamente a fs. 301 y 267 la solicitante ha presentado un Plan de Farmacovigilancia y de especificaciones de seguridad.

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

Que en consecuencia, la firma asume el compromiso de elevar con prontitud a esta Administración Nacional el resultado de estudios, relevamientos e informes espontáneos globales, en la medida en que estén disponibles, a los fines de mantener actualizado el perfil de seguridad del producto.

Que GENZYME DE ARGENTINA S.A. se compromete frente a esta Administración a las siguientes obligaciones: completar estudios (ON GOING) de



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos
A.N.M.A.7. DISPOSICIÓN N° 2469

escalamiento de dosis y eficacia clínica; proveer datos de estudios terminados; proveer datos finales farmacocinéticos obtenidos en estudios pediátricos y adultos (ON GOING); proveer cualquier reporte de actualización periódica de seguridad (PSUR) y establecer sistemas voluntarios de reporte de eventos adversos de los prescriptores (PSUR).

Que mediante nota del Servicio de Hematología Oncológica del Hospital de Pediatría Profesor Dr. Juan P. Garrahan se manifiesta el interés, basado en la experiencia médica, en la autorización de la clofarabina como agente quimioterápico a los fines de incorporarla en protocolos de primera línea para pacientes con LLA recaída, como una herramienta terapéutica más para tratar esa compleja patología.

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

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

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



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

DISPOSICIÓN N° 2 4 6 9

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

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

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

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CLOLAR y nombre/s genérico/s CLOFARABINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3., por GENZYME DE ARGENTINA S.A., con los Datos



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

DISPOSICIÓN N° 2463

Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2° - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3° - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N° , con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5°- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6°- Establécese que la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., deberá dar cumplimiento a las obligaciones asumidas en el Acta compromiso ante esta ANMAT de fs. 323, y realizar todas los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales contenidas en el Plan de Farmacovigilancia, de acuerdo al plan global de manejo de



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

DISPOSICIÓN N° 2 4 6 9

riesgos de la compañía, cuyos resultados deberán ser presentados ante el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7° - Establécese que la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., deberá dar cumplimiento a las siguientes obligaciones: completar estudios (ON GOING) de escalamiento de dosis y eficacia clínica; proveer datos de estudios terminados; proveer datos finales farmacocinéticos obtenidos en estudios pediátricos y adultos (ON GOING); proveer cualquier reporte de actualización periódica de seguridad (PSUR) y establecer sistemas voluntarios de reporte de eventos adversos de los prescriptores (PSUR).

ARTICULO 8° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9° - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-011374-08-5

DISPOSICIÓN N°:

2 4 6 9

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD MEDICINAL

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

2 4 6 9

Nombre comercial: CLOLAR

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMACHEMIE B.V.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SWENSWEG 5 2031 GA, HAARLEM.
PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA
149/61 BOULOGNE, PCIA. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: SOLUCION P/ PERFUSION.

Nombre Comercial: CLOLAR .

Clasificación ATC: L01BB06.



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

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

Concentración/es: 20 MG de CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: CLOFARABINA 20 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 180 MG, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 20 ML.

Origen del producto: Biológico

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I USP C / TAPON BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1-2-4-10 VIALES.

Contenido por unidad de venta: 1-2-4-10 VIALES.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 15 °C. hasta: 30 °C..

" 2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo "



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

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMACHEMIE B.V.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SWENSWEG 5 2031 GA, HAARLEM.
PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA
149/61 BOULOGNE, PCIA. DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°:

2469

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

" 2010 – Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo "



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscripta en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 2469

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

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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 DNA polimerasa, clofarabina es miembro de la clase de agentes análogos de nucleósido anti-metabolito y anticancer.

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 fármaco se han evaluado en estudios con pacientes ≤ 21 años de edad en el momento del diagnóstico inicial (ver Farmacodinamia).

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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2480



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

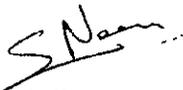
Efectos farmacodinámicos: los estudios *in vitro* han demostrado que la clofarabina inhibe el crecimiento celular y que es citotóxica para diversas líneas celulares rápidamente proliferativas, tanto hematológicas como de tumores sólidos. También ha mostrado ser activa frente a macrófagos y linfocitos 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.

Farmacocinética

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

| Farmacocinética en una población de pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de múltiples dosis de clofarabina en perfusión intravenosa | | |
|---|--|--|
| Parámetro | Estimaciones basadas en análisis no compartimentales (n = 14 / n = 14) | Estimaciones basadas en otros análisis |
| Distribución: | | |
| Volumen de distribución (estado estable) | 172 L/m ² | |
| Unión a proteínas plasmáticas | | 47,1% |
| Albúmina sérica | | 27,0% |
| Eliminación: | | |
| Vida media β de la clofarabina | 5,2 horas | |
| Vida media de la clofarabina trifosfato | | > 24 horas |
| Aclaramiento sistémico | 28,8 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 pesos. Sin embargo, la $C_{m\acute{a}x}$ es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños la $C_{m\acute{a}x}$ alcanzada al final de la perfusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 kg al que se le haya administrado la misma dosis de


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



clofarabina por m². Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de perfusión en los niños de peso < 20 kg (ver Posología y Modo de Administración).

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

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

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

Poblaciones especiales:

Adultos (> 21 y < 65 años de edad): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes adultos. No obstante, la farmacocinética de la clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la administración de una sola dosis de 40 mg/m² en perfusión intravenosa a lo largo de 1 hora fue comparable a la previamente descrita en este documento para los pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de 52 mg/m² de clofarabina en perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas durante 5 días consecutivos.

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

Pacientes con insuficiencia renal: no hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones de Empleo). Hasta la fecha, se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de la clofarabina en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido. No obstante, estos datos indican que es posible que la clofarabina se acumule en dichos pacientes (ver la siguiente figura y Posología y Modo de Administración y Advertencias y Precauciones de Empleo).


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

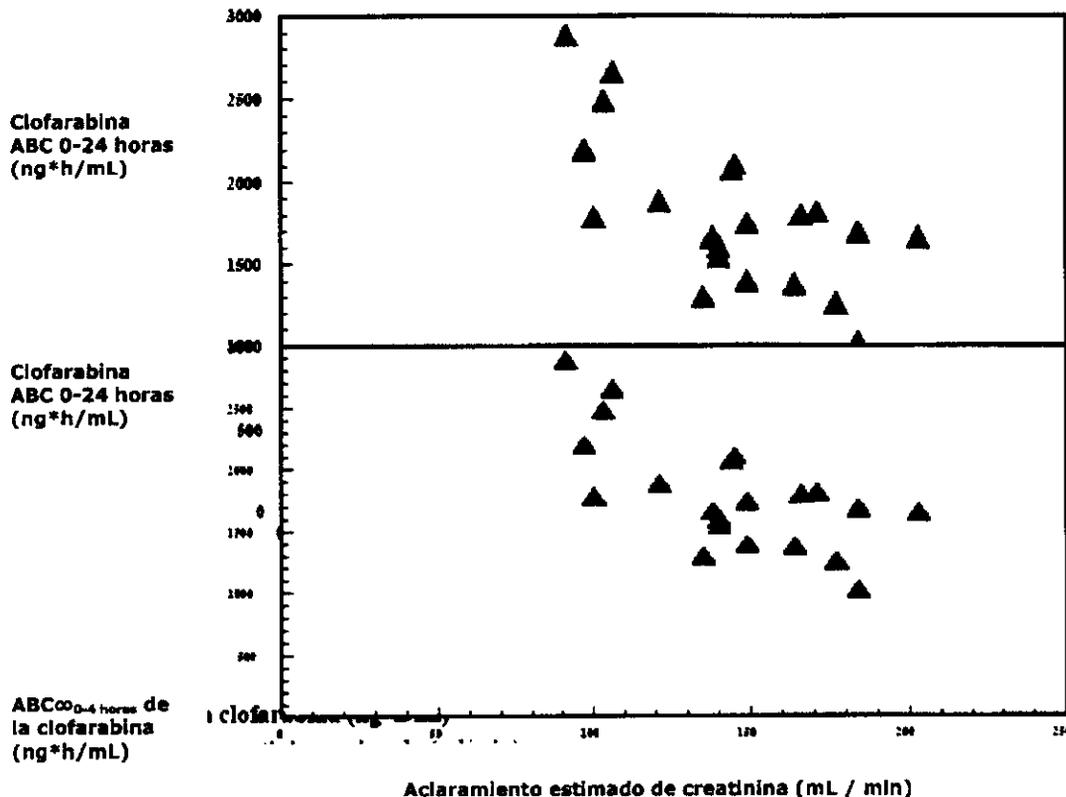

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

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



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

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.


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

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

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

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

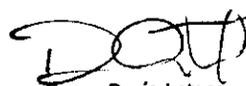
Se constataron efectos tóxicos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y perros. Entre estos efectos se encontraban una degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátides y una atrofia de las células intersticiales en ratas sometidas a niveles de exposición muy elevados (150 mg/m²/día), así como una degeneración celular deplepídimo 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



Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA



Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

246



Ciolar Prospecto insert Arg .doc version 1

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.

Eficacia y seguridad clínicas:

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

| | |
|--|---|
| RC = remisión completa | Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de blastos circulantes o de datos de enfermedad extramedular • Médula ósea M1 (blastos ≤ 5%) • Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas ≥ 100 x 10⁹/L y RAN ≥ 1,0 x 10⁹/L) |
| RCp = remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas | <ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que cumplan todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento plaquetario a niveles > 100 x 10⁹/L |
| RP = remisión parcial | Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Desaparición completa de los blastos circulantes • Médula ósea M2 (blastos ≥ 5% y ≤ 25%) y aparición de células progenitoras normales • Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp |
| Tasa de remisión global (RG) | <ul style="list-style-type: none"> • (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


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

LLA, 8 LMA) en los que la terapia estándar había fracasado o para los que no existía de otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m²/día, administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. A 13 de estos pacientes (9 LLA, 4 LMA) se les trató con la pauta de 52 mg/m²/día de clofarabina. De los 17 pacientes con LLA, 4 alcanzaron una remisión completa (24%; RC) y 1 una remisión parcial (6%; RP) en relación con dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratados con 70 mg/m²/día (2 pacientes con LLA; ver Sobredosificación).

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

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

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

Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



| Resultados de eficacia del estudio fundamental realizado con pacientes (edad ≤ 21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivada o refractaria tras al menos dos regímenes terapéuticos previos | | | | |
|--|--|---|---|--|
| Categoría de respuesta | Pacientes de la población por ITT* (n = 61) | Mediana de la duración de la remisión (semanas) (IC del 95%) | Mediana 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%) | 28,6 (9,7 a 58,6) | 37,0 (15,4 a 61,9) | 66,6 (53,7 a 89,4) |
| RC | 7 (12%) | 47,9 (6,1 a -) | 56,1 (13,7 a -) | 66,6 (66,6 a 89,4) |
| RCp | 5 (8%) | 28,6 (4,6 a 35,4) | 37,0 (9,1 a 39,4) | 53,7 (9,1 a -) |
| RP | 6 (10%) | 5,2 (2,3 a -) | 8,6 (6,3 a -) | 33,0 (18,1 a -) |
| RC + RCp + RP | 18 (30%) | 11,7 (6,1 a 47,9) | 20,4 (10,6 a 56,1) | 66,6 (42,0 a 89,4) |
| 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 último seguimiento se censuraron en dicho momento del tiempo para el análisis.

Seguridad clínica: ver Reacciones Adversas.

Incompatibilidades

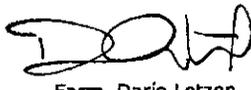
Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto los indicados para su dilución.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

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

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


 Sergio Navarro
 DNI Nº 17.366.655
 Apoderado Legal
 Genzyme de Arg. SA


 Farm. Dario Letzen
 M.P. 12.615
 Director Técnico
 Genzyme de Arg. SA



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es de 52 mg/m² de superficie corporal al día, administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. El área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura reales del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/L$) y de la función orgánica basal. Puede ser necesario disminuir la dosis un 25% en aquellos pacientes que presenten efectos tóxicos significativos (ver más adelante). En la actualidad, existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacientes con más de 3 ciclos terapéuticos (ver Advertencias y Precauciones de Empleo).

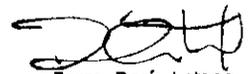
La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (ver Farmacodinamia). Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado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

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

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

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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



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

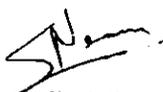
Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos: si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado / biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria.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

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.

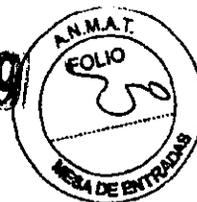
Acontecimientos no infecciosos: si un paciente sufre uno o más efectos tóxicos graves (toxicidad de grado 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad [CCT] del National Cancer Institute [NCI] de los EE.UU., con la excepción de náuseas y vómitos), el tratamiento se debe retrasar hasta que dichos efectos 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.


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico grave por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (ver excepciones más arriba) o un efecto tóxico que comporte riesgo para la vida o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (ver Advertencias y Precauciones de Empleo).

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

Precauciones especiales de eliminación

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

Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micras, para a continuación diluirlo en una solución para perfusión intravenosa con 9 mg/ml de cloruro sódico (al 0,9%) hasta obtener el volumen total necesario de acuerdo con los ejemplos proporcionados en la tabla que figura a continuación. No obstante, el volumen de dilución final puede variar en función del estado clínico del paciente y del criterio del médico. (Si no es posible utilizar un filtro para jeringa de 0,2 micras, el concentrado estéril se debe prefiltrar a través de un filtro de 5 micras, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración).

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

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

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

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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Dario Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

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.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la clofarabina o a alguno de los excipientes (ver sección 6.1).

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).

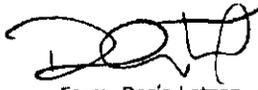
ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

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

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

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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

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

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

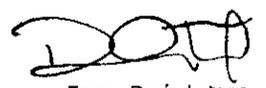
La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (ver Farmacodinamia). Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado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

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardíacas y a aquellos que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca (ver Interacción medicamentosas y otras formas de interacción y Reacciones Adversas).

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

No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica $> 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática (ver secciones Posología y Modo de Administración y Contraindicaciones). Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos (ver Interacción medicamentosas y otras formas de interacción y Reacciones Adversas).


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico grave (de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (con la excepción de náuseas y vómitos) o un efecto tóxico potencialmente mortal o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (ver Posología y Modo de Administración).

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

Cada 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.

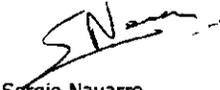
Interacción medicamentosas y otras formas de interacción

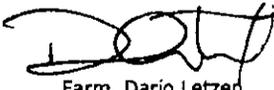
No se han realizado estudios formales de interacciones con clofarabina hasta la fecha. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente significativa de la clofarabina con otros medicamentos o pruebas de laboratorio.

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

La clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales, así como de aquellos que se eliminan mediante secreción tubular, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco (ver Advertencias y Precauciones de Empleo y Farmacocinética). Asimismo, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos (ver Advertencias y Precauciones de Empleo y Reacciones Adversas).

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca (ver Advertencias y Precauciones de Empleo y Reacciones Adversas).


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Dario Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo y lactancia

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

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

Las mujeres en edad de riesgo de embarazo y los varones sexualmente activos tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento. Se han observado efectos tóxicos relacionados con la dosis en los órganos reproductores masculinos de ratones, ratas y perros y en los órganos reproductores femeninos de ratones (ver Datos preclínicos sobre seguridad). Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, se debe conversar con los pacientes acerca de sus planes reproductivos cuando sea pertinente.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

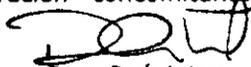
No se han realizado estudios con clofarabina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. No obstante, es preciso advertir a los pacientes de que pueden sufrir efectos adversos tales como mareo, sensación inminente de pérdida del conocimiento o desmayos durante el tratamiento e indicarles que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

REACCIONES ADVERSAS

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

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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

Clozar Prospecto insert Arg .doc version 1



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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469

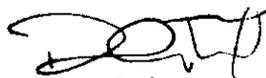


Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

| Acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con la clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia $\geq 1/100$ (es decir, en $>1/132$ pacientes) en los ensayos clínicos <i>(Muy frecuentes = $\geq 1/10$; frecuentes = $\geq 1/100$ a $< 1/10$)</i> | |
|--|--|
| Infecciones e infestaciones | <i>Frecuentes: shock séptico*, sepsis, bacterleemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, infección por un implante, candidiasis oral</i> |
| Neoplasias benignas y malignas (incluidos quistes y pólipos) | <i>Frecuentes: síndrome de lisis tumoral*</i> |
| Trastornos de la sangre y del sistema linfático | <i>Muy frecuentes: neutropenia febril</i> <i>Frecuentes: neutropenia</i> |
| Trastornos del sistema inmunológico | <i>Frecuentes: hipersensibilidad</i> |
| Trastornos del metabolismo y de la nutrición | <i>Frecuentes: deshidratación, anorexia, disminución del apetito, pérdida de peso</i> |
| Trastornos psiquiátricos | <i>Muy frecuentes: ansiedad</i> <i>Frecuentes: agitación, irritabilidad, inquietud</i> |
| Trastornos del sistema nervioso | <i>Muy frecuentes: cefalea</i> <i>Frecuentes: neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, mareo, temblor</i> |
| Trastornos del oído y del laberinto | <i>Frecuentes: pérdida de audición</i> |
| Trastornos cardíacos | <i>Frecuentes: derrame pericárdico*, taquicardia*</i> |
| Trastornos vasculares | <i>Muy frecuentes: crisis de rubor*</i> <i>Frecuentes: hipotensión*, hematomas</i> |
| Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos | <i>Frecuentes: síndrome de extravasación capilar*, taquipnea, epistaxis, disnea, tos</i> |
| Trastornos gastrointestinales | <i>Muy frecuentes: vómitos, diarrea, náuseas</i> <i>Frecuentes: hematemesis, hemorragias orales, dolor abdominal, dolor en la parte alta del abdomen, hemorragias gingivales, úlceras orales, proctalgia, estomatitis</i> |
| Trastornos hepatobiliares | <i>Frecuentes: ictericia, hiperbilirrubinemia*, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*</i> |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | <i>Muy frecuentes: dermatitis, prurito</i> <i>Frecuentes: dermatitis exfoliativa, petequias, contusión, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, exantema generalizado, eritema, exantema pruriginoso, alopecia, exantema maculopapular, trastorno cutáneo, exfoliación localizada, exantema eritematoso, hiperpigmentación cutánea, aumento de sudoración, sequedad de piel</i> |
| Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo | <i>Frecuentes: dolor en la pared torácica, dolor óseo, dolor de cuello y espalda, dolor en extremidades, mialgias, artralgias</i> |
| Trastornos renales y urinarios | <i>Frecuentes: hematuria*</i> |
| Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración | <i>Muy frecuentes: prelexia, inflamación mucosa, cansancio</i> <i>Frecuentes: fallo multiorgánico, dolor, escalofríos, edema, edema periférico, cambios en el estado mental, sensación de calor, sensación de encontrarse "raro"</i> |

* = ver más abajo


 Sergio Navarro
 DNI N° 17.366.655
 Apoderado Legal
 Genzyme de Arg. SA


 Farm. Darío Letzen
 M.P. 12.615
 Director Técnico
 Genzyme de Arg. SA

27469



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

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

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

Se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados como derrame pericárdico y pericarditis en el 8% (10/132) de los pacientes. Todos estos acontecimientos se evaluaron posteriormente como relacionados con la clofarabina: derrame pericárdico (9 acontecimientos, 1 de ellos considerado serio) y pericarditis (1 acontecimiento que no fue considerado serio). En la mayoría de los pacientes (8/10), el derrame pericárdico y la pericarditis fueron asintomáticos y de nula o escasa significación clínica en la evaluación ecocardiográfica. No obstante, el derrame pericárdico fue clínicamente significativo en 2 pacientes, en los que produjo un cierto grado de compromiso hemodinámico.

