

## DISPOSICIÓN N° 11741



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 21 DE OCTUBRE DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000007-14-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS ASPEN SA solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina y en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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

## DISPOSICIÓN N° 11741



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ADENAT

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

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

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

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

## DISPOSICIÓN N° 11741

### MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

#### DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS ASPEN SA la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LUVUDEN y nombre/s genérico/s CLOFARABINA ,la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF - 29/07/2016 12:08:33, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION05.PDF - 10/08/2016 16:45:50, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF - 12/04/2016 15:44:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 15/01/2015 14:27:50 .

ARTÍCULO 3º.- 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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular

## DISPOSICIÓN N° 11741



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración 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.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000007-14-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

# Información al Paciente – Laboratorios Aspen S.A.

## LUVUDEN

CLOFARABINA 20 mg

Solución Inyectable

Exclusivamente para infusión intravenosa

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

### INFORMACION PARA EL PACIENTE:

#### Contenido del prospecto:

1. Uso del Luvuden
2. Precauciones.
3. Como administrar Luvuden.
4. Efectos No Deseados.
5. Como conservar Luvuden.

#### 1. Uso del Luvuden:

La información contenida en esta guía NO reemplaza la información que le brinda el médico, sino que es un complemento. **Luvuden** se utiliza para tratar pacientes jóvenes (de 1 hasta 21 años) con leucemia linfoblástica aguda en los que al menos 2 tratamientos previamente administrados no han funcionado o han dejado de hacerlo. La leucemia linfoblástica aguda se debe al crecimiento anómalo de algunos tipos de glóbulos blancos. **Luvuden** forma parte de una familia de medicamentos denominados agentes antineoplásicos citotóxicos. Actúa dificultando el crecimiento y/ o reparación de estos glóbulos blancos anómalos, que se multiplican con gran rapidez, como las células cancerosas.

#### 2. PRECAUCIONES:

No tome **Luvuden** si es alérgico a su principio activo o a los demás componentes que contiene. *Los síntomas de alergia pueden ser:*

- Dificultad para respirar, falta de aire o silbidos en el pecho.
- Sarpullido, picazón o ronchas en la piel.
- Hinchazón de la cara, labios, lengua u otras partes del cuerpo.

#### *Es importante que informe al médico si:*

- Usted es mujer y desea quedar embarazada debido a que no se recomienda el uso de **Luvuden** durante el embarazo a menos que sea claramente necesario.
- Usted es mujer y quedó embarazada inmediatamente previo al inicio del tratamiento, durante o inmediatamente luego, así como no amamantar durante dichos períodos.
- Usted es varón y su pareja intenta quedar embarazada al mismo tiempo que recibe **Luvuden** o inmediatamente después de haber finalizado el tratamiento.

**Hable con su médico acerca de los métodos anticonceptivos a utilizar durante el tratamiento con Luvuden.**

# Información al Paciente – Laboratorios Aspen S.A.

## Es importante que informe al médico si:

- Si ha sufrido algún tipo de reacción grave con anterioridad después del uso de este medicamento.
- Si padece alguna enfermedad hepática o la padeció en el pasado.
- Si padece alguna enfermedad renal o la padeció en el pasado.
- Si padece alguna enfermedad cardíaca o la padeció en el pasado.
- Si padece alguna enfermedad de la médula ósea o la padeció en el pasado.
- Si padece cualquier trastorno sanguíneo o enfermedad que cause o haya causado alteraciones en el recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas.
- Si padece infección por HIV/ SIDA o cualquier otra alteración de la inmunidad.
- Si le han indicado una dieta restringida en sodio, debido a que Luvuden contiene 180 mg de cloruro de sodio (sal) en cada frasco ampolla lo que equivale a 70.77 mg de sodio.
- Si presenta fiebre o evento infeccioso, antes del inicio del tratamiento, durante y después del mismo

## Es importante que informe al médico si utiliza otros medicamentos tales como:

- Medicamentos para una enfermedad del corazón.
- Cualquier medicamento que produzca cambios en la presión arterial.
- Medicamentos que afecten al hígado o los riñones.
- Otros medicamentos antineoplásicos
- Algunas vacunas.
- Cualquier otro medicamento.