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


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1

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

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 (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones de Empleo). 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 (2 acontecimientos; los pacientes abandonaron la terapia [ver arriba]).

Además, 55/129 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de grado grave (de al menos grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) de las concentraciones de ALT, 38/102 una elevación de las concentraciones de AST y 19/131 una elevación de las concentraciones de bilirrubina. El aumento de la ALT y el aumento de la AST se comunicaron como acontecimientos adversos en 2 ocasiones cada uno y el aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina se comunicó como acontecimiento adverso en una sola ocasión; los 5 acontecimientos se consideraron graves y relacionados con la clofarabina. La mayoría de las elevaciones de la ALT y la AST tuvieron lugar durante la primera semana de administración de la clofarabina y fueron transitorias (habitualmente < 2 semanas de duración). Aunque menos frecuentes, las elevaciones de la bilirrubina parecieron ser más persistentes.

SOBREDOSIFICACIÓN

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.

Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA



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.

Condiciones especiales de conservación

Consérvese entre 15 - 30°C.

No congelar

Condiciones de conservación del medicamento diluido:

El concentrado estéril diluido es química y físicamente estable durante 3 días a 2-8°C y a temperatura ambiente. 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.

Periodo de validez

3 años

Contenido y composición del envase

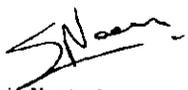
Vial de 20 ml de vidrio de tipo I con tapón de goma de bromobutilo, cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno y sellado externo de aluminio. Los viales contienen 20 ml de concentrado estéril y se suministran embalados en una caja. Cada caja contiene 1, 2, 4 ó 10 viales.

Venta bajo Receta Archivada

Manténgase fuera del alcance de los niños

Especialidad medicinal aprobada por el Ministerio de Salud y Ambiente, Certificado N° XXXXX

Elaborado por:


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

Clolar Prospecto insert Arg .doc version 1



Pharmachemie B.V (PCH)
Swensweg 5
Haarlem
Holanda

Para Bioenvision Limited, subsidiaria propiedad de Genzyme Corporation
Bassett House
5 Southwell Park Road
Camberley
GU15 3PU
Reino Unido

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.


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



PROYECTO DE CAJA – 1 VIAL

Clolar®

Clofarabina inyectable

1 mg/mL

Vial de 20 mL

Concentrado para solución para perfusión

Sólo para infusión intravenosa

Para uso en dosis única

Venta Bajo Receta Archivada

Conservar entre 15 y 30°C

Clolar®

Clofarabina

1mg/mL – 1 vial de 20 mL

Nº de código de producto-X

Código de barras

Nº de código de barras

Cada vial contiene

Clofarabina 20 mg

Cloruro sódico 180 mg

Agua para inyectables c.s.p. 20 mL

Ver prospecto para posología y modo de administración

Elaborado por

Pharmachemie B.V (PCH)

Swensweg 5

Haarlem

Holanda

Industria Holandesa

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N°

Lote:

Venc.:

genzyme

Importado y Distribuido por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de La Legua 161 (B1609JEB),

Buenos Aires, Argentina

Dir.Téc: Farm. Darío Letzen

Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

9274



PROYECTO DE CAJA – 4 VIALES

Clolar®

Clofarabina inyectable

1 mg/mL

Vial de 20 mL

Concentrado para solución para perfusión

Sólo para infusión intravenosa

Para uso en dosis única

Venta Bajo Receta Archivada

Conservar entre 15 y 30°C

Clolar®

Clofarabina

1mg/mL – 4 viales de 20 mL

Nº de código de producto-X

Código de barras

Nº de código de barras

Cada vial contiene

Clofarabina 20 mg

Cloruro sódico 180 mg

Agua para inyectables c.s.p. 20 mL

Ver prospecto para posología y modo de administración

Elaborado por

Pharmachemie B.V (PCH)

Swensweg 5

Haarlem

Holanda

Industria Holandesa

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado Nº

Lote:

Venc.:

genzyme

Importado y Distribuido por:

Genzyme de Argentina S.A.

Fondo de La Legua 161 (B1609JEB),

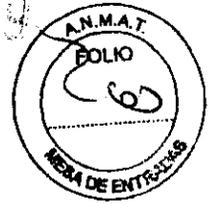
Buenos Aires, Argentina

Dir.Téc: Farm. Darío Letzen

Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



PROYECTO DE ETIQUETA - CLOLAR

Clolar Clofarabina inyectable 1 mg/mL

Vial de 20 mL
Concentrado para solución para perfusión

Sólo para infusión intravenosa

Para uso en dosis única

Ver prospecto para posología y modo de empleo
Conservar entre 15 y 30 °C.
No congelar

Venta Bajo Receta Archivada

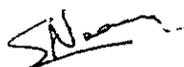
Industria Holandesa

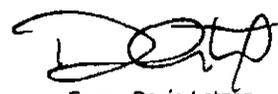
Esp.Med. aut. M.S. Cert.. N° XXXX

Importado y Distribuido por:
Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de La Legua 161 (B1609JEB),
Buenos Aires, Argentina
Dir.Téc: Farm. Darío Letzen

Lote N°
Venc.:

genzyme


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

2469



CLOLAR (CLOFARABINA)
PLAN ARGENTINO DE MANEJO DE RIESGOS (AR – RMP, por sus siglas en inglés)

La clofarabina recibió la aprobación de la Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés) en diciembre de 2004 para el tratamiento de pacientes pediátricos (de 1 a 21 años) con leucemia linfoblástica aguda (ALL, por sus siglas en inglés) refractaria o con recidiva después de dos regímenes previos. Asimismo, la clofarabina se comercializa en los Estados Unidos (EE. UU.) bajo el nombre comercial Clolar®. Luego se aprobó el uso de la clofarabina en la Unión Europea (UE) en mayo de 2006 para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (ALL) en pacientes pediátricos que han sufrido recidivas o que presentan una enfermedad refractaria luego de recibir dos regímenes previos y para la cual no existen otras opciones de tratamiento que proporcionen una respuesta duradera. Se ha evaluado la seguridad y eficacia en estudios de pacientes de ≤ 21 años en diagnósticos iniciales. La clofarabina se comercializa actualmente en Europa bajo el nombre comercial Evoltra®.


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navano Hufenbach
PRESIDENTE





Abreviaturas

| | |
|------------------|---|
| ALL | Leucemia linfoblástica aguda |
| ALT | Alanina aminotransferasa |
| AML | Leucemia mieloide/mielogenousa aguda |
| AST | Aspartato aminotransferasa |
| AUC (0-t) | Área debajo de la curva |
| CCDI | Información esencial de la empresa |
| CHO | Ovario de hámster chino |
| CLS | Síndrome de fuga capilar |
| C _{máx} | Concentración máxima del fármaco |
| CSR | Informe de estudio clínico |
| CTC | Criterios comunes de toxicidad |
| ECHO | Ecocardiografía |
| EE. UU. | Estados Unidos de Norteamérica |
| EEG | Electroencefalograma |
| FEVI | Fracción de eyección ventricular izquierda |
| FU | Seguimiento |
| HSCT | Trasplante de células madre hematopoyéticas |
| ISS | Resumen de seguridad integrado |
| IST | Estudio patrocinado por el Investigador |
| IV | Intravenoso |
| LVSD | Disfunción sistólica ventricular izquierda |
| MedDRA | Diccionario médico de actividades de regulación |
| MUGA | Escáner de ventriculografía isotópica |
| NET | Necrólisis epidérmica tóxica (≅Síndrome de Lyell) |
| SIRS | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica |
| SMD | Síndrome mielodisplásico |
| SPC | Resumen de las características del producto |
| SS | Estado estable |
| SSJ | Síndrome de Stevens Johnson |
| TC | Tomografía computada |
| TLS | Síndrome de lisis tumoral |
| UE | Unión Europea |
| VOD | Enfermedad veno-oclusiva |

2469



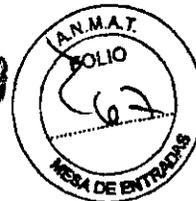
| DETALLES DEL PRODUCTO | |
|---|---|
| Nombre comercial del producto medicinal (INN, por sus siglas en inglés): | Clolar ® |
| Sustancias activas (INN o nombre común): | Clofarabina |
| Grupo fármaco-terapéutico (Código ATC): | Antineoplásico (L01BB06) |
| Nombre del solicitante o portador de la autorización de comercialización: | Genzyme Argentina S.A. |
| Fecha y país de la primera autorización otorgada en el mundo | 28 de diciembre de 2004, Estados Unidos |
| Fecha y país del primer lanzamiento en el mundo | 11 de enero de 2005, Estados Unidos |
| Fecha y país de la primera autorización en AEE | 29 de mayo de 2006, UE |
| Fecha y país del primer lanzamiento en AEE | 1 de junio de 2006, Reino Unido |

| | |
|--|---|
| Breve descripción del producto (tipo de producto químico, modo de acción, etc.) | La clofarabina es un agente antineoplásico, nucleósido purínico, antimetabolito. |
| Indicación | Tratamiento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (ALL) que han experimentado una recidiva o presentan una enfermedad refractaria después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y cuando no existe otra opción de tratamiento que podría generar una respuesta duradera. Se ha evaluado la seguridad y eficacia en estudios de pacientes de ≤ 21 años en diagnósticos iniciales. |
| Dosis | Para pacientes pediátricos con ALL refractaria o con recidivas, la dosis recomendada es de 52 mg/m^2 del área de superficie corporal, administrada mediante una infusión intravenosa durante 2 horas, diariamente por 5 días consecutivos. Los ciclos de tratamiento se deben repetir de 2 a 6 semanas (desde el día de inicio del ciclo anterior) luego de la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir $\text{ANC} \geq 0,75 \times 10^9/\text{l}$) y el retorno a la función orgánica basal. Se puede garantizar una reducción del 25% de la dosis en pacientes que presentan toxicidades relevantes. |
| Forma y capacidad farmacéutica | Concentrado para solución para infusión (1 mg/ml) |

Fecha de cierre de inclusión de datos (DLP, por sus siglas en inglés) para AR-RMP – 25 de agosto de 2009.


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

2469



PARTE I

1 ESPECIFICACIÓN DE SEGURIDAD

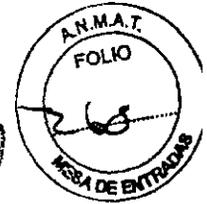
1.1 No clínico

1.1.1 Esquema de las preocupaciones de seguridad no clínicas que no fueron identificadas adecuadamente en los datos clínicos o cuya importancia se desconoce

| PREOCUPACIÓN DE SEGURIDAD (proveniente de estudios no clínicos) | RELEVANCIA PARA EL USO HUMANO |
|---|--|
| Toxicidad de desarrollo: aumento de la incidencia de malformaciones y variaciones (tejido blando grueso externo, osificación retardada y del esqueleto). | Se considera que estos hallazgos son relevantes para el uso humano, y están reflejados en los Datos de seguridad esenciales de la empresa (CCSI, por sus siglas en inglés, Anexo 7) y en la etiqueta regional (Anexo 2). Sobre la base del mecanismo de acción de farmacodinámica, se sugiere que la clofarabina causa malformaciones congénitas al ser administrada durante el embarazo. No se debe usar la clofarabina durante el embarazo a menos que la afección clínica de la paciente requiera el tratamiento con clofarabina. No hay datos clínicos apropiados que indiquen el uso de la clofarabina en pacientes embarazadas. (Ver Posibles riesgos) |
| Genotoxicidad: se observó actividad clastogénica en el ensayo de aberración cromosomal de células mamíferas <i>in vitro</i> (células CHO) en un sistema de prueba no activado y en el ensayo de micronúcleos de ratas <i>in vivo</i> . | Se considera que estos hallazgos son relevantes para el uso humano, y están reflejados en los Datos de seguridad esenciales de la empresa (CCSI, Anexo 7) y en la etiqueta regional (Anexo 2). Se recomienda que las pacientes de capacidad reproductiva y los pacientes sexualmente activos usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con clofarabina. (Ver Posibles riesgos) |
| Fertilidad femenina/masculina: los posibles efectos de la clofarabina en la fertilidad de pacientes femeninos y masculinos y el desarrollo posterior al nacimiento no han sido evaluados en estudios no clínicos. En estudios realizados con ratones, ratas y perros se han demostrado efectos adversos relacionados con la dosis en los órganos reproductores masculinos (degeneración y/o atrofia testicular y de los túbulos seminíferos) en dosis de aproximadamente 0,14 y 3 veces superiores a la dosis humana recomendada. En las ratas se observó atrofia o degeneración ovárica con dosis de aproximadamente 4 veces superiores a la dosis humana recomendada. | Los efectos de la clofarabina observados en estudios con animales son relevantes para la fertilidad de hombres y mujeres. (Ver Posibles riesgos) |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

2469



| | |
|---|--|
| <p>Efectos cardiovasculares: en estudios de toxicidad en ratas, con niveles de dosis aproximadamente 3 veces superior a la dosis humana recomendada (52 mg/m^2), se observó evidencia histológica de cardiotoxicidad caracterizada por la degeneración del miocardio, principalmente en el atrio izquierdo, ventrículo izquierdo en una banda subyacente a la superficie endocardial y en el septum intraventricular.</p> | <p>Ocasionalmente se observó una disfunción del ventrículo izquierdo después de la exposición a la clofarabina en humanos. Varios pacientes también experimentaron exposición a antraciclinas cardiotoxicas. (Ver Riesgos identificados)</p> |
| <p>Efectos renales: se informaron evidencias histológicas de glomerulonefropatía en ratas en un estudio de toxicidad multiciclo de 6 meses con niveles de dosis aproximadamente de 1,4 a 3 veces superior que la dosis recomendada para humanos. Las lesiones no fueron severas y no se prevé que tendrán un efecto marcado sobre la salud de los animales afectados. Este cambio no se asoció a los cambios de la función renal en la química en suero o en una importante pérdida de proteínas.</p> | <p>En los datos preclínicos se sugiere un posible efecto limitado sobre el riñón. (Ver Posibles riesgos)</p> |
| <p>Eliminación: la vía primaria de eliminación de la clofarabina se lleva a cabo a través de los riñones (~76% excretado sin cambios en la orina). La excreción urinaria de la clofarabina es compleja y suele implicar la filtración glomerular, y la secreción y reabsorción tubular. En estudios de inhibición con cimetidina realizados con ratas se ha observado que la secreción tubular de la clofarabina se lleva a cabo mediante el transportador de catión orgánico de Tipo 2 (OCT2, por sus siglas en inglés). No se han estudiado adecuadamente los posibles efectos farmacocinéticos asociados a la administración combinada de clofarabina con otros compuestos que usan el transportador OCT2 (por ejemplo, cimetidina).</p> | <p>En este RMP se considera como información faltante aquella sobre los efectos de las posibles interacciones entre fármacos en relación con la excreción de la clofarabina.</p> |
| <p>Efectos hepáticos: se observaron elevaciones persistentes de la alanina aminotransferasa (ALT) y de la aminotransferasa (AST) en ratones con dosis de aproximadamente 4 veces superiores ($225 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ durante 7 días) a la dosis recomendada en humanos. La clofarabina administrada en forma intravenosa durante 5 días consecutivos en estudios de ciclo único o de ciclos múltiples durante 6 meses en ratas y perros no se asoció a los aumentos en la ALT o AST sérica ni con los niveles de bilirrubina. Sin embargo, se observó un leve aumento en los niveles de ALT, AST y bilirrubina al administrar la clofarabina oralmente durante 21 días consecutivos en dosis de $180 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y dosis superiores en ratas, y $11,2 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ y dosis superiores en perros. Se observó una evidencia histológica de cambios hepáticos adversos en ratas ante la administración de dosis aproximadamente de 0,7 a 3 veces superiores a la dosis clínica. La degeneración de hepatocitos de célula única y la necrosis (una característica distintiva de la apoptosis celular), como así también la cariomegalia/citomegalia (interrupción de la replicación celular) fueron características histológicas predominantes. Es probable que los cambios histológicos se relacionen con la superposición de cambios degenerativos y regenerativos de hepatocitos a causa de los ciclos de tratamiento con clofarabina.</p> | <p>Los eventos informados con más frecuencia en los pacientes son la hiperbilirrubinemia y un aumento transitorio de las transaminasas. (Ver Riesgos identificados)</p> |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

2469



1.1.2 Necesidad de datos no clínicos si el producto se usará en poblaciones especiales

El producto está contraindicado para pacientes con insuficiencia hepática o renal severa y en pacientes lactantes. Los pacientes pediátricos han sido la población principal de estudios no clínicos y componen la población objetivo aprobada.

Clínico

1.2 Limitaciones a la base de datos de seguridad en humanos

1.2.1 Exposición

Exposición acumulativa a la clofarabina (en estudios clínicos y después de la comercialización). La base de datos de seguridad actual contiene datos de seguridad de exposición provenientes de estudios clínicos (patrocinados tanto por la empresa como por el Investigador) y de la exposición posterior a la comercialización. A partir del 28 de diciembre de 2008 (DLP del último Informe de actualización de seguridad periódico [PSUR, por sus siglas en inglés]), se calculó que, aproximadamente, 5000 pacientes recibieron el tratamiento con clofarabina desde la primera comercialización del producto en los Estados Unidos (EE. UU.), en enero de 2005 (ver Tabla 1).

Tabla 1: Exposición acumulativa a la clofarabina

| Periodo | | Antes del PSUR 1 | PSUR 1 | PSUR 2 | PSUR 3 | PSUR 4 | PSUR 5 | Total |
|----------------|--------------------------------|------------------------|----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|-----------------------------|
| | | 5 de enero - 6 de mayo | 6 de mayo - 6 de diciembre | 6 de diciembre - 7 de junio | 7 de junio - 7 de diciembre | 7 de diciembre - 8 de junio | 8 de junio - 8 de diciembre | 5 de enero - 8 de diciembre |
| | | 17 meses | 7 meses | 6 meses | 6 meses | 6 meses | 6 meses | 4 años |
| UE | comercial | 0 | 61 | 133 | 137 | 227 | 385 | 943 |
| | Estudios clínicos ^a | 71 | 52 | 73 | 78 | 88 | 105 | 467 |
| EE. UU./Canadá | comercial | 388 | 312 | 375 | 308 | 325 | 400 | 2108 |
| | Estudios clínicos ^a | 533 | 129 | 129 | 204 | 267 | 265 | 1527 |
| Total | | 992 | 554 | 710 | 727 | 907 | 1155 | 5045 |

^a Incluye pacientes en estudios patrocinados por el Investigador.

Estudios clínicos finalizados y actuales sobre la clofarabina

Estudios pediátricos: (la Tabla 2 brinda una breve descripción de los 6 estudios pediátricos) la empresa ha realizado estudios en relación con la afección registrada (ALL refractaria o con recidivas en pacientes pediátricos), pero también sobre la leucemia mieloide aguda (AML) refractaria o con recidivas en la población pediátrica. Se investigó el uso de la clofarabina como agente único, como así también la combinación de la clofarabina con otros agentes antineoplásicos.


denzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



2469

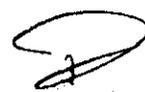


Se han realizado seis estudios en la población pediátrica: 4 estudios pediátricos finalizados en los que se usó la clofarabina como único agente y 2 estudios de combinación en curso. De los 2 estudios en curso, uno es CLO218, un estudio de fase I/II que investiga la dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) y la toxicidad que limita la dosis (DLT, por sus siglas en inglés) en ALL o AML refractaria o con recidivas de clofarabina en combinación con etopósido y ciclofosfamida. El otro estudio en curso (COG-AAML0523) es un estudio de fase I/II realizado por el grupo *Children's Oncology Group* (COG) que investiga la eficacia de la clofarabina en combinación con citarabina en ALL o AML refractaria o con recidivas.

Tabla 2: Estudios clínicos patrocinados por la empresa en relación con ALL o AML en pacientes pediátricos

| Identificador del estudio/Ubicación | Fase del estudio/Diagnóstico | Objetivo del estudio | Dosis del tratamiento | Pacientes | Estado del estudio |
|--|------------------------------|---|---|-----------------------|--------------------|
| Estudios pediátricos - Finalizados | | | | | |
| ID99-383a MDACC EE. UU. | Fase I ALL/AML | Para determinar la MTD de la clofarabina como agente único | Infusión diaria IV de 1-2 h 11,25 a 70 mg/m ² /día x 5 días | 25 (17 ALL; 8 AML) | Finalizado |
| CLO212a Genzyme EE. UU. | Fase II RR ALL | Para determinar la eficacia de la clofarabina como agente único | Infusión diaria IV de 2 h 52 mg/m ² /día x 5 días | 62 (61 tratados) | Finalizado |
| CLO222a Genzyme EE. UU. | Fase II RR AML | Para determinar la eficacia de la clofarabina como agente único | Infusión diaria IV de 2 h 52 mg/m ² /día x 5 días | 43 (42 tratados) | Finalizado |
| BIOV-111 (realizado por Bioenvision, Limited) UE | Fase II RR ALL | Para determinar la eficacia de la clofarabina como agente único | Infusión IV de 2 h 52 mg/m ² /día x 5 días | 74 (71 tratados) | Finalizado |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| Identificador del estudio/Ubicación | Fase del estudio/Diagnóstico | Objetivo del estudio | Dosis del tratamiento | Pacientes | Estado del estudio |
|--|---|--|--|--|--|
| Estudios pediátricos – En curso | | | | | |
| CLO218 00205 (CLO218) Genzyme EE. UU. | Fase I/II RR AML/ALL Fase II: sólo pacientes con ALL | Para determinar la MTD y DLT de la clofarabina en combinación con etopósido y ciclofosfamida | Clofarabina 20-40 mg/m ² /día 2 h Infusión IV diaria x 5 días; etopósido 75-100 mg/m ² /día 2 h Infusión IV diaria x 5 días; ciclofosfamida 340-440 mg/m ² /día infusión IV de 30-60 minutos diariamente x 5 días | Aproximadamente 58 planificados Fase I: 25 pacientes enrolados (20 ALL, 5 AML) Fase II: 13 pacientes enrolados al 31 de diciembre de 2008 | Fase I finalizado; Fase II En curso |
| COG- AAML0523 Children's Oncology Group (COG) EE. UU. | Fase I/II RR AML/ALL | Para determinar la eficacia de la combinación de clofarabina con citarabina | Infusión IV de 2 h de clofarabina 40-52 mg/m ² /día x 5 días Infusión de 2 h Ara-C 1 g/m ² /día x 5 días | 87 planificados 17 pacientes enrolados desde el 31 de diciembre de 2008 | Fase I En curso |

RR AML/ALL: leucemia mieloide aguda refractaria o con recidiva/leucemia linfoblástica aguda refractaria o con recidiva; MTD: dosis máxima tolerada; DLT: toxicidad limitante de la dosis; IV: intravenoso

* Estudio incluido en el Resumen de seguridad integrado (ISS)

Pacientes adultos: (la Tabla 3 brinda una breve descripción de los 9 estudios realizados en pacientes adultos) la empresa ha investigado la eficacia de la clofarabina en poblaciones de adultos y personas mayores con tumores sólidos, leucemia aguda (AML y ALL), leucemia crónica (CLL) y síndrome mielodisplásico (SMD). Se realizaron 9 estudios patrocinados por la empresa. Siete fueron los estudios completados. Actualmente existen dos estudios en curso: CLO243 es un estudio de etiqueta abierta con un solo grupo en pacientes adultos ≥ 60 años con AML y, por lo menos, un factor de pronóstico desfavorable; y CLO341 (CLASSIC I) es un estudio de Fase III doble ciego, controlado por placebo y con asignación aleatoria en pacientes ≥ 55 años con AML refractaria o con recidiva que compara la eficacia de la clofarabina junto con citarabina en comparación con la administración de citarabina solamente.



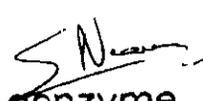
Tabla 3: Estudios patrocinados por la empresa en pacientes adultos con AML, ALL, tumores sólidos, SMD y CLL

| Identificador del estudio/Ubicación | Fase del estudio/Diagnóstico | Objetivo del estudio | Dosis del tratamiento | Cantidad de pacientes | Estado del estudio |
|--|--|---|---|--|--------------------|
| Estudios en adultos - Finalizados | | | | | |
| DM93-036 MDACC EE. UU. | Tumor sólido de fase I, linfoma, leucemia aguda y crónica, otra malignidad hematológica | Determinar la MTD de la clofarabina como agente único | Infusión IV diaria de 1 h durante 5 días. Los pacientes recibieron 2; 4; 7,5; 11,25; 15; 22,5; 30; 40 y 55 mg/m ² /día para determinar la MTD | 51 | Finalizado |
| CLO151 Genzyme EE. UU. | Tumores sólidos avanzados de fase I | Determinar la MTD y DLT de la clofarabina como agente único | Infusión IV durante, por lo menos, 2 horas durante 3 semanas (Días 1, 8 y 15) seguida de 1 semana de reposo. Los pacientes recibieron 4; 6; 10; 14; 18; 22; 27,5; 34; 42,5; 53; 66; 82,5; 103; 129 y 148 mg/m ² /semana | 78 enrolados (75 tratados) | Finalizado |
| CLO141 MDACC EE. UU. | AML o ALL de Fase I/II con primera recidiva o primer rescate de AML o ALL principalmente refractaria; SMD de alto riesgo; o con CML en fase blástica como terapia de primera línea o en primer rescate | Determinar la MTD y DLT de la clofarabina en combinación con citarabina (Ara-C) | Fase I: infusión IV de clofarabina de 15 mg/m ² /día con posterior aumento de la dosis a 22,5 mg/m ² /día, luego 30 mg/m ² /día, y luego otro aumento del 25% hasta que fue identificada la MTD Fase II: se eligió la dosis de 40 mg/m ² /día. Para las Fases I y II, se fijó la inducción ara-C de la dosis en 1 g/m ² /día. | 32 | Finalizado |
| DM99-225 MDACC EE. UU. | Fase II, CLL Refractario a terapia con Fludarabina y agentes de alquilación | Calcular la eficacia de la clofarabina como agente único | Infusión IV de 4 mg/kg durante 60 minutos los días 1-5 cada 4 semanas | 12 planificados; 11 enrolados antes de la finalización por falta de eficacia | Finalizado |
| ID00-038 MDACC EE. UU. | Fase II RR AML/ALL SMD/CML | Determinar la actividad y toxicidad de la clofarabina como agente único | 40 mg/m ² IV durante 1 hora diariamente x 5 días | 64 enrolados (62 tratados) | Finalizado |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

| Identificador del estudio/Ubicación | Fase del estudio/Diagnóstico | Objetivo del estudio | Dosis del tratamiento | Cantidad de pacientes | Estado del estudio |
|--|---|---|---|----------------------------|--------------------|
| Estudios en adultos - Finalizados | | | | | |
| CLO221 Genzyme EE. UU. | Fase II, RR AML | Demostrar la tasa de respuesta completa $\geq 40\%$ de la clofarabina como agente único | Inducción: infusión IV de clofarabina de 40 mg/m ² /día durante 1 hora por 5 días hasta 2 ciclos. Fase de consolidación: infusión IV de clofarabina de 30 mg/m ² /día durante 1 hora por 5 días; repetición de ciclos cada 28 días | 41 (40 tratados) | Finalizado |
| BIOVI21 | AML sin tratar de Fase II; pacientes mayores con AML para quienes la quimioterapia intensiva no se considera adecuada | Determinar la tasa de respuesta total (OR, por sus siglas en inglés) | Infusión IV de 30 mg/m ² /día durante 1 hora por 5 días. En la Enmienda 3 al Protocolo, la dosis del segundo ciclo y ciclos posteriores se redujo a 20 mg/m ² diariamente. | 69 enrolados (66 tratados) | Finalizado |

| Identificador del estudio/Ubicación | Fase del estudio/Diagnóstico | Objetivo del estudio | Dosis del tratamiento | Cantidad de pacientes | Estado del estudio |
|---------------------------------------|---|---|--|---|----------------------|
| Estudios en adultos - En curso | | | | | |
| CLO243006 06 (CLO243) Genzyme EE. UU. | Fase II Pacientes adultos sin tratamiento previo ≥ 60 años con AML para quienes no se considera que la quimioterapia de inducción estándar es adecuada. | Evaluar la tasa de recidiva total (ORR, por sus siglas en inglés) de la clofarabina como agente único | Inducción: infusión IV de 30 mg/m ² /día de clofarabina durante 5 días Ciclos siguientes: infusión IV de 20 mg/m ² /día de clofarabina durante 5 días | 116 (112 analizados) | Seguimiento en curso |
| CLO341004 05 (CLO341) Genzyme EE. UU. | Estudio de Fase III, doble ciego, controlado por placebo, de asignación aleatoria en pacientes adultos ≥ 55 con RR AML | Evaluar la eficacia de la clofarabina en combinación con citarabina comparado con la administración de citarabina únicamente. | Inducción y reinducción: los pacientes recibirán placebo administrado como una infusión IV de 1 hora o clofarabina como infusión IV de 40 mg/m ² durante 1 hora seguida 3 horas después (a partir del fin de la infusión) de una infusión IV de 1 g/m ² de citarabina administrada durante 2 horas por 5 días. | 376 planificados, 190 pacientes asignados en forma aleatoria al 31 de diciembre de 2008 | En curso |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



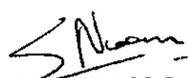
La Tabla 5 muestra las distribuciones por edad y sexo de todas las poblaciones evaluadas en estudios clínicos patrocinados por la empresa.

Tabla 5: Distribución por edad y sexo de los estudios clínicos patrocinados por la empresa

| Identificador del estudio | Masculino (n) | Femenino (n) | Mediana de edad (años) | Rango de edad (años) |
|---|----------------------------|--------------|--------------------------------|----------------------|
| <i>ALL o AML pediátrico</i> | | | | |
| ID99-383 | 15 | 10 | 12 | 1-19 |
| CLO212 | 37 | 24 | 12 | 1-20 |
| CLO218 | 15 | 10 | 9 | 2-21 |
| CLO222 | 27 | 15 | 12 | 2-22 |
| BIOV-111 | 45 | 26 | 10,4 (promedio) | 0-22 |
| COG-AAML0523 | Todavía no está disponible | | | |
| <i>AML, tumores sólidos, SMD y CLL en adultos</i> | | | | |
| DM93-036 | 22 | 29 | 48 | 19-78 |
| CLO151 | 43 | 32 | 64 | 24-79 |
| CLO141 | 19 | 13 | 59 | 18-84 |
| DM99-225 | 7 | 4 | Ver la nota al pie de página a | |
| ID00-038 | 36 | 28 | 57 | 22-73 |
| CLO221 | 22 | 18 | 63 | 19-78 |
| CLO243 | 52 | 60 | 71 | 60-88 |
| CLO341 | 175 | 81 | 67 | 55-86 |
| BIOV121 | 33 | 33 | 71 | 64-81 |

a El estudio realizado por ILEX finalizó en diciembre de 2002; sólo se brindó información sobre SAE.

Desde 2003, en los Estados Unidos y en la Unión Europea se encuentra en vigencia un programa de Estudios patrocinados por el Investigador (IST). Desde ese momento, se enrolaron en este tipo de estudios 1332 pacientes. Si bien la mayoría de los pacientes son adultos (1280), participaron 55 pacientes pediátricos. Estos estudios cubrieron varias afecciones: AML, SMD, trasplantes, ALL, linfoma y CLL. Desde el 1 de abril de 2009, hubo un total de 100 IST, incluidos los estudios activos, estudios finalizados y estudios en curso. Actualmente, se están desarrollando y/o llevando a cabo 85 estudios patrocinados por el Investigador en relación con varias afecciones, entre los que se incluyen 37 para casos de AML, 10 sobre SMD, 20 sobre trasplante de MO/CM, 13 sobre ALL, 4 sobre linfoma y 1 sobre histiocitosis de células de Langerhans (LCH, por sus siglas en inglés).


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



1.3 Poblaciones no estudiadas en la fase previa a la autorización

Comorbilidad hepática

No se ha estudiado la clofarabina en pacientes con insuficiencia hepática. En estudios patrocinados por la empresa, los pacientes debían presentar una función hepática adecuada (bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ límite superior de lo normal [ULN, por sus siglas en inglés], y AST y ALT $\leq 2,5 \times$ ULN).

Comorbilidad renal

No existe una gran cantidad de datos acerca del uso de la clofarabina en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la clofarabina en pacientes con insuficiencia renal. Como parte de la Obligación clínica específica (SOB 12, por sus siglas en inglés) se realizaron análisis de farmacocinética en dos poblaciones (ver la Sección 1.4).

Comorbilidad cardíaca

No se ha estudiado la clofarabina en pacientes con insuficiencia cardíaca. En los estudios patrocinados por la empresa que se realizaron, los pacientes debían presentar una función cardíaca adecuada FEVI $\geq 40\%$ en el escáner de ventriculografía isotópica [MUGA] o una angiografía por radionucleidos similar; o un acortamiento fraccional del ventrículo izquierdo $\geq 22\%$ en la ecocardiografía; o FEVI $\geq 40\%$ en la ecocardiografía. Su uso en pacientes con insuficiencia cardíaca debe implementarse con mucho cuidado.

Edad

Aunque la clofarabina está registrada únicamente para el tratamiento de pacientes pediátricos (hasta 21 años) con ALL, se incluyeron adultos y personas mayores con AML en estudios especialmente diseñados para grupos de personas adultas. Estos estudios se muestran en la Sección 1.1.2.

No se han incluido en los estudios pacientes de 21 a 55 años con ALL y se puede considerar que no existe información sobre la experiencia con este grupo de pacientes.

Embarazo y lactancia

En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. No hay datos sobre el uso de la clofarabina en mujeres embarazadas. Se recomienda que las mujeres con capacidad reproductiva y los hombres sexualmente activos usen métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento.

No se conoce si la clofarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna.

No se ha estudiado la excreción de clofarabina en la leche materna de los animales.

Se observaron toxicidades relacionadas con la dosis en los órganos reproductivos masculinos de ratones, ratas y perros, y se observaron toxicidades en los órganos reproductivos femeninos de los ratones. Como no se conocen los efectos del tratamiento con clofarabina en la fertilidad de los seres humanos, las cuestiones relativas a la planificación reproductiva deben analizarse con los pacientes, según corresponda.

Polimorfismo racial y genético

Aparentemente, la raza de los pacientes no influyó sobre la farmacocinética de la clofarabina. No se ha realizado un análisis separado que relacione los resultados clínicos con la raza o el origen étnico de los pacientes. No existen datos acerca de subpoblaciones que presenten polimorfismos genéticos.



1.4 Experiencia posterior a la autorización

1.4.1. Datos proyectados de uso posterior a la autorización

La leucemia linfoblástica aguda (ALL) es la malignidad diagnosticada con mayor frecuencia en niños, que representa casi un tercio de los tipos de cáncer en niños. ALL representa el 12% de todos los casos de leucemia, con una incidencia mundial proyectada de 10-47,5 por millón de personas. La incidencia pico se presenta en niños de entre 2 y 5 años. Actualmente, la tasa de cura total para niños con leucemia linfoblástica aguda es del 80% aproximadamente. Por ello, son muy aislados los casos de pacientes pediátricos con ALL que presentan una enfermedad refractaria o una recidiva después de, como mínimo, 2 tratamientos previos. A nivel mundial, la incidencia suele ser de 6 casos nuevos cada millón de niños por año.

1.4.2. Datos actuales de uso posterior a la autorización

Estos datos se incluyen en la Tabla 1 de la Sección 1.2.1. Los cálculos de la exposición de los fármacos comercializados se realizaron sobre la base de los datos obtenidos de la investigación de mercado. Estos se basan en la experiencia con datos de fármacos usados para el tratamiento de ALL y AML y, por ello, las cifras de uso de la clofarabina en pacientes adultos (que aún no se comercializa) son aproximadas y no representan el uso real en esta población.