## Conducción y uso de máquinas:

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si se siente mareado, a punto de perder el conocimiento o sin fuerzas durante el tratamiento con **Luvuden**. Si usted es el padre o la madre de un niño en tratamiento con **Luvuden**, informe al médico si su hijo se encuentra en alguna de las situaciones descritas arriba.

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

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

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

-Control de la función hepática y renal antes de y durante el período de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con LUVUDEN en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina o de bilirrubina.

## Información al Paciente – Laboratorios Aspen S.A.

-Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el período de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de la supresión de la función medular.

Ésta suele ser reversible y dosis dependiente.

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

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

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

### **3. Como administrar Luvuden:**

**Luvuden** debe ser administrado bajo la estricta supervisión de un médico especialista en oncohematología.

El médico vigilará su estado de salud durante la administración y puede modificar la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento.

## Información al Paciente – Laboratorios Aspen S.A.

---

Es importante que beba abundante agua para evitar la deshidratación durante el tratamiento. Antes de su administración, es necesario diluir en una solución de cloruro sódico (sal y agua). Informe a su médico si está siguiendo una dieta con contenido restringido de sodio, ya que ello podría afectar al modo en que se le administrará el medicamento.

El médico le administrará **Luvuden** una vez al día durante 5 días. Se le suministrará en forma de perfusión a través de un tubo largo y delgado que se introduce en una vena (un gotero) o en un pequeño dispositivo médico que se inserta debajo de la piel (port-a-cath), si usted (o su hijo) lo tiene implantado. Esta administración debe ser realizada por una enfermera o un médico. La perfusión se administrará a lo largo de un intervalo de 2 horas. Si Usted (o su hijo) tiene un peso menor a 20 Kg, se considerará un tiempo de perfusión mayor a 2 horas para evitar concentraciones de **Luvuden** excesivamente elevadas.

Según la respuesta al tratamiento, puede ser necesario más de un ciclo de tratamiento, con un intervalo aproximado de 2 a 6 semanas entre cada ciclo, contando a partir del inicio del ciclo previo.

El médico determinará la cantidad de ciclos que debe recibir el paciente y ajustará la dosis en función de las condiciones clínicas de cada paciente. Durante el tratamiento con **Luvuden**, el médico le realizará análisis de sangre y otras pruebas de forma periódica a fin de vigilar su estado de salud y detectar efectos no deseados.

Informe al médico cualquier efecto adverso que experimente durante el tratamiento con **Luvuden** o, si es necesario, acuda a un centro de urgencia para ser asistido.

Es importante cumplir con todas las indicaciones que le dé el médico durante el tratamiento con **Luvuden**.

Informe a cualquier otro profesional que lo asista (médico, dentista) que se encuentra recibiendo **Luvuden**.

**Luvuden** puede disminuir el número de glóbulos blancos y plaquetas en la sangre lo que implica un riesgo mayor de adquirir una infección o presentar una hemorragia.

**Para reducir el riesgo de infección y hemorragia el paciente bajo tratamiento con Luvuden debe:**

- Evitar el contacto o exposición con cualquier persona que padezca una infección.
- Consultar con el médico en forma inmediata si piensa que puede haber adquirido una infección, o si presenta fiebre, escalofríos, tos, dolor de garganta, dolor lumbar, abdominal o torácico, o dificultad o dolor al orinar.
- Consultar al médico inmediatamente si observa un sangrado inusual, moretones, materia fecal de color negro, sangre en la orina o en la materia fecal o puntos rojos en la piel. Tener cuidado cuando usa cepillos de dientes, palillos dentales (escarbadientes) o hilo dental. Consulte al médico o al dentista sobre la manera más adecuada para mantener la higiene bucal en estas condiciones. Consulte al médico antes de someterse a una intervención odontológica.



## Información al Paciente – Laboratorios Aspen S.A.

---

- Tener especial precaución de no cortarse al utilizar objetos cortantes o punzantes (hojas de afeitarse, tijeras de uñas, etc.).
- Evitar deportes de contacto u otras situaciones que lo expongan a traumatismos o heridas.

### 4. Efectos no Deseados:

**Luvuden**, puede producir efectos no deseados.

Durante el tratamiento con **Luvuden** se han observado los siguientes efectos secundarios más comunes que se incluyen en la lista siguiente, pero esto no implica que necesariamente deba presentar alguno de ellos, informe a su médico:

- Náuseas y vómitos.
- Diarrea.
- Dolor de cabeza (cefalea).
- Cansancio o debilidad inusual.
- Ansiedad o nerviosismo.
- Fiebre.
- Enrojecimiento, picazón e inflamación de la piel.
- Erupción o descamación de la piel.
- Inflamación de los revestimientos mucosos (húmedos) de la boca y de otras zonas del cuerpo.
- Más infecciones que lo normal.
- Pérdida del cabello.
- Pérdida o disminución del apetito.
- Pérdida de peso.

La siguiente lista incluye efectos secundarios muy graves, consulte en forma inmediata a su médico o solicite atención médica de urgencia si presenta alguno de estos efectos secundarios:

- Fiebre elevada.
- Dificultad para respirar, sensación de falta de aire o que tiene que respirar más rápido y tos.
- Sangrado nasal (epistaxis), sangrado de encías, úlceras bucales.
- Cambios en la frecuencia cardíaca (palpitaciones).
- Retención de líquido (edema.)
- Sensación de sed y orina más oscura que lo habitual (concentrada): pueden ser síntomas de deshidratación.
- Mareos, aturdimiento (sensación de que está a punto de perder el conocimiento) o desmayo: pueden ser un síntoma de que la presión arterial está demasiado baja.
- Náuseas y vómitos severos.
- Diarrea severa.
- Sangre en orina.
- Vómitos de sangre, dolor de estómago.

## Información al Paciente – Laboratorios Aspen S.A.

- Color amarillento de la piel y los ojos (ictericia).
- Moretones o magulladuras en la piel, cambios en el color de la piel, pérdida del cabello.
- Piel seca o aumento de la sudoración.
- Sensación de entumecimiento.
- Dolor en el pecho o en los huesos.
- Dolor de cuello o de espalda, dolor en articulaciones y en músculos.
- Síntomas de reacción alérgica severa como dificultad para respirar, silbidos en el pecho, hinchazón de la cara, los labios, la lengua u otras áreas del cuerpo, erupciones, picazón o ronchas en la piel (urticaria).

Algunos pacientes pueden presentar otros efectos secundarios no incluidos en las listas anteriores, por este motivo informe al médico cualquier situación en la que no se sienta bien.

Recuerde que los beneficios y los efectos secundarios pueden tardar cierto tiempo en aparecer, incluso luego de haber finalizado el tratamiento, por ello informe al médico ante la aparición de alguno de los efectos secundarios anteriormente listados.

### 5. Como conservar Luvuden:

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

**No congelar.** Se debe conservar a una temperatura ambiente entre 15 y 30 °C.

**Luvuden** se encuentra en una solución concentrada para infusión endovenosa que debe diluirse antes de ser administrada. Una vez preparado y diluido, **Luvuden** se debe utilizar de forma inmediata o en un plazo máximo de 24 horas si se conserva en la heladera a 2°C y 8°C.

*Este folleto resume la información más importante de **Luvuden Aspen**, para mayor información y ANTE CUALQUIER DUDA CONSULTE CON SU MEDICO Y/O FARMACEUTICO*

### **MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°:

**Laboratorios Aspen S.A**

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Web: [www.aspen-lab.com](http://www.aspen-lab.com) / [farmacovigilancia@aspen-lab.com](mailto:farmacovigilancia@aspen-lab.com)

Teléfonos: (011) 4-637-6367 / 8850

Dirección Técnica: Lorena N. Durante, Farmacéutica

# Información al Paciente - Laboratorios Aspen S.A.



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

firma  
Digital



RABOSTO Hugo

firma  
Digital



DURANTE Lorena Natalia  
Directora técnica  
LABORATORIOS ASPEN SA  
30-61056222-8

firma  
Digital

**LUVUDEN**  
**CLOFARABINA 20 mg**  
**Solución Inyectable**  
**Exclusivamente para infusión intravenosa**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina	20,00 mg
Cloruro de Sodio	180,00 mg
Solución Hidroxido de Sodio c.s.p. pH 4.5-7.5	
Agua Calidad Inyectable c.s.p.	20,00 ml