1.4.3. Medidas reglamentarias tomadas

Comorbilidad renal:

No existe una gran cantidad de datos acerca del uso de la clofarabina en pacientes con insuficiencia renal. No se ha estudiado formalmente la farmacocinética de la clofarabina en pacientes con insuficiencia renal. Como parte de la Obligación clínica específica (SOB 12) se realizaron análisis de farmacocinética en dos poblaciones:

1. *Análisis de farmacocinética de la concentración de clofarabina en poblaciones de adultos y niños*

El análisis combina datos de 3 estudios en pacientes pediátricos con malignidades hematológicas (ID99-383; CLO-212; CLO-222) y 2 estudios en adultos con tumores sólidos (CLO-151; CLO-152) que incluyen 144 pacientes (91 adultos y 53 pediátricos). Se determinó que el mejor modelo para describir la farmacocinética de la clofarabina era un modelo de 2 compartimentos con cinética lineal de eliminación y absorción de primer orden después de la administración oral. Las covariantes más importantes que afectaron la farmacocinética de la clofarabina fueron la edad, el peso y el clearance aproximado de creatinina. Entre los adultos y los niños se observó una diferencia en la farmacocinética de la clofarabina. A causa de esta diferencia, los adultos tienen una mayor exposición que los niños en relación con una dosis determinada. No se comprende acabadamente el mecanismo exacto de esta diferencia. No se observaron diferencias en la farmacocinética entre los sexos, razas o tipos de enfermedades. En las simulaciones se observó que la exposición a la clofarabina aumenta ante una reducción de la función renal en todas las edades. Asimismo, se puede observar un grado equivalente de insuficiencia renal tanto en pacientes pediátricos como adultos.


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



2469



2. Análisis de farmacocinética de la clofarabina en una población de pacientes adultos con tumores sólidos, estudio CLO-151

El estudio CLO-151 fue un estudio de Fase I, abierto, de un solo grupo con aumento gradual de la dosis de clofarabina administrada a pacientes adultos con tumores sólidos avanzados que no respondieron bien a la terapia estándar o para quienes no existe una terapia estándar. Se obtuvieron datos de farmacocinética de 68 pacientes con dosis que oscilan entre 4 y 148 mg/m² administradas durante, por lo menos, 30 minutos. De los 68 pacientes, 6 presentaron insuficiencia renal moderada (30 a 50 ml/min), 31 presentaron insuficiencia renal leve (50 a 80 ml/min) y 31 pacientes tuvieron una función renal normal (> 80 ml/min). La farmacocinética de la clofarabina fue descrita por un modelo de 3 compartimentos con eliminación lineal y transferencia intercompartimental. La clofarabina fue proporcional a la dosis en los rangos de dosis estudiados (4-148 mg/m²) y presentó una cinética que no dependió del tiempo. Las covariantes más influyentes fueron el clearance de creatinina y albúmina; ambas afectaron considerablemente el clearance. Tal como se demostró en los análisis, los pacientes con insuficiencia renal leve que presentaron concentraciones normales o reducidas de albúmina sérica no tuvieron un cambio significativo en C_{máx}, estado estable o estado estable de AUC (0-τ), en comparación con los pacientes con función renal normal y concentraciones normales de albúmina sérica. Sin embargo, los pacientes con insuficiencia renal moderada presentaron cambios en C_{máx}, estado estable o estado estable de AUC (0-τ) superiores al 20% en comparación con los pacientes de referencia.

Sobre la base de estos datos, no se garantizó un ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina de 50-80 ml/min). Sin perjuicio de ello, para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30-50 ml/min), estos análisis respaldan un ajuste de la dosis de, por lo menos, un 25% menos para todas las dosis recomendadas. Dado que no hay datos disponibles de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), el uso de clofarabina en esta población de pacientes continúa siendo contraindicado. No se ha tomado otra medida reglamentaria en relación con la seguridad de la clofarabina más que los cambios realizados a los cambios de Patrocinadores del SPC, tal como se indica en este documento.

genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hulenbach
PRESIDENTE

2469



1.5 Eventos adversos (EA)/Reacciones adversas (RA)

1.5.1 Detalles sobre riesgos importantes posibles e identificados

| Riesgos importantes identificados |
|--|
| Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión) |
| Hepatotoxicidad |
| Enfermedad veno-oclusiva (VOD) |
| Cardiotoxicidad |
| Síndrome de lisis tumoral (SLT) |
| Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y síndrome de fuga capilar (CLS) |
| Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ) |
| Pancreatitis |
| Erupción |
| Riesgos importantes posibles |
| Nefropatía tóxica |
| Colitis neutropénica |
| Teratogenicidad |
| Infertilidad |


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE





| | |
|--|---|
| Riesgo identificado | Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión) |
| Gravedad/resultados | En la población ISS de pacientes pediátricos, las reacciones adversas severas relacionadas con el fármaco informadas más frecuentemente ocurrieron en la clase de órganos del sistema (SOC) de MedDRA conocida como Trastornos del sistema linfático y sanguíneo (59,1% en total). La neutropenia febril y la neutropenia fueron los 2 eventos adversos serios relacionados más comunes que se observaron en la población ISS pediátrica. Una infección favoreció el fallecimiento de 10 pacientes pediátricos. Entre las infecciones de Grado 5 (fatal) se incluyeron sepsis, shock séptico, shock de temperatura, sepsis de <i>Stenotrophomonas</i> y neumonía. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | De los 40 eventos de neutropenia febril relacionada con el fármaco, un 92,5% (37/40) fue de Grado 3 y un 2,5% (1/40) fue de Grado 4 (el resto fue < Grado 3). De los 10 eventos de neutropenia relacionados con el fármaco, el 30% (3/10) fue de Grado 3 y el 70% (7/10) fue de Grado 4. No se observaron eventos fatales (Grado 5) de neutropenia o neutropenia febril. Las infecciones contribuyeron al fallecimiento del 9% (10/112) de los pacientes pediátricos de la población ISS. |
| Frecuencia con el IC del 95% | En la población ISS de pacientes pediátricos, los EA hematológicos que ocurrieron en $\geq 5\%$ de los pacientes pediátricos incluyen neutropenia febril (34,8%) y neutropenia (8,7%). Entre los informes espontáneos posteriores a la comercialización, la neutropenia febril y la neutropenia fueron los EAS más informados (2,9% [11/379] y 2,6% [10/379] informes de casos, respectivamente). |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Se anticipa la mielosupresión en los pacientes con ALL que reciben quimioterapia citotóxica. También puede ocurrir una insuficiencia de la médula ósea como parte de los antecedentes naturales de la enfermedad en ausencia del tratamiento. |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | No se ha identificado ninguno |
| Posibles mecanismos | Extensión de la acción terapéutica, que no es selectiva de las células malignas, pero que afecta rápidamente a todas las células de la médula ósea que se dividen rápidamente. |
| Posibilidad de ser evitado | No |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) y vigilancia posterior a la comercialización |
| Medidas reglamentarias tomadas | Inclusión en la información del producto, incluye SPC, Sección 4.8; no se tomó otra medida reglamentaria. |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| Riesgo identificado | Hepatotoxicidad |
|--|--|
| Gravedad/resultados | En la población pediátrica de ISS, 3 pacientes experimentaron EA hepáticos relacionados con el fármaco del estudio. Esto causó la muerte de 2 pacientes y 1 paciente debió interrumpir su participación en el estudio. En el estudio CLO-218 (un estudio pediátrico en curso realizado en pacientes con ALL y AML para determinar la MTD y DLT de clofarabina en combinación con etopósido y ciclofosfamida) se detuvo el enrolamiento después de la incorporación de 8 pacientes en la porción de Fase II del estudio a causa de eventos de hepatotoxicidad serios observados en 4 pacientes. Se enmendó el protocolo para excluir a los pacientes con HSCT previo y para solicitar un nivel normal de bilirrubina sérica conjugada antes de la entrada al estudio. Asimismo, se enmendaron los criterios de ingreso para excluir a los pacientes con Hepatitis B, Hepatitis C o cirrosis activas conocidas. Se está realizando el enrolamiento de pacientes en el estudio. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | En la población pediátrica de ISS, las toxicidades hepatobiliares incluyeron elevaciones de AST y ALT de Grado 3 ó 4. También ocurrieron eventos de hiperbilirrubinemia de Grado 3 ó 4 en varios estudios. |
| Frecuencia con el IC del 95% | En la población pediátrica de ISS, un total de 25,2% de todos los pacientes experimentaron, por lo menos, un evento adverso en el SOC de Trastornos hepatobiliares. Los EA hepatobiliares más frecuentes fueron ictericia (7,8%) y hepatomegalia (13%). Otros EA hepatobiliares informados en más de 1 paciente fueron: colestiasis (4,3%), colestasis (2,6%), aumento del tamaño de la vesícula biliar (1,7%), hepatoesplenomegalia (2,6%), hiperbilirrubinemia (1,7%), colecistitis aguda (1,7%) e insuficiencia hepática (1,7%). |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | No se conoce la experiencia de antecedentes de trastornos hepáticos en esta población de pacientes. |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Aunque no se ha establecido definitivamente, los pacientes con enfermedad hepática preexistente, incluida la Hepatitis B y C activa, cirrosis u otra enfermedad hepática manifiesta en la bilirrubina sérica superior a 1,5 pueden tener un mayor riesgo de sufrir reacciones al ser tratados con clofarabina. Los pacientes con HSCT previo también pueden tener un riesgo mayor de anomalías hepáticas después del tratamiento con regímenes que contienen clofarabina. |
| Posibles mecanismos | Desconocido |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido. Por ello, se debe usar la clofarabina con mucha precaución en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada, hepatitis viral activa, cirrosis o HSCT previo. De ser posible, se debe evitar el uso de medicamentos concomitantes asociados con alguna toxicidad hepática. La clofarabina está contraindicada para pacientes con insuficiencia hepática severa. |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) y estudios clínicos pediátricos en curso |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |



genzyme

 DE ARGENTINA S.A.

 Sergio F. Navarro Hulenbach

 PRESIDENTE

2469



| | |
|--|---|
| Riesgo identificado | Enfermedad veno-oclusiva hepática |
| Gravedad/resultados | En la población pediátrica de ISS, se informó un evento adverso serio de VOD. En otros estudios clínicos de Genzyme y en informes espontáneos, se informaron casos de VOD en pacientes con HSCT previo y que recibieron regímenes condicionantes, entre los que se incluyen busulfán, melfalán y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | El único caso de VOD en la población pediátrica de ISS fue de Grado 3. |
| Frecuencia con el IC del 95% | < 1:1000 (5 informes asociados en aproximadamente 5000 pacientes) |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | En la mayoría de los casos de VOD hepática se ha seguido un tratamiento de radioterapia y quimioterapia de dosis alta, usado en la preparación para el trasplante de células madre. En este contexto clínico, la incidencia alcanza un 20% (Floyd, 2006, <i>Seminars in Oncology</i>). |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | La exposición a la combinación de regímenes condicionantes de HSCT de clofarabina con ciclofosfamida y etopósido |
| Posibles mecanismos | Genzyme convocó a un panel de especialistas hepáticos para revisar todos los casos de VOD en la base de datos de seguridad de clofarabina y para que brinden una opinión acerca de la incidencia y el riesgo de VOD asociado a la clofarabina. Los revisores independientes concluyeron que no existieron evidencias de que la clofarabina fuera directamente hepatotóxica. Aún las lesiones del endotelio hepático son posibles. |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido. Los pacientes que previamente recibieron un trasplante de células madre hematopoyéticas pueden tener un mayor riesgo de hepatotoxicidad, lo cual sugiere una VOD después del tratamiento con clofarabina al ser usada junto con etopósido y ciclofosfamida. |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Estudios clínicos y base de datos de seguridad posterior a la comercialización |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |

genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE

2469



| Riesgo identificado | Cardiotoxicidad |
|--|---|
| Gravedad/resultados | En la población pediátrica de ISS, el 49,6% (57/115) de los pacientes sufrieron, por lo menos, un evento adverso cardiovascular. Se consideró que 11 eventos observados en 115 pacientes estuvieron relacionados con la clofarabina; ninguno de estos eventos fue serio. Se observaron 9 eventos de efusión pericárdica o pericarditis; 1 de los eventos fue evaluado como un evento serio relacionado con la clofarabina. La efusión pericárdica fue clasificada como clínicamente significativa en 2 pacientes con algún compromiso hemodinámico asociado. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | En la población pediátrica de ISS, el 49,6% (57/115) de los pacientes sufrieron, por lo menos, un evento adverso cardiovascular (sin perjuicio de cuál fue su causa). De estos eventos, 7 fueron de Grado 3, uno fue de Grado 4 y 2 fueron de Grado 5 (fatales). Los eventos adversos fatales observados fueron los siguientes: 1 paciente con insuficiencia renal y 1 paciente con paro cardíaco; el Investigador consideró que ninguno de los eventos estuvo relacionado con la clofarabina. Se informaron como eventos adversos efusión pericárdica y pericarditis en el 9% de los pacientes (10/115). Tres de estos eventos fueron, posteriormente, evaluados como relacionados con la clofarabina: efusión pericárdica (2 eventos; 1 de los cuales fue serio) y pericarditis (1 evento; no clasificado como serio). En la mayoría de los pacientes (8/10), los casos de efusión pericárdica y la pericarditis fueron considerados como asintomáticos y con una importancia de leve a sin importancia clínica según la evaluación ecocardiográfica. Sin embargo, la efusión pericárdica fue clasificada como clínicamente significativa en 2 pacientes con algún compromiso hemodinámico asociado. |
| Frecuencia con el IC del 95% | En la población pediátrica de ISS, el 49,6% de los pacientes sufrieron, por lo menos, un evento adverso cardíaco. Se consideró que 11 eventos adversos observados en 115 pacientes (9,6%) estuvieron relacionados con la clofarabina. El trastorno cardíaco informado con mayor frecuencia fue la taquicardia (35%); se consideró que el 6,1% (7/115) de los casos de taquicardia observados en los pacientes tenía relación con la clofarabina. La mayoría de los eventos adversos cardíacos fueron informados en los dos primeros ciclos. |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Los factores de riesgo que influyen sobre la posibilidad de desarrollo de cardiomiopatía son (Hinkle, 2003, <i>European Pharmacother</i>): - insuficiencia cardíaca preexistente o concomitante - uso concomitante de fármacos cardiotoxicos - edad temprana - sexo femenino - raza afroamericana - trisomía 21 (sin malformaciones cardiovasculares congénitas) |
| Posibles mecanismos | Los estudios en animales y los efectos transitorios sugieren una lesión mitocondrial. Genzyme consultó a una junta de cardiólogos pediátricos matriculados, quienes revisaron los informes ECHO y los documentos de origen clínico de la población pediátrica de ISS para evaluar el efecto de la clofarabina sobre la función cardíaca de estos pacientes. Los cardiólogos concluyeron que, a pesar de que la cardiotoxicidad directa de la clofarabina no se puede descartar totalmente, la mayoría de los pacientes que presentaron una insuficiencia sistólica del ventrículo izquierdo (LVSD) de leve a moderada también presentaron otros factores que pudieron causar la LVSD. |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido. Por ello, los pacientes con enfermedades cardíacas y los pacientes que toman medicamentos que, según se sabe, afectan la presión sanguínea o la función cardíaca deben recibir un adecuado monitoreo durante el tratamiento con clofarabina. |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



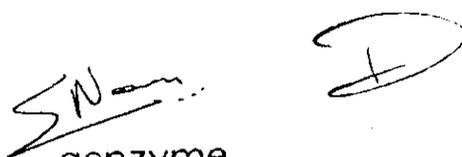
| Riesgo identificado | Síndrome de lisis tumoral (SLT) |
|--|--|
| Gravedad/resultados | <p>En la población pediátrica, se informaron 7 eventos de SLT. El Investigador consideró que 6 de estos eventos estuvieron relacionados con el tratamiento con clofarabina (3 fueron serios y estuvieron relacionados). En la mayoría de estos pacientes, el síndrome de lisis tumoral se inició el primer día en que se administró la clofarabina y se resolvió de 4 a 7 días.</p> <p>Un paciente con SLT también experimentó hipotensión, dificultad respiratoria e insuficiencia multiorgánica durante el estudio y falleció al Día 27 a causa de un shock séptico.</p> |
| Severidad y naturaleza del riesgo | Grado 3 |
| Frecuencia con el IC del 95% | En la población pediátrica, se informaron 7 (6%; 7/115) eventos de SLT. En la mayoría de estos pacientes, el síndrome de lisis tumoral se inició el primer día en que se administró la clofarabina y se resolvió de 4 a 7 días. |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Desconocido |
| Posibles mecanismos | La destrucción rápida de una gran cantidad de células leucémicas periféricas con una posterior liberación de productos de descomposición podría causar hiperuricemia e insuficiencia renal aguda a causa de la nefropatía del ácido úrico. |
| Posibilidad de ser evitado | Proporcionar fluidos IV continuamente durante los cinco días de la administración de clofarabina. Administración de alopurinol. |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |



genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufschuh
PRE:



| | |
|--|--|
| Riesgo identificado | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y síndrome de fuga capilar (CLS) |
| Gravedad/resultados | En la población pediátrica de ISS, se informaron 2 eventos adversos serios de SIRS. Un paciente experimentó un evento de SIRS de Grado 3 que se resolvió; el otro paciente con SIRS falleció de una hemorragia cerebral fatal. Se informaron tres eventos adversos serios relacionados con el fármaco; los 3 pacientes fallecieron. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | Grado 3 y 4 |
| Frecuencia con el IC del 95% | En la población pediátrica de ISS (115 pacientes), se informaron 2 eventos (1,7%) de SIRS (ambos fueron considerados serios) y 4 eventos (3,5%) de CLS (3 [2,6%] fueron considerados serios y relacionados). |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Desconocido |
| Posibles mecanismos | Liberación de citoquinas. |
| Posibilidad de ser evitado | Monitoreo de signos y síntomas del síndrome de lisis tumoral y liberación de citoquinas (por ejemplo, taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) que podría convertirse en SIRS/CLS o insuficiencia orgánica. Administración IV de fluidos durante el período de 5 días de administración de clofarabina. El uso de esteroides profilácticos puede ser beneficioso para prevenir los signos o síntomas de SIRS o fuga capilar. |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |

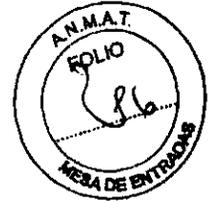

genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufénbach
 PRESIDENTE



| | |
|--|---|
| Riesgo identificado | Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ) |
| Gravedad/resultados | No se informaron casos de SSJ y NET en la población pediátrica de ISS. En el contexto posterior a la comercialización, se informaron casos de síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y casos de necrólisis epidérmica tóxica (NET) en pacientes que reciben clofarabina y que también recibieron recientemente un tratamiento con otros medicamentos (por ejemplo, alopurinol o antibióticos), que, según se sabe, causan estos síndromes. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | No se informaron casos de SSJ y NET en la población pediátrica de ISS; sin embargo, se presentó 1 evento de Grado 4 de dermatitis exfoliativa y 1 evento de Grado 2 de dermatitis bullosa. |
| Frecuencia con el IC del 95% | No informada en la población pediátrica de ISS. |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Medicamentos concomitantes que, según se sabe, están asociados a los casos de NET |
| Posibles mecanismos | Desconocido |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) e informes de eventos adversos posteriores a la comercialización |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

469



| | |
|--|---|
| Riesgo identificado | Pancreatitis |
| Gravedad/resultados | De los 6 informes de pancreatitis correspondientes a la población pediátrica de ISS, 1 fue evaluado por el Investigador como posiblemente relacionado con el fármaco del estudio. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | De los 6 informes de pancreatitis en la población pediátrica de ISS, 1 informe fue de Grado 1, 2 fueron de Grado 2, 2 de Grado 3 y 1 de Grado 4. |
| Frecuencia con el IC del 95% | Seis pacientes (5,2%; 6/115) de la población pediátrica del estudio clínico experimentaron pancreatitis. Asimismo, hubo 4 casos (1,8%; 4/228) de pancreatitis observados en estudios clínicos en adultos (CLO221, CLO151 y CLO243). Se informaron otros 9 casos espontáneamente o en estudios patrocinados por el Investigador. |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Uso concomitante de medicamentos que, según se sabe, están asociados con la pancreatitis |
| Posibles mecanismos | Desconocido. Los datos sobre estos casos no proporcionan información acerca de si la clofarabina es directamente tóxica para el páncreas o si los eventos informados fueron causados por infecciones provocadas por la neutropenia inducida mediante el tratamiento con clofarabina. |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Informes de eventos adversos de estudios clínicos y posteriores a la comercialización |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| Riesgo identificado | Erupción |
|--|--|
| Gravedad/resultados | En la población pediátrica de ISS, 3 pacientes experimentaron eventos de erupción maculopapular que fueron clasificados como serios. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | De los 24 eventos de erupción relacionados con el fármaco que fueron informados en la población de ISS, 6 fueron de Grado 3; 11 de Grado 2 y 7 de Grado 1. |
| Frecuencia con el IC del 95% | En la población pediátrica de ISS, los eventos de erupción relacionados con el fármaco ocurrieron en el 21% de los pacientes (24/115). |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Desconocido |
| Posibles mecanismos | Desconocido |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



10/11/2011
10/11/2011

27



| | |
|--|---|
| Posible riesgo | Nefropatía tóxica |
| Gravedad/resultados | Se informó insuficiencia renal en los 3 pacientes fallecidos en la población pediátrica de ISS; el Investigador consideró que 1 caso de insuficiencia renal aguda estaba relacionado con el tratamiento con clofarabina. La insuficiencia renal en esta población también podría estar causada por la lisis tumoral y/o el uso concomitante de fármacos neurotóxicos, tales como anfotericina, vancomicina, tobramicina, etc. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | Se informaron eventos adversos renales de Grados 1-4 en la población pediátrica de ISS. Entre los EA que indican insuficiencia renal se incluyen: <ul style="list-style-type: none"> • Grado 2: oliguria (0,9% total); • Grados 1-4: insuficiencia renal aguda (7% total); • Grados 1-3: insuficiencia renal (6,1% total); • Grado 2: hipertrofia renal 3 (1,7% total); |
| Frecuencia con el IC del 95% | De los pacientes de la población pediátrica de ISS, 41 (35,7%) informaron un EA en la clasificación de sistema orgánico de los trastornos urinarios y renales. El trastorno renal más frecuente fue la hematuria (13% total); se consideró que la hematuria estuvo relacionada con el fármaco en 3 pacientes (1 evento de Grado 2 y 2 eventos de Grado 3). |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Deshidratación, uso de agentes tóxicos renales conocidos, tales como anfotericina, vancomicina y aminoglicósidos; tratamiento previo con quimioterapias tóxicas renales, tales como ifosfamida. |
| Posibles mecanismos | Desconocido |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Población pediátrica de ISS (estudios CLO-212, CLO-222 e ID99-383) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |

S. Navarro

SF

genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbech
 PRESIDENTE

2469



| | |
|--|---|
| Posible riesgo | Colitis neutropénica |
| Gravedad/resultados | De los 17 pacientes con EAS de colitis, tiflitis o colitis neutropénica en la base de datos de seguridad de Genzyme, ninguno necesitó una intervención quirúrgica y todos recibieron un tratamiento conservativo. |
| Severidad y naturaleza del riesgo | EA CTC de Grados 2-4. Todos los pacientes con colitis neutropénica presentaron mielosupresión. Diez de los 17 pacientes (59%) recibieron una terapia combinada con ciclofosfamida, etopósido y citarabina. La colitis neutropénica se desarrolló en un contexto de infección severa (sepsis, progresión de la enfermedad severa). La mayoría de los casos estuvieron relacionados con la enfermedad y sus consecuencias (infección severa). |
| Frecuencia con el IC del 95% | Dieciséis pacientes experimentaron EAS de colitis neutropénica: CLO-218 (5 pacientes); CLO-212 (1); IST (6); espontáneo (2), CLO-141 (1); CLO-152 (1). |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | En las autopsias se ha informado tiflitis en hasta el 46% de los casos de leucemia infantil. Otros cálculos oscilan entre el 10 y el 40% de los casos de leucemia (Bravo, 2002, <i>Neutropenic Enterocolitis Current Gastroenterology Reports</i>). Al aumentar el uso de imágenes abdominales se facilitó su detección y diagnóstico. |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | La colitis neutropénica se presentó ante casos de mielosupresión severa, ya sea relacionada con el tratamiento o con la enfermedad. Los pacientes con ANC inferior a 500 presentan un mayor riesgo. Los pacientes que experimentaron previamente colitis neutropénica podrían presentar un mayor riesgo de repetición de episodios. |
| Posibles mecanismos | Desconocido |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Informes de eventos adversos de estudios clínicos y posteriores a la comercialización |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| Posible riesgo | Teratogenicidad |
|--|--|
| Gravedad/resultados | No se informó en humanos |
| Severidad y naturaleza del riesgo | No se informó en humanos. En estudios en animales se observó un aumento de riesgo de malformaciones y variaciones (tejido blando grueso externo, osificación retardada y del esqueleto). La clofarabina mostró actividad clastogénica en el ensayo de aberración cromosomal de células mamíferas <i>in vitro</i> (células CHO) y en el ensayo de micronúcleos de ratas <i>in vivo</i> . No mostró evidencia de actividad mutagénica en el ensayo de mutación bacterial (prueba de Ames). |
| Frecuencia con el IC del 95% | No se informó en humanos |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva y pacientes masculinos con capacidad reproductiva. |
| Posibles mecanismos | Genotoxicidad en espermatozoides masculinos u ovocitos femeninos antes de la concepción, embrión o feto durante el embarazo sobre la base de la actividad farmacológica conocida del fármaco. Sobre la base de la acción farmacológica conocida del fármaco. |
| Posibilidad de ser evitado | Evitar el embarazo durante el tratamiento con clofarabina. Uso de métodos anticonceptivos efectivos en pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva y en pacientes masculinos (y/o sus parejas) durante el tratamiento. |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Estudios preclínicos (estudios en animales y estudios <i>in vitro</i>) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


enzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



| Posible riesgo | Infertilidad |
|--|---|
| Gravedad/resultados | No se informó en humanos |
| Severidad y naturaleza del riesgo | No se informó en humanos |
| Frecuencia con el IC del 95% | No se informó en humanos |
| Incidencia/prevalencia de los antecedentes | Desconocido |
| Grupos de riesgo o factores de riesgo | Pacientes de sexo femenino premenopáusicas y pacientes de sexo masculino en edad reproductiva o edad previa |
| Posibles mecanismos | Efectos genotóxicos sobre la base de la acción farmacológica del fármaco. |
| Posibilidad de ser evitado | Desconocido |
| Posible impacto de la preocupación de seguridad en relación con la salud pública | Dada la pequeña cantidad de miembros de la población afectada por ALL, el posible impacto sobre la salud pública es limitado. |
| Fuente de las evidencias | Efectos genotóxicos observados en estudios preclínicos (pruebas <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> en animales) |
| Medidas reglamentarias tomadas | Ninguna |


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



2 4 6 9



1.6 Interacciones posibles e identificadas con otros productos medicinales, alimentos y otras sustancias

Hasta la fecha no se realizaron estudios formales de interacción entre pruebas de laboratorio y el fármaco ni pruebas de interacción entre fármacos con clofarabina. No existen interacciones conocidas de importancia clínica con otros productos medicinales o pruebas de laboratorio. No se han informado interacciones de importancia clínica de la clofarabina con otros fármacos en las poblaciones pediátrica, de adultos y de personas mayores.

No se ha observado que la clofarabina sea metabolizada por el sistema enzimático del citocromo P450 (CYP, por sus siglas en inglés). Por ello, no se prevé que interactúe con fármacos que inhiben o inducen las enzimas del citocromo P450. Asimismo, la clofarabina no inhibe ni induce ninguna de las cinco principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) y, por tanto, no suele afectar el metabolismo de los fármacos que son sustratos conocidos de dichas enzimas.

En estudios realizados en riñones aislados perfundidos de ratas y en estudios *in vivo* confirmados realizados en ratas se indica que la clofarabina es un sustrato para el transportador de catión orgánico secretor humano de Tipo 2 (hOCT2, por sus siglas en inglés). Se demostró que la excreción de la clofarabina se redujo mediante la cimetidina (otro sustrato del hOCT2), supuestamente mediante la inhibición competitiva. Aunque las implicaciones clínicas de este hallazgo aún no han sido determinadas, se debe tener en cuenta esta información en relación con la administración concomitante de otros sustratos de hOCT2. Existe una recomendación en el SPC que indica que se debe evitar el uso concomitante de medicamentos eliminados mediante excreción tubular, especialmente durante el período de administración de la clofarabina.

En estudios realizados en células humanas tubulares proximales del riñón se sugirió que la clofarabina podría ser un sustrato del transportador de reabsorción de nucleósidos. No se han determinado las posibles implicancias clínicas de este estudio.

En determinadas obras (De Wolf, 2008, *Mol Cancer Ther*) se indicó que la clofarabina es un sustrato del transportador de fármaco ABCG2 (proteína de resistencia al cáncer de mama). Este es un transportador de eflujo del medicamento involucrado en varios fenotipos de resistencia múltiple al fármaco, pero que también puede afectar la farmacocinética de los sustratos. Se sugiere que el transportador ABCG2 podría influir sobre la biodisponibilidad de la clofarabina administrada por vía oral, ya que el ABCG2 está presente en la membrana apical del epitelio intestinal. Actualmente, no es factible realizar el estudio de dicho mecanismo en un contexto clínico.

La clofarabina se excreta principalmente a través de los riñones y el hígado es un posible objetivo de toxicidad. Por ello, existe una recomendación en el SPC que indica que se debe evitar el uso concomitante de medicamentos asociados a la toxicidad hepática o renal, especialmente durante el período de administración de la clofarabina.


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hulenbach
PRESIDENTE



1.7 Epidemiología de la afección y eventos adversos importantes

1.7.1 Incidencia, prevalencia, mortalidad y perfil demográfico de la población objetivo

| <p>Afección/ Población objetivo</p> | <p>Tratamiento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (ALL) que han experimentado una recidiva o presentan una enfermedad refractaria después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y cuando no existe otra opción de tratamiento que podría generar una respuesta duradera. Se ha evaluado la seguridad y eficacia en estudios de pacientes de ≤ 21 años en diagnósticos iniciales.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|------|--------------------------|--------|-----|--------|-----|-------|-----|------------|-----|-----------|-----|--------|-----|-------------|-----|---------|-----|---------|-----|---------|-----|--------|-----|--------|-----|--------|-----|-------|-----|---------|-----|---------|-----|-------|-----|-----------|-----|---------|-----|---------|-----|----------|-----|-------|-----|
| <p>Incidencia/ Prevalencia de la afección objetivo</p> | <p>La leucemia linfoblástica aguda (ALL) es la malignidad diagnosticada con mayor frecuencia en niños, que representa casi un tercio de los tipos de cáncer en niños. ALL representa el 12% de todos los casos de leucemia, con una incidencia mundial proyectada de 10-47,5 por millón de personas. Italia, Estados Unidos (EE. UU.), Suiza y Costa Rica son los países con la mayor incidencia de ALL (ver la siguiente imagen de Redaelli 2004, <i>Eur J Cancer Care</i>). La incidencia pico se presenta en niños de entre 2 y 5 años.</p> <table border="1"> <caption>Incidence of ALL per 100,000 children by country</caption> <thead> <tr> <th>País</th> <th>Incidencia (por 100,000)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr><td>Italia</td><td>4.7</td></tr> <tr><td>Suecia</td><td>3.6</td></tr> <tr><td>Suiza</td><td>3.0</td></tr> <tr><td>Costa Rica</td><td>2.9</td></tr> <tr><td>Australia</td><td>2.7</td></tr> <tr><td>España</td><td>2.7</td></tr> <tr><td>Reino Unido</td><td>2.1</td></tr> <tr><td>Austria</td><td>2.1</td></tr> <tr><td>Ecuador</td><td>2.1</td></tr> <tr><td>Francia</td><td>2.1</td></tr> <tr><td>Canadá</td><td>2.0</td></tr> <tr><td>Brasil</td><td>1.9</td></tr> <tr><td>Suecia</td><td>1.8</td></tr> <tr><td>Japón</td><td>1.8</td></tr> <tr><td>Denmark</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>Irlanda</td><td>1.7</td></tr> <tr><td>Chile</td><td>1.6</td></tr> <tr><td>República</td><td>1.6</td></tr> <tr><td>Polonia</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>Holanda</td><td>1.5</td></tr> <tr><td>Alemania</td><td>1.4</td></tr> <tr><td>China</td><td>1.3</td></tr> </tbody> </table> <p>Actualmente, la tasa de cura total para niños con leucemia linfoblástica aguda es del 80% aproximadamente. (Redaelli, 2004, <i>Eur J Cancer Care</i>; Pui, 2008, <i>Lancet</i>). Por ello, los pacientes pediátricos con ALL que han sufrido una recidiva o que presentan una enfermedad refractaria después de, como mínimo, 2 tratamientos previos constituyen una población de pacientes rara (cercana al orden de 6 por cada millón de niños).</p> | País | Incidencia (por 100,000) | Italia | 4.7 | Suecia | 3.6 | Suiza | 3.0 | Costa Rica | 2.9 | Australia | 2.7 | España | 2.7 | Reino Unido | 2.1 | Austria | 2.1 | Ecuador | 2.1 | Francia | 2.1 | Canadá | 2.0 | Brasil | 1.9 | Suecia | 1.8 | Japón | 1.8 | Denmark | 1.7 | Irlanda | 1.7 | Chile | 1.6 | República | 1.6 | Polonia | 1.5 | Holanda | 1.5 | Alemania | 1.4 | China | 1.3 |
| País | Incidencia (por 100,000) | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Italia | 4.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Suecia | 3.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Suiza | 3.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Costa Rica | 2.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Australia | 2.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| España | 2.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Reino Unido | 2.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Austria | 2.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Ecuador | 2.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Francia | 2.1 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Canadá | 2.0 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Brasil | 1.9 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Suecia | 1.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Japón | 1.8 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Denmark | 1.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Irlanda | 1.7 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Chile | 1.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| República | 1.6 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Polonia | 1.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Holanda | 1.5 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Alemania | 1.4 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| China | 1.3 | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Mortalidad en la afección indicada</p> | <p>Los casos de ALL refractaria o con recidiva representan las principales causas de fallecimiento por la enfermedad en los niños. Para los niños que no pueden alcanzar o mantener una remisión completa (RC), el pronóstico continúa siendo desfavorable.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Posible riesgo para la salud</p> | <p>La indicación es una afección rara, con una alta tasa de mortalidad.</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| <p>Perfil demográfico de la población objetivo</p> | <p>ALL tiene un pico de prevalencia en personas de entre 2 y 5 años de edad; los niños tienen una mayor prevalencia mínima de desarrollar ALL y la incidencia es mayor en personas de raza blanca que en personas de raza negra (Redaelli, 2004, <i>Eur J Cancer Care</i>).</p> | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | | |

genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

2469



1.7.2 Comorbilidad importante en la población objetivo

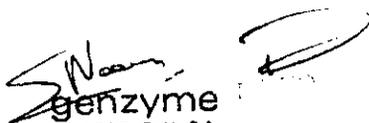
| Afección/Población objetivo | Comorbilidad en la población objetivo |
|---|---|
| <p>Tratamiento de los pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda (ALL) que han experimentado una recidiva o presentan una enfermedad refractaria después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y cuando no existe otra opción de tratamiento que podría generar una respuesta duradera.</p> | <p>La enfermedad ALL en niños se trata mediante la aplicación de una combinación intensiva de regímenes de quimioterapia, que en determinados subgrupos de pacientes podría necesitar un complemento de radioterapia y/o trasplante de células madre hematopoyéticas. Los pacientes de la población objetivo podrían sufrir efectos secundarios relacionados con el tratamiento previo. Estos efectos incluyen náuseas y vómitos, mucositis, pérdida del cabello, neuropatía, e insuficiencia cardiovascular, renal y hepática.</p> <p>Los datos del estudio pivote indican que el 74% de los pacientes presentan, por lo menos, una comorbilidad al momento de ingreso al estudio que se considera tiene importancia clínica; el 42% de los pacientes presentó morbilidad cardiovascular (incluida la hipertensión), el 12% presentó morbilidad renal, el 9% tenía morbilidad hepática y el 45% presentó otras morbilidades (incluidas diabetes mellitus, artritis, trastornos pulmonares, trastornos neuropsiquiátricos e infecciones).</p> |

1.7.3 Epidemiología de los riesgos posibles e identificados en la población objetivo cuando no es expuesta al producto

| Riesgo identificado | Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión) |
|---------------------------------------|---|
| Incidencia/Prevalencia de la afección | La mayoría de los agentes quimioterapéuticos usados para el tratamiento de ALL provocan efectos adversos marcados. Asimismo, muchos causan mielosupresión, lo cual provoca una neutropenia profunda durante dos o más semanas. No se conoce la frecuencia de la mielosupresión en la población objetivo no expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | Las reducciones de las células sanguíneas pueden provocar fatigas, un aumento del riesgo a las infecciones o sangrado excesivo. Las consecuencias varían de leve a riesgosas para la vida y fatales, dependiendo de cuán bajo sea el conteo de células sanguíneas. |

| Riesgo identificado | Hepatotoxicidad |
|---------------------------------------|---|
| Incidencia/Prevalencia de la afección | Los datos obtenidos en el estudio pivote indican que el 9% de los pacientes presentaron morbilidad hepática. |
| Mortalidad de la afección | La hepatotoxicidad inducida por la quimioterapia influye de forma importante sobre la morbilidad y la mortalidad. |