**Descripción:**

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

**Indicaciones Terapéuticas:**

**Leucemia Linfoblástica Aguda Pediátrica Recidivante o Refractaria**

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

**Acción farmacológica**

**Mecanismo de acción:**

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

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

La clofarabina es metabolizada secuencialmente intracelularmente al meta bolito 5' monofosfato por la deoxicitidina quinasa y mono y di-fosfo-quinasas en el meta bolito activo  $\gamma$ -trifosfato la clofarabina presenta una elevada afinidad por una de las enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina quinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicitidina.

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

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

Farmacocinética:

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

La perfusión intravenosa de 52 mg/m<sup>2</sup> de clofarabina generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de superficie corporal. Sin embargo, la C<sub>max</sub> es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños la C<sub>max</sub> alcanzada al final de la perfusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 Kg al que se le haya administrado la misma dosis de clofarabina por m<sup>2</sup>. Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de perfusión en los niños de peso < 20 Kg.

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

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

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

Farmacodinamia:

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

Características en Pacientes:

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

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

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

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

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

#### **Datos preclínicos de Seguridad**

##### Insuficiencia hepática y renal.

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

##### Carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y trastornos de la fertilidad:

###### Carcinogénesis

LUVUDEN no ha sido estudiada en cuanto a su potencial carcinogénico.

###### Mutagénesis

Presenta actividad clastogénica en la prueba de aberración cromosómica in vitro en células mamíferas (células CHO) y en la prueba in vivo en el micronúcleo de la rata. No mostró actividad mutagénica. No mostró evidencia de actividad mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana (ensayo de Ames).

###### Fertilidad

Estudios efectuados en ratones, ratas y perros han demostrado efectos adversos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos. En ratones macho que recibieron dosis intraperitoneales (IP) de 3 mg/Kg/día (9 mg/m<sup>2</sup>/día aproximadamente 17% de la dosis clínica recomendada basada en mg/m<sup>2</sup>), se informó degeneración testicular y de los túbulos seminíferos y atrofia.

Los testículos de ratas que recibieron 25 mg/Kg/día (150 mg/m<sup>2</sup>/día) aproximadamente 3 veces la dosis clínica recomendada en mg/m<sup>2</sup> en un estudio de infusión IV de seis meses mostraron degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátidas y atrofia de las células intersticiales.

En un estudio de infusión IV de 6 meses efectuado en perros, se observó degeneración celular de la epidermis y degeneración del epitelio seminífero en los testículos en perros que recibieron 0,375 mg/Kg/día (7,5 mg/m<sup>2</sup>/día) aproximadamente el 14% de la dosis clínica recomendada basada en mg/m<sup>2</sup>. En ratones hembra a 75 mg/Kg/día (225 mg/m<sup>2</sup>/día, aproximadamente 4 veces la dosis humana recomendada basada en mg/m<sup>2</sup>), la única dosis administrada a ratones hembra, se observó degeneración o atrofia del ovario y apoptosis de la mucosa uterina. Se desconoce el efecto sobre la fertilidad humana.

###### Embarazo

LUVUDEN puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. LUVUDEN fue teratogénico en ratas y conejos. La toxicidad del desarrollo (reducción del peso corporal del feto y aumento de la pérdida postimplante) y aumento de incidentes de malformaciones y variaciones (aspectos externos evidentes, tejidos blandos, osificación retardada y esquelética) se observaron en ratas que recibieron 54

## PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

mg/ m<sup>2</sup> /día (que equivale aproximadamente a la dosis clínica recomendada basada en mg/ m<sup>2</sup>).

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

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

### Lactancia

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

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

### **Toxicología**

Ninguna especificada.

### Estudios clínicos:

#### Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivante O Refractaria

Setenta y ocho (78) pacientes con LLA fueron expuestos a clofarabina. Setenta (70) de los cuales recibieron la dosis recomendada de clofarabina de 52 mg/m<sup>2</sup>/día x 5 como infusión intravenosa (IV).

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

La seguridad y eficacia de la clofarabina se evaluaron en un estudio, abierto y no comparativo de fase 2 de 61 pacientes con LLA recidivante. Los pacientes recibieron la dosis 1 de 52 mg/m<sup>2</sup>/día en 2 horas durante 5 días consecutivos repetida cada 2 a 6 semanas hasta 12 ciclos.

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

## PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

Se evaluó el grado de remisión global (RG) (Remisión Completa [RC] + RC en ausencia de recuperación total de plaquetas [RCp]). RC fue definida como no evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, una médula ósea M1 (blastos  $\leq 5\%$ ), y recuperación del recuento de plaquetas circulantes [plaquetas  $2:100 \times 10^9/L$  y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN)  $2:1,0 \times 10^9/L$ ]. También se determinó la Respuesta Parcial (RP), definida como la desaparición completa de los blastos en circulación, una médula ósea M2 (blastos  $2:5\%$  y  $\leq 25\%$ ), Y la aparición de células progenitoras normales o una médula ósea M1 que no calificaba para RC o RCp. También se evaluó la duración de la remisión y la tasa global de supervivencia. El grado de transplante no fue un punto final del estudio.

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

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

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

De los 18 pacientes con respuesta, 9 fueron sometidos a transplante de médula post clofarabina (3 RC, 3 RCp, 3 RP). Cuatro de estos pacientes que lograron RC o RCp recibieron CHM mientras en remisión continua, un paciente fue sometido a transplante luego de recidiva, y un paciente fue sometido a transplante luego de terapia alternativa. la duración de la respuesta fue censurada al momento del transplante. la duración media de la remisión en los pacientes que lograron una RC, RC + RCp, o RC + RCp + RP fue de 47,9 - 32 Y 21,5 semanas respectivamente. La media de supervivencia global para la RC, RC + RCp, o RC + RCp + RP fue de 72,4 - 69,5 Y 66,6 semanas. La media de supervivencia global para todos los pacientes (n =61) fue de 12,9 semanas. Siete de los 61 pacientes estaban con vida al último seguimiento realizado (incluido 2 pacientes que lograron RP).

### Posología, dosificación y modo de administración

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



## PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

### Pacientes Pediátricos (de 1 a 21 años):

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

En la actualidad, existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacientes con más de 3 ciclos terapéuticos.

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

### Niños (< 1 año de edad):

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

### Modificación de la dosificación

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

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

### Preparación de la solución

Dosis recomendada: LUVUDEN debería filtrarse mediante un filtro para jeringa estéril de 0,2 µm y luego diluirse con Dextrosa al 5% ó cloruro de sodio al 0,9%, antes de la infusión intravenosa (IV) hasta lograr una concentración final de entre 0,15 mg/ml y 0,4 mg/ml.

La solución resultante puede almacenarse a temperatura ambiente pero debe emplearse dentro de las 24 horas de preparado.

### Toxicidad Hematológica

#### LLA Pediátrica Recidivante o Refractaria

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

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

Toxicidad no hematológica:

*Acontecimientos infecciosos:*

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

*Acontecimientos no infecciosos:*

Para toxicidad Grado 3, no infecciosa, relacionada con el medicamento (excluyendo sarpullido dérmico grado 2 o elevación de transaminasas hepáticas > o grado 3, o anorexia), considerar retrasar la dosificación con clofarabina hasta la recuperación a grado 1 o línea de base. Se recomienda una reducción de dosis del 25% después de la recuperación a grado 1 o línea de base.

Para la náusea grado 3, vómitos, diarrea o mucositis, relacionados con el medicamento, después de la recuperación a < o grado 1 o línea de base, la administración de clofarabina puede ser reinstituída a la dosis recomendada completa después de recuperación a < o grado 2.