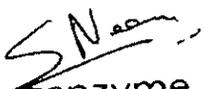
| Riesgo identificado | Enfermedad veno-oclusiva |
|---------------------------------------|---|
| Incidencia/Prevalencia de la afección | La enfermedad veno-oclusiva (VOD) es una complicación de la quimioterapia sistémica que puede poner en riesgo la vida. Se define como una obliteración no trombótica de las ramas intrahepáticas pequeñas de las venas hepáticas causada por el estrechamiento colagenoso y reticular de la íntima. En la mayoría de los casos de VOD hepática se ha seguido un tratamiento de radioterapia y quimioterapia de dosis alta, usado en la preparación para el trasplante de células madre. En este contexto clínico, la incidencia alcanza un 20% (Floyd, 2006, <i>Seminars in Oncology</i>). |
| Mortalidad de la afección | Las tasas de mortalidad varían desde el 9% entre los pacientes con VOD leve hasta el 98% entre los pacientes con una enfermedad severa (Mertens R et al., <i>Eur J Pediatr</i> 1999;158 [supl3]:S154-8). |


Genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hulanbach
 PRESIDENTE



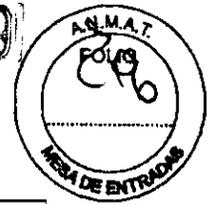
| Riesgo identificado | Cardiotoxicidad |
|---------------------------------------|---|
| Incidencia/Prevalencia de la afección | <p>La cardiotoxicidad puede presentarse como aguda, de aparición temprana o tardía. Podría ser subclínica y asintomática o progresiva con el desarrollo de síntomas clínicos. La presentación clínica y la relación con factores de riesgo conocidos de la cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia difieren, especialmente entre la cardiotoxicidad aguda y otras categorías (Giantris, 1998, <i>Crit Rev Oncol Hematol</i>). La cardiotoxicidad aguda podría presentarse con o sin un desarrollo posterior de otras formas de cardiotoxicidad. La aparición temprana de la toxicidad ocurre durante la terapia o dentro del primer año posterior al tratamiento y se define como insuficiencia cardíaca congestiva que no se atribuye a otras causas o cambios conocidos en la función cardíaca que ha dado lugar a una interrupción permanente de la terapia con antraciclinas (Krischer, 1997, <i>J Clin Oncol</i>). La toxicidad tardía se presenta, por lo menos, un año después de la finalización de la terapia y se define como un estrés parietal sistólico (postcarga) o contractilidad (Lipshultz, 1991, <i>New Engl J Med</i>).</p> <p>Los antibióticos citostáticos de la clase antraciclina son los principales agentes quimioterapéuticos conocidos que causan cardiotoxicidad. Los agentes de alquilación, tal como ciclofosfamida, ifosfamida, cisplatino, carmustina, busulfán, clometina y mitomicina, también fueron asociados a la cardiotoxicidad. Entre los agentes que podrían inducir a un evento cardíaco se incluyen paclitaxel, etopósido, tenipósido, alcaloides de vinca, fluorouracilo, citarabina, amsacrina, cladribina, asparaginasa, tretinoína y pentostatina. La cardiotoxicidad es rara con algunos agentes, pero puede presentarse en > 20% de los pacientes tratados con doxorubicina, daunorubicina o fluorouracilo (Pai, 2000, <i>Drug Saf</i>).</p> <p>En una encuesta realizada en centros de cardiología pediátricos en América del Norte se descubrió que más del 12% de los pacientes con miopatía habían recibido un tratamiento para el cáncer durante su niñez o adolescencia (Lipshulz, 2000, <i>Progress in Pediatric Cardiology</i>).</p> |
| Mortalidad de la afección | <p>En un estudio realizado a 474 pacientes de 15 años que han sobrevivido a un cáncer durante la niñez se descubrieron las tasas totales de mortalidad estandarizadas (SMR) correspondientes a 3,78 para los hombres y 4,84 para las mujeres, con una SMR cardíaca de 7,91 para hombres (Hinkle, 2003, <i>European Pharmacother</i>).</p> |

| Riesgo identificado | Síndrome de lisis tumoral (SLT) |
|---------------------------------------|--|
| Incidencia/Prevalencia de la afección | <p>Truong <i>et al.</i> (<i>Cancer 2007</i>) revisó los registros médicos de niños ≤ 18 años que fueron diagnosticados con ALL entre 1998 y 2004. Se definió SLT mediante la presencia de ≥ 2 anomalías de laboratorio que se presentaron en el primer período de interés. Entre 328 pacientes elegibles, el 23% reunió los criterios de SLT. No se conoce la frecuencia de SLT en la población objetivo no expuesta a la clofarabina.</p> |
| Mortalidad de la afección | <p>El síndrome de lisis tumoral puede provocar insuficiencia renal, la cual puede poner en riesgo la vida y convertirse en una afección fatal.</p> |


 genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



2469

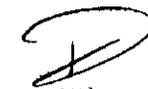


| | |
|---------------------------------------|--|
| Riesgo identificado | Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | No se conoce la frecuencia de SIRS en la población objetivo no expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | Rangel-Fausto <i>et al.</i> (JAMA, 1995) publicó una encuesta prospectiva de pacientes admitidos en un centro de atención terciaria que reveló que el 68% de las admisiones hospitalarias en las unidades encuestadas cumplieron los criterios SIRS. La incidencia de SIRS aumentó a medida que aumentaba el nivel de agudeza de la unidad. Se observó la siguiente progresión de los pacientes con SIRS: 26% desarrolló sepsis; un 18% desarrolló sepsis severa; y un 4% desarrolló shock séptico dentro de los 28 días de la admisión. Las tasas de mortalidad observadas en esta encuesta fueron: 7% (SIRS), 16% (sepsis), 20% (sepsis severa) y 46% (shock séptico). El intervalo de tiempo promedio desde SIRS hasta el desarrollo de sepsis fue inversamente proporcional a la cantidad de criterios SIRS reunidos (2, 3 o todos 4). La morbilidad se relaciona a las causas de SIRS, complicaciones de insuficiencia orgánica y la posible prolongación de la internación hospitalaria. |

| | |
|---------------------------------------|--|
| Riesgo identificado | Síndrome de fuga capilar (CLS) |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | El síndrome de fuga capilar sistémica es un trastorno muy raro caracterizado por la fuga masiva de plasma desde los vasos sanguíneos hacia las cavidades y músculos adyacentes del organismo. No se conoce la frecuencia de CLS en la población objetivo no expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | La fuga causa una reducción marcada de la presión sanguínea, que puede provocar una insuficiencia orgánica o el fallecimiento del paciente. |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Riesgo identificado | Necrólisis epidérmica tóxica |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | Los informes de casos de incidentes de necrólisis epidérmica tóxica en los pacientes con ALL ha sido publicado después de la administración de metotrexato (Cakesen, 2001, <i>Indian Pediatrics</i>); arabinósido de citosina en dosis alta (Ozkan, 2001, <i>Pediatr Dermatol</i>); y después de una combinación de trimetoprim-sulfametoxazol (Yang, 2000, <i>Int J Dermatol</i>). No se conoce la frecuencia de la necrólisis epidérmica tóxica en la población objetivo (es decir, pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda [ALL] que tuvieron una recidiva o son refractarios después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y si no existe otra opción de tratamiento que de lugar a una respuesta duradera) que no fue expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | La NET tiene una tasa de mortalidad del 30-40% (http://emedicine.medscape.com/article/787323-overview). |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hulenbach
 PRESIDENTE





| | |
|---------------------------------------|---|
| Riesgo identificado | Síndrome de Stevens Johnson |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | El síndrome de Stevens Johnson es una reacción mucocutánea rara (1-2 casos por millón de personas por año) que puede poner en riesgo la vida. No se conoce la frecuencia del SSJ en la población objetivo (es decir, pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda [ALL] que tuvieron una recidiva o son refractarios después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y si no existe otra opción de tratamiento que de lugar a una respuesta duradera) que no fue expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | El síndrome de Stevens Johnson (SSJ) es una reacción mucocutánea que pone en riesgo la vida y puede ser fatal. |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Riesgo identificado | Pancreatitis |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | No se conoce la frecuencia de pancreatitis en la población objetivo (es decir, pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda [ALL] que tuvieron una recidiva o son refractarios después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y si no existe otra opción de tratamiento que de lugar a una respuesta duradera) que no fue expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | La L-asparaginasa es un componente clave de la terapia antileucémica en niños con leucemia linfoblástica aguda (ALL). La pancreatitis inducida por la L-asparaginasa tiene una mortalidad del 12% (Garrington, 1998, <i>Med Pediatr Oncol</i>). |

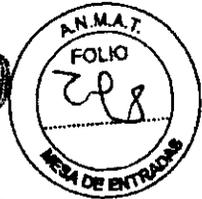
| | |
|---------------------------------------|---|
| Riesgo identificado | Erupción |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | No se conoce la frecuencia de erupciones en la población objetivo (es decir, pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda [ALL] que tuvieron una recidiva o son refractarios después de recibir, por lo menos, dos regímenes previos y si no existe otra opción de tratamiento que de lugar a una respuesta duradera) que no fue expuesta a la clofarabina. |
| Mortalidad de la afección | La erupción no es una afección letal. |

| | |
|---------------------------------------|---|
| Posible riesgo | Nefropatía tóxica |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | La presentación clínica en pacientes con una carga tumoral alta, especialmente aquellos con hiperuricemia severa, puede consistir en una insuficiencia renal. (Seiter K, <i>Acute lymphoblastic Leukemia</i> , artículo de e-medicine; 3-feb-2009). La nefrotoxicidad se reconoce como un efecto adverso del cisplatino (Cisplatino), ifosfamida (Ifosfamida) y el metotrexato (Sodio de metotrexato), pero la toxicidad renal puede presentarse con otros antineoplásicos, incluidas nitrosoureas, mitomicina (debido al síndrome urémico hemolítico), azacitidina, gemcitabina y pentostatina (Kintzel, 2001, <i>Drug Saf</i>). |
| Mortalidad de la afección | La insuficiencia renal en pacientes con leucemia linfoblástica aguda influye de forma significativa sobre la morbilidad y la mortalidad. |



genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

2469



| | |
|---------------------------------------|--|
| Posible riesgo | Colitis neutropénica |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | La colitis neutropénica (también conocida como caecitis, tiflitis, enterocolitis necrotizante y síndrome ileocecal) es un síndrome clínico-patológico que puede poner en riesgo la vida y ser fatal que ocurre, principalmente, en pacientes con inmunosupresión. La tiflitis se informó originalmente en niños que recibieron quimioterapia de inducción para la leucemia aguda. Luego se ha observado en niños y/o adultos con leucemia mieloide aguda, mieloma múltiple, SMD, anemia aplásica, síndrome de inmunodeficiencia adquirida o neutropenia inducida por el fármaco, y después de la terapia inmunosupresora para tumores sólidos y trasplantes. No se conoce la verdadera incidencia de la tiflitis. En la correspondiente autopsia, se han informado casos de tiflitis en hasta un 46% de niños con leucemia (Katz, 1990, <i>Cancer</i> ; Wade, 1992, <i>Cancer</i> 1992). |
| Mortalidad de la afección | Entre la serie de casos iniciales de pacientes con tiflitis se describieron tasas de mortalidad entre el 40 y 50 por ciento, y la mayoría de los fallecimientos fueron atribuidos a una necrosis intestinal transmural, perforación, peritonitis y sepsis. Más recientemente, se atribuyeron los cálculos de mortalidad más bajos al reconocimiento temprano y al tratamiento temprano con reposo del intestino, hidratación intravenosa y antibióticos. (Louis-Michel Wong Koo Song. <i>Necrotizing enterocolitis [typhlitis] in adults</i> . Revisión de Up To Date, 2009. En http://www.uptodate.com) |

| | |
|---------------------------------------|-----------------|
| Posible riesgo | Teratogenicidad |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | Desconocido |
| Mortalidad de la afección | Desconocido |

| | |
|---------------------------------------|----------------|
| Posible riesgo | Infertilidad |
| Incidencia/Prevalencia de la afección | Desconocido |
| Mortalidad de la afección | No corresponde |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE


 S.A.



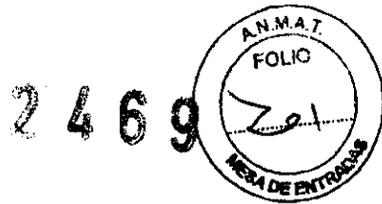
1.9 Resumen – Preocupaciones de seguridad actuales

Tabla: Preocupaciones de seguridad actuales

| | |
|--|---|
| Riesgos importantes identificados | <ul style="list-style-type: none">- Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión)- Hepatotoxicidad- Enfermedad veno-oclusiva (VOD)- Cardiotoxicidad- Síndrome de lisis tumoral- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) y síndrome de fuga capilar (CLS)- Necrólisis epidérmica tóxica (NET) y síndrome de Stevens Johnson (SSJ)- Pancreatitis- Erupción |
| Riesgos posibles importantes | <ul style="list-style-type: none">- Nefropatía tóxica- Colitis neutropénica- Teratogenicidad- Infertilidad |
| Información importante faltante | <ul style="list-style-type: none">- Seguridad del uso durante más de 3 ciclos- Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia renal- Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia hepática- Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia cardíaca- Embarazo |



genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



2 PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

2.1 Prácticas de farmacovigilancia de rutina

El departamento de Seguridad global del paciente y manejo de riesgos de Genzyme ha establecido sistemas estandarizados para las prácticas de rutina de farmacovigilancia cuyo objetivo es monitorear e informar los eventos adversos. Las prácticas de rutina de Farmacovigilancia incluyen: 1) evaluación de vigilancia posterior a la comercialización oportuna y completa de los eventos adversos informados espontáneamente, llevada a cabo por personal calificado, con informes rápidos que respetan los requisitos normativos internacionales; 2) vigilancia regular de las obras científicas sobre informe de eventos adversos; y 3) entrega del PSUR de conformidad con los requisitos normativos vigentes.

Los procedimientos globales también garantizan la notificación y evaluación oportuna de posibles señales de seguridad nuevas. Cuando se identifica una señal de seguridad, se realiza otra evaluación y caracterización de la señal de seguridad, lo que puede incluir la evaluación de informes de caso individuales y análisis de datos completos, según corresponda. La información de seguridad nueva se comunica a las autoridades normativas a nivel internacional. Entre las actividades adicionales se pueden incluir revisiones del prospecto del producto con información de seguridad nueva en colaboración con las autoridades normativas, y cartas informativas enviadas a los médicos tratantes.

2.2 Resumen de las preocupaciones de seguridad y medidas de farmacovigilancia programadas

| Clasificación del riesgo | Preocupación de seguridad | Medidas programadas |
|-----------------------------------|--|--|
| Riesgos importantes identificados | <ul style="list-style-type: none"> - Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión) - Hepatotoxicidad - VOD - Cardiotoxicidad - SLT - SIRS/CLS - NET y SSJ - Pancreatitis - Erupción | <ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Informe detallado en el PSUR - Proporcionar la información del Programa Europeo de Registro de Clofarabina |
| Riesgos posibles importantes | <ul style="list-style-type: none"> - Nefropatía tóxica - Colitis neutropénica | <ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Informe detallado en el PSUR - Proporcionar la información del Programa Europeo de Registro de Clofarabina |
| | <ul style="list-style-type: none"> - Teratogenicidad - Infertilidad | <ul style="list-style-type: none"> - Farmacovigilancia de rutina - Informe detallado en el PSUR |




genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| | | |
|---------------------------------|--|---|
| Información importante faltante | - Seguridad del uso durante más de 3 ciclos | - Farmacovigilancia de rutina - Informe detallado en el PSUR - Lista anual de pacientes con más de 3 ciclos en Argentina - Proporcionar la información del Programa Europeo de Registro de Clofarabina |
| | - Interacciones del fármaco con otros medicamentos concomitantes usados frecuentemente | - Farmacovigilancia de rutina - Informe detallado en el PSUR - Proporcionar la información del Programa Europeo de Registro de Clofarabina |
| | - Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia renal - Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia hepática - Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia cardíaca - Embarazo | Farmacovigilancia de rutina Informe detallado en el PSUR |

2.3 Plan de acción detallado para las preocupaciones de seguridad específicas

Las siguientes tablas se proporcionan para cada riesgo posible o identificado, o para la información faltante.