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

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

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

**Precauciones especial de manipulación**

**No congelar**

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

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

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

Las mezclas diluidas pueden ser conservadas a temperatura ambiente (150C-300C), pero deben ser utilizadas dentro de las 24 horas de su preparación. El tiempo de conservación y las condiciones antes de su uso serán responsabilidad del usuario y no normalmente no deben sobrepasar las 24 horas a 150C-300C excepto que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Para un solo uso. Se debe eliminar todo resto de producto no utilizado.

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

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

Se recomienda el uso de guantes desechables y de prendas de protección durante la manipulación de Luvuden. 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 Luvuden.

#### **Indicaciones y Modo de empleo**

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

#### **Contraindicaciones**

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

#### **Advertencias**

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

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

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

-Control de la función hepática y renal antes de y durante el período de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con LUVUDEN en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina o de bilirrubina.

-Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el período de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.

Deberá tenerse en cuenta la posibilidad de la supresión de la función medular.

Ésta suele ser reversible y dosis dependiente.

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

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

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

#### **Interacciones Medicamentosas.**

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

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

Asimismo, se debe evitar, siempre que sea posible, el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos. Durante el tratamiento con LUVUDEN se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca.

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

#### **Interacción con alimentos**

Ninguna especificada

#### **Incompatibilidad farmacéutica**

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

## PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

### Ensayos de laboratorio

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

### Ensayos de laboratorio útiles para el Monitoreo de los Pacientes

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

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

## **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

### **Embarazo**

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

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

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

### Trabajo de Parto y Parto

Nada a especificar

### Lactancia

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

### **Reacciones Adversas**

Los datos de seguridad de clofarabina en pacientes pediátricos están disponibles de los estudios clínicos en los cuales 115 (de 1 a 21 años de edad) con **LLA (70)** o **LMA (45)** recidivante o refractaria recibieron por lo menos una dosis de clofarabina a la dosis recomendada de 52 mg/m<sup>2</sup>/día x 5.

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

PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

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

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

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

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

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

PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

- Trastornos oculares: ictericia ocular
- Trastornos gastrointestinales: úlceras en la boca, hemorragia bucal, dolor abdominal superior
- Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema periférico, edema generalizado, sensación de calor, sensación anormal, astenia
- Infecciones e infestaciones: Herpes zoster, herpes simple, candidiasis oral, infección relacionada con el catéter, bacteriemia
- Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: Contusión
- Investigaciones: Disminución del peso
- Trastornos metabólicos y nutricionales: Disminución del apetito
- Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: dolor en el pecho, dolor de huesos, dolor de cuello y espalda, artralgia
- Trastornos renales y urinarios: Hematuria
- Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: taquipnea, disnea, tos
- Trastornos de piel y subcutáneo: erupción generalizada, erupción máculo papular, eritema generalizado, rash eritematoso, hiperpigmentación de la piel, sequedad de piel, hiperhidrosis
- Trastornos vasculares: Hematoma
- La tabla siguiente muestra la incidencia de anomalías de laboratorio emergentes de tratamiento después de la administración de clofarabina a 52 mg/m<sup>2</sup> en pacientes pediátricos con LLA y LMA (n = 115).

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

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

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

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

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

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

Se observaron dos reportes pediátricos (1,7%) relacionados con enfermedad venooclusiva (EVO).

- Infecciones e Infestaciones: en los estudios clínicos, la mayoría de los pacientes experimentaron por lo menos 1 infección después del tratamiento con clofarabina, incluyendo infecciones fúngicas, virales y bacterianas.
- Trastornos renales y urinarios: La toxicidad renal de mayor prevalencia en los pacientes pediátricos fue creatinina elevada. Aumento de creatinina de grado 3 o 4 ocurrió en el 7,8% de los pacientes pediátricos. En 3 pacientes pediátricos se reportó insuficiencia renal aguda (2,6%) en grado 3 y en 2 pacientes (1,7%) en grado 4. Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral y la hiperuricemia pueden contribuir a la insuficiencia renal.
- Globalmente, se observó hematuria en el 13% de los pacientes pediátricos
- Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS): reacciones adversas de SIRS se reportaron en 2 pacientes pediátricos (2%). (ver Advertencias y Precauciones de Empleo)
- Síndrome de extravasación capilar: la reacción adversa de síndrome de extravasación capilar fue reportada en 3 pacientes pediátricos (2,6%). Los síntomas incluyeron rápido inicio de dificultad respiratoria, hipotensión, extravasación capilar (pleural y efusiones pericárdicas) y falla multi-órganos. Otras condiciones médicas concurrentes, incluyendo sépsis, pueden haber contribuido a la incidencia del síndrome de extravasación capilar. Adicionalmente, terapias previas y/o la progresión de la enfermedad también pudieron tornar a estos pacientes más susceptibles al síndrome de extravasación capilar. Luego de la comercialización a nivel internacional las siguientes reacciones adversas fueron identificadas. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar con certeza su frecuencia o estimar una relación causal con la exposición al medicamento. La decisión de incluir estas reacciones en el prospecto se encuentra generalmente basada en alguno de los siguientes factores: (1) severidad de la reacción, (2) frecuencia de la reacción reportada, o (3) fuerza de la conexión causal con clofarabina.
- Infecciones e infestaciones: se han reportado Infecciones bacterianas, virales y fúngicas que pueden ser fatales. Estas infecciones pueden resultar en choque séptico, falla respiratoria y/o falla multi-órganos.
- Trastornos sanguíneos y del sistema linfático: pueden ocurrir citopenias prolongadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia y linfopenia) y falla de la médula ósea. Se han observado eventos de sangrado en el marco de trombocitopenia.



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

### **Sobredosificación**

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

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

**Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología**

**Ante la eventualidad de una sobredosis o ingesta accidental, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de Toxicología:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 – 6666 / 2247.**

**Hospital A. Posadas: (011) 4654 – 6648 / 4658 – 7777.**

### **Conservación**

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15 y 30°C.

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

### **Presentaciones**

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

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA  
NUEVA RECETA MÉDICA  
MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Natalia Durante, Farmacéutica M.N. 13.291

PROYECTO DE PROSPECTO LABORATORIO ASPEN S.A.

---

Elaborado en: Nazarre 3446/54 – C.A.B.A

Certificado N°:

Fecha de última revisión:



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



RABOSTO Hugo

*firma Digital*



DURANTE Lorena - Natalia  
Directora técnica  
LABORATORIOS ASPEN SA 15  
30-61056222-8

PROYECTO DE ROTULO LABORATORIO ASPEN S.A.

**LUVUDEN**  
**CLOFARABINA 20 mg**  
**Solución Inyectable**  
**Exclusivamente para infusión intravenosa**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina	20,00 mg
Cloruro de Sodio	180,00 mg
Solución Hidroxido de Sodio c.s.p	pH 4.5-7.5
Agua Calidad Inyectable c.s.p.	20,00 ml

**Posología y modo de administración**

Ver prospecto adjunto.

**Lote:**

**Vencimiento:**

**Presentaciones**

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

**Conservación**

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15 y 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA  
NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Laboratorio Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Natalia Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446/54 – C.A.B.A


Código N°:

Fecha de última revisión:

RABOSTO Hugo

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



 **Firma Digital**

 **Firma Digital**  
DURANTE Lorena Natalia  
Director técnica  
LABORATORIOS ASPEN SA  
30-61056222-8

PROYECTO DE ROTULO LABORATORIO ASPEN S.A.

**CLOFARABINA 20 mg**  
**Solución Inyectable**  
**Exclusivamente para infusión intravenosa**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

**Composición**

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina	20,00 mg
Cloruro de Sodio	180,00 mg
Solución Hidróxido de Sodio c.s.p	pH 4.5-7.5
Agua Calidad Inyectable c.s.p.	20,00 ml

**Posología y modo de administración**

Ver prospecto adjunto.

**Lote:**

**Vencimiento:**

**Presentaciones**

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

**Conservación**

Conservar en su envase original a una temperatura entre 15 y 30°C.