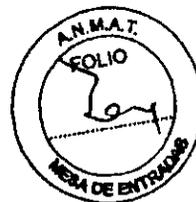
| | |
|---|---|
| Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión) | |
| Medidas propuestas | Actividades de farmacovigilancia (PV, por sus siglas en inglés) de rutina. |
| Objetivo de la medida propuesta | Identificar los cambios en la naturaleza, severidad y frecuencia, especialmente los casos de mielosupresión médicamente severos en pacientes que reciben clofarabina. |
| Justificación de la medida propuesta | La mielosupresión es un efecto farmacológico de la clofarabina. Asegurarse de que la naturaleza de este riesgo identificado no cambie. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales y se discutirá en el PSUR. |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hulenbach
 PRESIDENTE



| | |
|---|---|
| Hepatotoxicidad | |
| Medidas propuestas | Actividades de PV de rutina |
| Objetivo de la medida propuesta | Caracterizar la naturaleza y la frecuencia de los eventos adversos hepáticos. Identificar los cambios en la naturaleza, severidad y frecuencia de los eventos adversos hepáticos en pacientes que reciben clofarabina. |
| Justificación de la medida propuesta | El 26% de los pacientes pediátricos con leucemia experimentaron, por lo menos, un trastorno hepatobiliar. La hiperbilirubinemia y el aumento de las transaminasas fueron eventos informados muy frecuentemente en los pacientes pediátricos con leucemia que recibieron un tratamiento con clofarabina; estos eventos también fueron observados en pacientes mayores con AML. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación será realizada y proporcionada en el PSUR. |

| | |
|---|---|
| Enfermedad veno-oclusiva | |
| Medidas propuestas | La enfermedad veno-oclusiva será controlada mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de VOD. |
| Justificación de la medida propuesta | La VOD es un evento adverso importante aunque infrecuente, el cual será monitoreado e informado en una sección especial de los informes del PSUR. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |



| | |
|---|---|
| Cardiotoxicidad | |
| Medidas propuestas | Se monitorearán los eventos adversos cardiacos mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de las medidas propuestas | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos adversos cardiacos. |
| Justificación de las medidas propuestas | En estudios de toxicidad en ratas, con niveles de dosis aproximadamente 3 veces superiores a la dosis humana recomendada (52 mg/m ²), se observó evidencia histológica de cardiotoxicidad caracterizada por la degeneración del miocardio, principalmente en el atrio izquierdo, ventrículo izquierdo en una banda subyacente a la superficie endocardial y en el septum intraventricular. Se considera que un monitoreo de PV de rutina es adecuado para controlar la frecuencia y severidad de esta afección en pacientes tratados con clofarabina. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

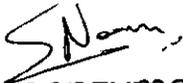
| | |
|---|--|
| Síndrome de lisis tumoral | |
| Medidas propuestas | Los eventos adversos del síndrome de lisis tumoral serán monitoreados mediante actividades de PV de rutina. Informes detallados en el PSUR. |
| Objetivo de las medidas propuestas | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos adversos del síndrome de lisis tumoral. |
| Justificación de las medidas propuestas | El SLT es una reacción adversa esperada para el caso de agentes antineoplásicos potentes. Se considera que un monitoreo de PV de rutina es adecuado para controlar la frecuencia y severidad de esta afección en pacientes tratados con clofarabina. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| | |
|---|--|
| Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y síndrome de fuga capilar | |
| Medidas propuestas | Los eventos adversos del SIRS y del síndrome de fuga capilar serán monitoreados mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de las medidas propuestas | Calcular la incidencia y caracterizar los eventos relativos al SIRS y al síndrome de fuga capilar, identificar los posibles factores de riesgo y minimizar el riesgo del paciente. |
| Justificación de las medidas propuestas | En 66 pacientes ocurrieron 3 EA y se consideró que todos estuvieron relacionados con la clofarabina; 1 del SIRS (serio) y 2 del síndrome de fuga capilar. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

| | |
|---|---|
| Necrólisis epidérmica tóxica y síndrome de Stevens Johnson | |
| Medidas propuestas | Se monitorearán los eventos de NET y SSJ mediante PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos de NET y SSJ. |
| Justificación de la medida propuesta | La revisión sistemática dio lugar a una revisión de SPC para incluir los eventos de NET y SSJ. Se considera que un monitoreo de PV de rutina es adecuado para controlar la frecuencia y severidad de esta afección en pacientes tratados con clofarabina. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

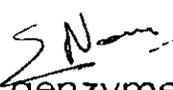

genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE


 DE ARGENTINA S.A.



| | |
|---|--|
| Pancreatitis | |
| Medidas propuestas | Se monitorearán los eventos adversos de pancreatitis mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos adversos pancreáticos. |
| Justificación de la medida propuesta | Se considera que un monitoreo de PV de rutina es adecuado para controlar la frecuencia y severidad de esta afección en pacientes tratados con clofarabina. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

| | |
|---|--|
| Erupción | |
| Medidas propuestas | Se monitorearán las erupciones mediante PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos adversos de erupciones. |
| Justificación de la medida propuesta | Se considera que un monitoreo de PV de rutina es adecuado para controlar la frecuencia y severidad de esta afección en pacientes tratados con clofarabina. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

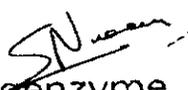

genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE





| | |
|---|--|
| Nefropatía tóxica | |
| Medidas propuestas | Los eventos renales adversos se monitorearán mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de las medidas propuestas | Continuar con el monitoreo cercano de eventos renales adversos. |
| Justificación de las medidas propuestas | La clofarabina se excreta mayormente a través de los riñones. Se considera que un monitoreo de PV de rutina es adecuado para controlar la frecuencia y severidad de esta afección en pacientes tratados con clofarabina. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

| | |
|---|--|
| Colitis neutropénica | |
| Medidas propuestas | Los eventos de colitis neutropénica se monitorearán mediante PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. Programa de registro. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de eventos adversos de colitis neutropénica. |
| Justificación de la medida propuesta | Se realizó una revisión acumulativa de 17 pacientes con eventos de colitis, tiflitis o colitis neutropénica y se informó en el PSUR N.º 5. Se concluyó que, por el momento, no existe información adecuada para evaluar la influencia de la clofarabina en el desarrollo de colitis neutropénica. Genzyme continuará con el monitoreo cercano de los eventos de colitis neutropénica. Por lo tanto, ninguna declaración en el SPC se considera necesaria de acuerdo con los datos de seguridad actuales. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



2483



| | |
|---|--|
| Teratogenicidad | |
| Medidas propuestas | La teratogenicidad se monitoreará mediante actividades de PV de rutina. Para obtener un informe detallado, consulte el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano del evento. |
| Justificación de la medida propuesta | Hallazgos preclínicos; no observados en seres humanos. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

| | |
|---|--|
| Infertilidad | |
| Medidas propuestas | Los informes de infertilidad masculina o femenina se monitorearán mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en los PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano del evento. |
| Justificación de la medida propuesta | Hallazgos preclínicos; no observados en seres humanos. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |



genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hulenbach
PRESIDENTE



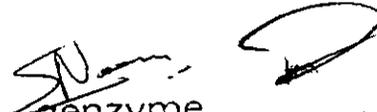
| | |
|---|--|
| Seguridad del uso durante más de 3 ciclos de tratamiento | |
| Medidas propuestas | Las reacciones adversas que ocurren después de más de 3 ciclos de tratamiento se monitorearán mediante actividades de PV de rutina y, en cada PSUR, se presentará una descripción general con la evaluación. Se proporcionará una lista anual de pacientes tratados durante más de 3 ciclos en Argentina. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos adversos. |
| Justificación de la medida propuesta | No existe información que sugiera que más de 3 ciclos de tratamiento podrían cambiar el perfil de seguridad de la clofarabina. El SPC propuesto no prohíbe el uso de más de 3 ciclos, solamente advierte que los datos disponibles son limitados. Por lo tanto, es importante que si excepcionalmente se utiliza el fármaco para más de 3 ciclos, se aproveche la oportunidad para obtener información de seguridad. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |



genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Mufembach
 PRESIDENTE



| | |
|---|--|
| Interacciones del fármaco con otros medicamentos concomitantes usados frecuentemente | |
| Medidas propuestas | Los eventos adversos se monitorearán mediante actividades de PV de rutina y se informarán rápidamente según se requiera. Los medicamentos concomitantes se registrarán como parte del esquema de registro y los informes sobre la interacción de fármacos del registro, sospechada o presentada espontáneamente, se monitorearán de cerca y se informarán rápidamente según se requiera. Cada PSUR incluirá una presentación detallada de los informes sobre las posibles interacciones recibidas durante el periodo de informes y de manera acumulativa, según corresponda. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de eventos adversos para identificar señales de seguridad que sugieran la interacción de fármacos. |
| Justificación de la medida propuesta | <p>Hasta la fecha, no se han realizado estudios de interacción de fármacos con clofarabina. Sin embargo, no existen interacciones conocidas de importancia clínica con otros productos medicinales o pruebas de laboratorio.</p> <p>La clofarabina no se metaboliza de manera detectable a través del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). Por ello, no se prevé que interactúe con sustancias activas que inhiben o inducen las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que la clofarabina pueda inhibir cualquiera de las 5 isoformas humanas principales del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o inducir 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una infusión intravenosa de 52 mg/m²/día. Por consiguiente, no se espera que afecte al metabolismo de las sustancias activas que, según se sabe, son sustratos de estas enzimas.</p> <p>La clofarabina se excreta principalmente a través de los riñones y el hígado es un posible objetivo de toxicidad. Por lo tanto, se debe evitar el uso concomitante de productos medicinales que se hayan relacionado con la toxicidad renal y aquellos eliminados a través de secreción tubular, en especial durante los 5 días del período de administración de clofarabina (consultar las secciones 4.4, 4.8 y 5.2). Asimismo, se debe evitar el uso concomitante de productos medicinales que se hayan relacionado con la toxicidad hepática, siempre que sea posible (consultar las secciones 4.4 y 4.8).</p> <p>Los pacientes que toman productos medicinales que, según se sabe, afectan la presión arterial o la función cardíaca deben monitorearse de cerca durante el tratamiento con clofarabina (consultar las secciones 4.4 y 4.8).</p> |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si el uso de medicamentos concomitantes específicos puede alterar el perfil de seguridad de la clofarabina. En caso de que la evidencia confirme tal cambio, se podrá justificar una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

24691



| | |
|---|---|
| Tolerancia y farmacocinética (PK) en insuficiencias renales | |
| Medidas propuestas | Declaración adicional sobre un ajuste de la dosis en un 25% menos, como mínimo, para pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), en el SPC propuesto durante las conversaciones con la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos). |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano de los eventos adversos. |
| Justificación de la medida propuesta | Se concluyó que, de acuerdo con dos análisis de farmacocinética realizados en la población, no se justifica un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 50-80 ml/min). Sin perjuicio de ello, para los pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina de 30-50 ml/min), estos análisis respaldan un ajuste de la dosis de, por lo menos, un 25% menos para todas las dosis recomendadas. Dado que no hay datos disponibles de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), el uso de clofarabina en esta población de pacientes continúa siendo contraindicado. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

| | |
|---|---|
| Tolerancia y PK en insuficiencias hepáticas | |
| Medidas propuestas | Los eventos adversos se monitorearán mediante actividades de PV de rutina. Para obtener un informe, consulte el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano del evento. |
| Justificación de la medida propuesta | En la población pediátrica, la experiencia en pacientes con insuficiencia hepática preexistente es limitada. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

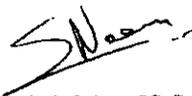

genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufentach
 PRESIDENTE



| | |
|---|--|
| Tolerancia y PK en insuficiencias cardíacas | |
| Medidas propuestas | Se monitorearán los eventos adversos cardíacos mediante actividades de PV de rutina. Informe detallado en el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Continuar con el monitoreo cercano del evento. |
| Justificación de la medida propuesta | En la población pediátrica, la experiencia en pacientes con insuficiencia cardíaca preexistente es limitada. |
| Detalles de otras medidas que pueden ser adoptadas sobre la base de los resultados de la medida y los criterios de decisión para adoptar dichas medidas | Se evaluarán los hallazgos para determinar si se justifica una enmienda al SPC. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

| | |
|--|--|
| Embarazo | |
| Medidas propuestas | El informe de eventos adversos asociados con el embarazo se realizará de acuerdo con los procedimientos de farmacovigilancia de rutina. Además se monitoreará el embarazo de acuerdo con los procedimientos de monitoreo de embarazo de Genzyme. Esta experiencia se informará en el PSUR. |
| Objetivo de la medida propuesta | Asegurar la óptima recolección de información sobre todos los embarazos y sus resultados, independientemente de la presencia de un evento adverso asociado. |
| Justificación de la medida propuesta | No hay datos sobre el uso de la clofarabina en mujeres embarazadas. En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. |
| Hitos para la evaluación y realización de informes, incluida la justificación sobre la elección de hitos | La evaluación se realizará a intervalos anuales para ser incluida en una sección especial del PSUR. |

Siempre que se disponga de nuevos datos provenientes del Programa Europeo de Registro de Clofarabina, en relación con cualquiera de las preocupaciones de seguridad mencionadas anteriormente, dichos datos se enviarán.


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE

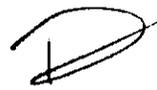


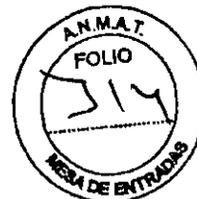
2453



| Medidas | Hitos/Tiempo calendario |
|---|--|
| Revisar posibles señales de seguridad en las enumeraciones acumulativas de datos informados espontáneamente. | Cada trimestre |
| Evaluar los eventos adversos informados para determinar los riesgos potenciales o posibles e incluirlos en los PSUR de la UE. | Cada año |
| Implementar el Programa de Registro de Clofarabina en Europa. | Tan pronto como se obtenga una opinión favorable del CHMP (Comité de productos medicinales de uso humano) sobre la Enmienda 3 (abril de 2009). |


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE





PARTE II

3 EVALUACIÓN DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES PARA LA MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

| 3.1 Tabla de resumen de las medidas planeadas para cada preocupación de seguridad | | |
|---|--|---|
| Preocupación de seguridad | ¿Las actividades para la minimización de riesgos son suficientes? SÍ/NO | Descripción de la actividad de rutina y justificación |
| Riesgos importantes identificados | | |
| Insuficiencia de la médula ósea (mielosupresión) | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: advertencias especiales y precauciones de uso, sobredosis, datos preclínicos de seguridad Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares y a que la terapia puede interrumpirse rápidamente, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos. |
| Hepatotoxicidad | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: contraindicaciones, advertencias especiales y precauciones de uso e interacciones con otros productos medicinales, datos preclínicos de seguridad Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares y a que la terapia puede interrumpirse rápidamente, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos. |
| VOD | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: advertencias especiales y precauciones de uso Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos. |
| Cardiotoxicidad | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: contraindicaciones y advertencias especiales y precauciones de uso Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos. |
| TLS | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: advertencias especiales y precauciones de uso Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares y a que la terapia puede interrumpirse rápidamente, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos. |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hulenbach
 PRESIDENTE



| | | |
|-------------------------------------|----|--|
| SRIS/CLS | SÍ | <p>SPC de rutina para la minimización de riesgos: advertencias especiales y precauciones de uso</p> <p>Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares y a que la terapia puede interrumpirse rápidamente, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos.</p> |
| NET y SSJ | SÍ | <p>SPC de rutina para la minimización de riesgos: efectos indeseables</p> <p>Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante exámenes físicos de rutina regulares, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos.</p> |
| Pancreatitis | SÍ | <p>SPC de rutina para la minimización de riesgos: efectos indeseables</p> <p>Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio y exámenes físicos de rutina regulares, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos.</p> |
| Erupción | SÍ | <p>SPC de rutina para la minimización de riesgos: efectos indeseables</p> <p>Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante exámenes físicos de rutina regulares, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos.</p> |
| Riesgos posibles importantes | | |
| Nefropatía tóxica | SÍ | <p>SPC de rutina para la minimización de riesgos: contraindicaciones, advertencias especiales y precauciones de uso e interacciones con otros productos medicinales; propiedades farmacocinéticas.</p> <p>Justificación: debido a que las anomalías pueden identificarse mediante pruebas de laboratorio de rutina regulares y a que la terapia puede interrumpirse rápidamente, se puede justificar la dependencia de actividades de rutina para el manejo de riesgos.</p> <p>Asimismo, en abril de 2009, el MAH (Titular de Autorización de Comercialización) envió los resultados de dos análisis de farmacocinética que se realizaron en la población. Después de la evaluación de la EMEA, el SPC se actualizará según sea necesario.</p> |
| Colitis neutropénica | SÍ | <p>Las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran apropiadas para una mayor caracterización de este posible riesgo.</p> <p>Justificación: se han informado casos de tiflitis hasta en un 46% de los casos de leucemia infantil durante la autopsia; otros cálculos varían entre un 10 y un 40% de los casos de leucemia (Bravo, 2002, <i>Current Gastroenterology Reports</i>). La colitis neutropénica se presentó ante casos de mielosupresión severa, ya sea relacionada con el tratamiento o con la enfermedad. Las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran apropiadas para una mayor caracterización de este posible riesgo.</p> |
| Teratogenicidad | SÍ | <p>SPC de rutina para la minimización de riesgos: embarazo y lactancia; Datos preclínicos de seguridad</p> <p>Justificación: se recomienda evitar el embarazo. Hacer esto puede prevenir la toxicidad. Las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran apropiadas para una mayor caracterización de este posible riesgo.</p> |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

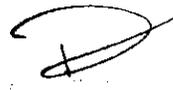


| | | |
|------------|----|--|
| Fertilidad | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: embarazo y lactancia; Datos preclínicos de seguridad Las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran apropiadas para una mayor caracterización de este posible riesgo. |
|------------|----|--|

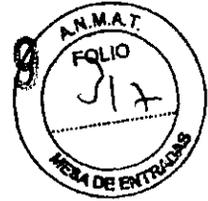
| Información importante faltante | | |
|--|----|--|
| Seguridad del uso durante más de 3 ciclos | SÍ | Las prácticas de rutina para la minimización de riesgos se consideran apropiadas para una mayor caracterización de esta información faltante. |
| Interacciones del fármaco con otros medicamentos concomitantes usados frecuentemente | SÍ | Las prácticas de rutina para la minimización de riesgos se consideran apropiadas para una mayor caracterización de esta información faltante. |
| Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia renal | SÍ | Minimización de riesgos de rutina: SPC: declaración adicional sobre un ajuste de la dosis en un 25% menos, como mínimo, para pacientes con insuficiencia renal moderada (clearance de creatinina 30-50 ml/min), en el SPC. |
| Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia hepática | SÍ | Las prácticas de rutina para la minimización de riesgos se consideran apropiadas para una mayor caracterización de esta información faltante. |
| Tolerancia y farmacocinética en casos de insuficiencia cardíaca | SÍ | Las prácticas de rutina para la minimización de riesgos se consideran apropiadas para una mayor caracterización de esta información faltante. |
| Embarazo | SÍ | SPC de rutina para la minimización de riesgos: embarazo Datos preclínicos de seguridad Justificación: se recomienda evitar el embarazo y la lactancia. Hacer esto puede prevenir la toxicidad. Las prácticas de farmacovigilancia de rutina se consideran apropiadas para una mayor caracterización de esta información faltante. |

3.2 Posibles errores en la medicación

Se considera que el riesgo de errores en la medicación es tan bajo como práctico, a pesar de que la clofarabina sea un agente antimitótico y requiera una manipulación cuidadosa. En la Sección 6.6 del SPC, se proporcionan las advertencias apropiadas para los usuarios. El etiquetado del envase proporciona advertencias apropiadas con respecto al uso intravenoso únicamente. La falta de una vía alternativa para la administración de rutina de la clofarabina, p. ej.: la vía intratecal, hace improbable que dicha ruta se utilice por error. La reconstitución es simple desde el punto de vista técnico, mediante el uso de un filtro comúnmente disponible en entornos oncológicos. Los usuarios deben tomar las precauciones comunes apropiadas para la administración de agentes antimitóticos, en los casos en que la dosis se base en cálculos de área de superficie corporal, y aumentar la dosis de clofarabina de acuerdo con las normas locales, p. ej.: al verificar con otro miembro del equipo. Debido a que la clofarabina se administra como agente único, el peligro de confusión es menor cuando se lo compara con la necesidad de dar medicamentos similares en forma concomitante.



genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE

2468



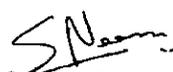
4 PLAN PARA LA MINIMIZACIÓN DE RIESGOS

No se requieren medidas adicionales para la minimización de riesgos, más allá de la farmacovigilancia usual.

Por lo tanto, esta sección no se aplica. No existen riesgos posibles o identificados, para los cuales se hayan planeado actividades adicionales para la minimización de riesgos.

5 RESUMEN DEL PLAN PARA EL MANEJO DE RIESGOS DE LA UE

| Preocupación de seguridad | Actividades de farmacovigilancia propuestas (de rutina y adicionales) | Actividades para la minimización de riesgos propuestas (de rutina y adicionales) |
|--|---|--|
| Insuficiencia de la médula ósea (miclosupresión) | Farmacovigilancia de rutina | Advertencia en la Sección 4.4 del SPC: "... es un agente antineoplásico potente con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas que podrían ser significativas". "Por lo tanto, los siguientes parámetros deben monitorearse de cerca en pacientes sometidos a tratamientos con clofarabina: deben obtenerse conteos sanguíneos completos y de plaquetas a intervalos regulares y con más frecuencia en pacientes que desarrollen citopenias". La Sección 4.8 del SPC se actualizará para reflejar esta cuestión. |
| Hepatotoxicidad | Farmacovigilancia de rutina | <p>Contraindicación en la Sección 4.3 del SPC "...utilizar en pacientes con insuficiencia hepática severa".</p> <p>Advertencia en la Sección 4.4 del SPC: "Por lo tanto, los siguientes parámetros deben monitorearse de cerca ...función hepática antes, durante el tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente la clofarabina si se observan aumentos importantes en... la bilirrubina". "No existe experiencia en pacientes con disfunción hepática (bilirrubina sérica > 1,5 x ULN más AST y ALT > 5 x ULN) y el hígado es un posible órgano objetivo para la toxicidad. Por consiguiente, la clofarabina debe utilizarse con precaución en pacientes con disfunción hepática leve a moderada... Se debe evitar el uso concomitante de productos medicinales que se hayan relacionado con la toxicidad hepática, siempre que sea posible".</p> <p>Recomendación en la Sección 4.5 del SPC, que indica que "debe evitarse el uso concomitante de productos medicinales que se hayan relacionado con la toxicidad hepática, siempre que sea posible".</p> <p>Sección 4.8 del SPC: eventos adversos relacionados con trastornos hepato-biliares: El hígado es un posible órgano objetivo para la toxicidad de la clofarabina, y el 25,2 % de los pacientes experimentaron por lo menos un evento adverso relacionado con trastornos hepato-biliares (consultar las secciones 4.3 y 4.4). Se consideró que seis eventos estaban relacionados con la clofarabina, de los cuales los siguiente se consideraron serios: colecistitis aguda (1 evento), coledocitis (1 evento), lesión hepatocelular (1 evento; el paciente falleció [consultar arriba]) e hiperbilirrubinemia (1 evento; el paciente interrumpió la terapia [consultar arriba]). Dos informes pediátricos (1,7%) sobre enfermedad veno-oclusiva (VOD) se consideraron que estaban relacionados con el fármaco del estudio. Asimismo, 50 de 113 pacientes que recibieron clofarabina tuvieron por lo menos niveles de ALT severamente altos (por lo menos CTC de grado 3 del NCI en EE. UU.), 36 de 100 tuvieron AST elevado y 15 de 114, bilirrubina elevada. La mayoría de los aumentos en ALT y AST se produjeron dentro de los 10 días posteriores a la administración de clofarabina y regresaron a un grado ≤ 2 en 15 días. En los casos de datos de seguimiento disponibles, la mayoría de los aumentos de bilirrubina regresaron a un grado ≤ 2 en 10 días.</p> |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



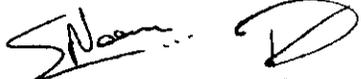
| | | |
|-----------------|-----------------------------|---|
| VOD | Farmacovigilancia de rutina | <p>Advertencia en la Sección 4.4 del SPC, que indica que los pacientes “que hayan recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas (HSCT) pueden tener mayor riesgo de hepatotoxicidad que sugiera una enfermedad veno-oclusiva (VOD) después del tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) cuando se utiliza en combinación con etopósido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²)”.</p> <p>Sección 4.8 del SPC: eventos adversos relacionados con trastornos hepato biliares: El hígado es un posible órgano objetivo para la toxicidad de la clofarabina, y el 25,2 % de los pacientes experimentaron por lo menos un evento adverso relacionado con trastornos hepato biliares (consultar las secciones 4.3 y 4.4). Se consideró que seis eventos estaban relacionados con la clofarabina, de los cuales los siguiente se consideraron serios: colecistitis aguda (1 evento), colelitiasis (1 evento), lesión hepatocelular (1 evento; el paciente falleció [consultar arriba]) e hiperbilirrubinemia (1 evento; el paciente interrumpió la terapia [consultar arriba]). Dos informes pediátricos (1,7%) sobre enfermedad veno-oclusiva (VOD) se consideraron que estaban relacionados con el fármaco del estudio.</p> |
| Cardiotoxicidad | Farmacovigilancia de rutina | <p>Advertencia en la Sección 4.4 del SPC, que indica que los pacientes “con enfermedad cardiaca y aquellos que reciban productos medicinales que, según se sabe, afectan la presión arterial o la función cardiaca, deben ser monitoreados minuciosamente durante el tratamiento con clofarabina” (consultar las secciones 4.5 y 4.8)”.</p> |
| TLS | Farmacovigilancia de rutina | <p>Advertencia en la Sección 4.4, que indica que los pacientes “sometidos a tratamiento con clofarabina deben evaluarse y monitorearse para verificar signos y síntomas del síndrome de lisis tumoral y la liberación de citoquinas (p. ej.: taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que podrían resultar en Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)/síndrome de fuga capilar o disfunción orgánica (consultar la Sección 4.8). Los pacientes deben recibir fluidos por vía IV durante los 5 días del periodo de administración de clofarabina”.</p> |
| SRIS/CLS | Farmacovigilancia de rutina | <p>Advertencia en la Sección 4.4, que indica que los pacientes sometidos a tratamiento con clofarabina deben evaluarse y monitorearse para verificar signos y síntomas del síndrome de lisis tumoral y la liberación de citoquinas (p. ej.: taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que podrían resultar en Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)/síndrome de fuga capilar o disfunción orgánica (consultar la Sección 4.8). Los pacientes deben recibir fluidos por vía IV durante los 5 días del periodo de administración de clofarabina”. El uso de esteroides profilácticos (p. ej.: 100 mg/m² de hidrocortisona en los días 1 a 3) puede ser beneficioso para prevenir signos o síntomas de SRIS o fuga capilar. Si los pacientes presentan signos o síntomas tempranos de SRIS/síndrome de fuga capilar o disfunción orgánica importante, se debe interrumpir inmediatamente la clofarabina e implementar las medidas de respaldo apropiadas. Se puede considerar un tratamiento adicional con clofarabina, por lo general en una dosis menor, cuando los pacientes se estabilizan y la función orgánica ha regresado al estado basal.</p> |
| NET y SSSJ | Farmacovigilancia de rutina | <p>Efectos indeseables en la Sección 4.8 sobre “el informe de casos poco comunes de Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) en pacientes tratados con clofarabina”.</p> |
| Pancreatitis | Farmacovigilancia de rutina | <p>Efectos indeseables en la Sección 4.8, que indica que “se han informado casos de pancreatitis y/o aumento de la amilasa sérica y la lipasa durante el tratamiento con clofarabina”.</p> |
| Erupción | Farmacovigilancia de rutina | <p>Efectos indeseables en la Sección 4.8: las erupciones constituyen uno de los eventos adversos informados con mayor frecuencia “...erupciones (21%)...”.</p> |



genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| | | |
|----------------------|-----------------------------|--|
| Nefropatía tóxica | Farmacovigilancia de rutina | <p>Contraindicación en la Sección 4.3 del SPC "...utilizar en pacientes con ...insuficiencia renal severa..."</p> <p>Advertencia en la Sección 4.4 del SPC: "Por lo tanto, los siguientes parámetros deben monitorearse de cerca ...función... renal antes, durante el tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente la clofarabina si se observan aumentos importantes en... la creatinina".</p> <p>Recomendación en la Sección 4.5 del SPC, que indica que el "uso concomitante de productos medicinales que se hayan relacionado con la toxicidad renal y aquellos eliminados a través de secreción tubular, debe evitarse en especial durante los el período de 5 días de administración de clofarabina".</p> <p>Sección 4.8 del SPC: eventos adversos relacionados con trastornos renales y urinarios: 41 pacientes de 115 (35,7%) experimentaron por lo menos un evento adverso relacionado con trastornos renales y urinarios. La toxicidad renal con mayor prevalencia en pacientes pediátricos fue la creatinina elevada. Se produjeron niveles elevados de creatinina de grado 3 ó 4 en el 8% de los pacientes. Los medicamentos nefrotóxicos, de lisis tumoral y lisis tumoral con hiperuricemia pueden contribuir a la toxicidad renal (consultar las secciones 4.3 y 4.4). Se observó hematuria en el 13% del total de los pacientes. Se consideró que 4 eventos renales adversos de 115 pacientes estaban relacionados con la clofarabina, de los cuales ninguno resultó ser serio; hematuria (3 eventos) y disfunción renal aguda (1 evento) (consultar las secciones 4.3 y 4.4).</p> |
| Colitis neutropénica | Farmacovigilancia de rutina | Ninguna |
| Teratogenicidad | Farmacovigilancia de rutina | <p>Advertencia en la Sección 4.6 del SPC: "No existen datos sobre el uso de clofarabina en mujeres embarazadas. En estudios con animales se observó toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. La clofarabina puede causar serios defectos de nacimiento cuando se administra durante el embarazo. Por lo tanto, la clofarabina no debe utilizarse durante el embarazo, en especial durante el primer trimestre, a menos que sea claramente necesario (p. ej.: únicamente cuando el posible beneficio para la madre supere el riesgo para el feto). Si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, se le debe informar sobre el posible peligro para el feto.</p> <p>Las mujeres con capacidad reproductiva y los hombres sexualmente activos deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento.</p> <p>Sección 5.3 del SPC: "La clofarabina resultó teratogénica en ratas y conejos. Se han informado aumentos en pérdida posterior al implante, disminución de peso en el cuerpo del feto y tamaños reducidos de las crías, junto con aumentos en la cantidad de malformaciones (externas gruesas, tejidos blandos) y alteraciones esqueléticas (incluidas la osificación retrasada) en ratas que recibieron dosis que aumentaron aproximadamente de 2 a 3 veces la exposición clínica (54 mg/m²/día) y en conejos que recibieron 12 mg/m²/día de clofarabina. (No existen datos de exposición en conejos). El umbral para la toxicidad de desarrollo fue de 6 mg/m²/día en ratas y de 1,2 mg/m²/día en conejos. El nivel de efecto no observable para la toxicidad maternal en ratas fue de 18 mg/m²/día y en conejos fue de más de 12 mg/m²/día.</p> |


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



| | | |
|---------------|-----------------------------|--|
| In fertilidad | Farmacovigilancia de rutina | <p>Advertencia en la Sección 4.6 del SPC: "Se observaron casos de toxicidad relacionada con la dosis en los órganos reproductivos masculinos de ratones, ratas y perros, y se observaron casos de toxicidad en los órganos reproductivos femeninos de los ratones (consultar la Sección 5.3). Como no se conocen los efectos del tratamiento con clofarabina en la fertilidad de los seres humanos, las cuestiones relativas a la planificación reproductiva deben analizarse con los pacientes, según corresponda".</p> <p>Sección 5.3 del SPC: "Se ha observado toxicidad relacionada con la dosis en los órganos reproductores masculinos de ratones, ratas y perros. Estos efectos incluyen la degeneración bilateral del epitelio seminífero con espermátidas retenidas y atrofia de células intersticiales en ratas, en niveles de exposición exagerados (150 mg/m²/día), y la degeneración de células de la epididimis y la degeneración del epitelio seminífero en perros, en niveles de exposición clínicamente relevantes (> 7,5 mg/m²/día de clofarabina)". "Se observó atrofia o degeneración en los ovarios retrasada y apoptosis mucosa uterina en ratones hembras, en la única dosis utilizada de 225 mg/m²/día de clofarabina".</p> |
|---------------|-----------------------------|--|

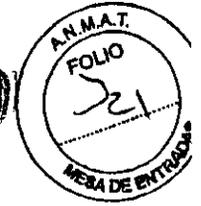
6. PERSONA DE CONTACTO PARA ESTE AR-RMP

| | |
|-------------------------|--|
| Nombre | Darío Gabriel Letzen |
| Cargo | Director Técnico |
| Información de contacto | Dario.letzen@genzyme.com TE (011) 4708-6958 |
| Firma | |


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE

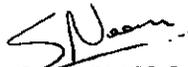


2469



Referencias (disponibles a pedido)

- Bravo, 2002, *Current Gastroenterology Reports* Cakesen H, Öner AF. *Toxic epidermal necrolysis in a girl with leukemia receiving methotrexate*. Indian Pediatrics 2001;38(4):426.
- De Wolf C, Jansen R, Yamaguchi H, et al. *Contribution of the drug transporter ABCG2 (breast cancer resistance protein) to resistance against anticancer nucleosides*. Clin Cancer Res 2008;7(9):3092-3102.
- Floyd J, Mirza I, Sachs B, et al. *Hepatotoxicity of chemotherapy*. Semin Oncol 2006;33(1):50-67.
- Garrington T, Bensard D, Ingram JD, Silliman CC. *Successful management with Octreotide of child with L. asparaginase induced hemorrhagic pancreatitis*. Med Pediatr Oncol 1998;30:106-109.
- Garra GP. *Toxic Epidermal Necrolysis*. eMedicine, artículo del 24 de junio de 2009. Extraído el 19 de agosto de 2009 de <http://emedicine.medscape.com/article/787323-overview>. Giantris A, Abdurrahman L, Hinkle A, Asselin B, Lipshultz SE. *Anthracycline-induced cardiotoxicity in children and young adults*. Crit Rev Oncol Hematol 1998;27:53-68.
- Hinkle A, et al. *Cardiac late effects and prevention strategies for children treated with anthracyclines*. European Pharmacother 2003:1-5.
- Katz, JA et al. *Typhlitis. An 18-year experience and postmortem review*. Cancer 1990;65:1041.
- Kintzel PE. *Anticancer drug-induced kidney disorders*. Drug Saf 2001;24:19-38.
- Krischer JP, Epstein S, Cuthbertson DD, Goorin AM, Epstein ML, Lipshultz SE. *Clinical cardiotoxicity following anthracycline treatment for childhood cancer: the Pediatric Oncology Group experience*. J Clin Oncol 1997;15:1544-1552.
- Lipshultz SE. *Ventricular dysfunction clinical research in infants, children and adolescents*. Prog Pediatr Cardiol 2000 Nov 4;12(1):1-28.
- Lipshultz SE, Colan SD, Gelber RD, Perez-Atayde AR, Sallan SE, Sanders SP. *Late cardiac effects of doxorubicin therapy for acute lymphoblastic leukemia in childhood*. N Engl J Med 1991;324:808-815.
- Mertens R, Brost H, Granzen B, Nowak-Gottl U. *Antithrombin treatment of severe hepatic veno-occlusive disease in children with cancer*. Eur J Pediatr 1999;158(Suppl 3):S154-S158.
- Ozkan A, Apak H, Celkan T, Yuksel L, Yildiz I. *Toxic epidermal necrolysis after the use of high-dose cytosine arabinoside*. Pediatr Dermatol 2001;18(1):38-40.
- Pai VB, Nahata MC. *Cardiotoxicity of chemotherapeutic agents: incidence, treatment and prevention*. Drug Saf 2000;22:263-302.
- Pui CH, Robison LL, Look AT. *Acute lymphoblastic leukaemia*. Lancet 2008;371(9617):1030-1043.
- Rangel-Fausto MS, Pittet D, Costigan M. *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study*. JAMA. 1995;273:117-123.


genzyme
 DE ARGENTINA S.A.
 Sergio F. Navarro Hufenbach
 PRESIDENTE



1489



Redaelli A, Laskin BL, Stephens JM, Botteman MF, Pashos CL. *A systematic literature review of the clinical and epidemiological burden of acute lymphoblastic leukaemia (ALL)*. Eur J Cancer Care (Engl). 2005;14(1):53-62.

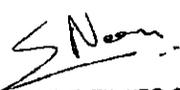
Seiter K. *Acute Lymphoblastic Leukemia*. eMedicine, artículo del 3 de febrero de 2009. Extraído el 19 de agosto de 2009 de <http://emedicine.medscape.com/article/207631-overview>.

Truong TH, Beyene J, Hitzler J, Abla O, Maloney AM, Weitzman S, Sung L. *Features at presentation predict children with acute lymphoblastic leukemia at low risk for tumour lysis syndrome*. Cancer 2007;110:1832-1839.

Wade DS, Nava HR, Douglass HO Jr. *Neutropenic enterocolitis: clinical diagnosis and treatment*. Cancer 1992;69:17-23.

Wong Kee Song L-M. *Necrotizing enterocolitis (typhlitis) in adults*. Revisión de Up to Date, 2009. Disponible en <http://www.uptodate.com>.

Yang CH, Yang LJ, Jaing TH, Chan HL. *Toxic epidermal necrolysis following combination of methotrexate and trimethoprim-sulfamethoxazole*. Int J Dermatol 2000;39:621-623.


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hulenbach
PRESIDENTE



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-011374-08-5

El Interventor de la Administración Nacional de Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 2 4 6 9, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por GENZYME DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CLOLAR

Nombre/s genérico/s: CLOFARABINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMACHEMIE B.V.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SWENSWEG 5 2031 GA, HAARLEM.
PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA
149/61 BOULOGNE, PCIA. DE BUENOS AIRES.

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



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

Forma farmacéutica: SOLUCION P/ PERFUSION.

Nombre Comercial: CLOLAR .

Clasificación ATC: L01BB06.

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

Concentración/es: 20 MG de CLOFARABINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: CLOFARABINA 20 MG.

Excipientes: CLORURO DE SODIO 180 MG, AGUA PARA INYECCION C.S.P. 20 ML.

Origen del producto: Biológico

Vía/s de administración: INFUSION IV.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO TIPO I USP C / TAPON BUTILO Y PRECINTO DE ALUMINIO.

Presentación: 1-2-4-10 VIALES.



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

Contenido por unidad de venta: 1-2-4-10 VIALES.

Período de vida Útil: 36 meses

Forma de conservación: NO CONGELAR; desde: 15 °C. hasta: 30 °C..

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: PHARMACHEMIE B.V.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: SWENSWEG 5 2031 GA, HAARLEM.
PAÍSES BAJOS.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: PAISES BAJOS.

País de Procedencia: INGLATERRA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA
149/61 BOULOGNE, PCIA. DE BUENOS AIRES.

Se extiende a GENZYME DE ARGENTINA S.A. el Certificado N° 55570, en la
Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 13 MAY 2010 de _____, siendo
su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

2469

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.