**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO  
PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA  
NUEVA RECETA MÉDICA**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Laboratorio Aspen S.A

Dirección: Remedios 3439/43 – C.A.B.A

Dirección Técnica: Lorena Natalia Durante, Farmacéutica

Elaborado en: Nazarre 3446/54 – C.A.B.A

Certificado N°:

CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

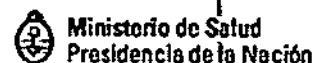


Última revisión:

RABOSTO Hugo  
Representante Legal  
Laboratorios Aspen S.A.  
30610562228



DURANTE Lorena Natalia  
Directora Técnica  
Laboratorios Aspen S.A.  
30-61056222-8



24 de octubre de 2016

**DISPOSICIÓN N° 11741**

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

**CERTIFICADO N° 58142**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000007-14-5**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

CLOFARABINA 20 mg/dosis - INYECTABLE PARA PERFUSION

643126

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 1492

INAL  
Eslados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 869



SORANNA SANTIAGO Matias  
Horacio  
CUIL 20345159798





Buenos Aires, 21 DE OCTUBRE DE 2016.

DISPOSICIÓN N° 11741

ANEXO

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

**CERTIFICADO N° 58142**

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

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS ASPEN SA

N° de Legajo de la empresa: 6903

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LUVUDEN

Nombre Genérico (IFA/s): CLOFARABINA

Concentración: 20 mg/dosis

Forma farmacéutica: INYECTABLE PARA PERFUSION

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

Tel. (+54-11) 4340-0500 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 859  
(C1084AAD), CABA

CLOFARABINA 20 mg/dosis

**Excipiente (s)**

SOLUCIÓN DE HIDROXIDO DE SODIO AL 10% 10 % P/V 6 ajuste a pH  
CLORURO DE SODIO 180 mg/dosis  
AGUA PARA INYECTABLE CSP 20 ml

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: FRASCO AMPOLLA VIDRIO (I) CON TAPÓN ELASTOMÉRICO, PRECINTO ALU PLASTICO Y TAPA NO RECUPERABLE FLIP TEAR OFF

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

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: CAJA DE CARTON CONTENIENDO FRASCO AMPOLLA DE 20 MG EN 20 ML DE SOLUCION.

Presentaciones: 1, 4

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: LUVUDEN DEBERÍA FILTRARSE MEDIANTE UN FILTRO JERINGA ESTÉRIL DE 0,2UM Y LUEGO DILUIRSE CON DEXTROSA AL 5% O CLORURO DE SODIO AL 0,9%, ANTES DE LA INFUSIÓN INTRAVENOSA (IV) HASTA LOGAR UNA CONCENTRACIÓN FINAL DE ENTRE 0,15 MG/ML Y 0,4 MG/M. LA SOLUCIÓN RESULTANTE PUEDE ALMACENARSE A TEMPERATURA AMBIENTE PERO DEBE EMPLEARSE DENTRO DE LAS 24 HORAS DE PREPARADO.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: 15° C - 30° C

Otras condiciones de conservación: LA SOLUCIÓN RESULTANTE PUEDE ALMACENARSE A TEMPERATURA AMBIENTE PERO DEBE EMPLEARSE DENTRO DE

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

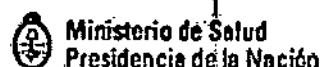
Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 859  
(C1084AAD), CABA





LAS 24 HORAS DE PREPARADO.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: L01BB06

Acción terapéutica: AGENTES ANTINEOPLÁSICOS

Vía/s de administración: ENDOVENOSA

Indicaciones: LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA PEDIATRICA RECIDIVANTE O REFRACTARIA. CLOFARABINA ESTA INDICADA EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES PEDIATRICOS DE 1 A 21 AÑOS DE EDAD CON LEUCEMIA LINFOBLASTICA AGUDA RECIDIVANTE O REFRACTARIA (ILA) DESPUES DE AL MENOS DOS REGIMENES DE TRATAMIENTOS PREVIOS.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE AL 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPUBLICA ARGENTINA

b)Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c)Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
--------------	-------------------------------------------	------------------------	-----------	------

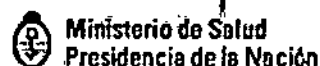
Tel. (+54-11).4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 859  
(C1084AAD), CABA



LABORATORIOS ASPEN S.A	5731/09	REMEDIOS 3439	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS KEMEX S.A	1303/16	NAZARRE 3446	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000007-14-5



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA