



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

DISPOSICIÓN Nº -10274

BUENOS AIRES, 14 SEP 2016

VISTO el Expediente Nº 1-47-5440-16-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIO DOSA S.A. solicita la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal de nombre comercial CLOBINEA y nombre genérico CLOFARABINA, autorizada por el Certificado Nº 56.678.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición 6077/97.

Que a fojas 189 a 190 y 191 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obran los informes técnicos de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos y de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos, respectivamente.

[Handwritten signature]
9-1



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

DISPOSICIÓN N° **10274**

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

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO DOSA S.A. los nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal de nombre comercial CLOBINEA y nombre genérico CLOFARABINA, autorizada por el Certificado N° 56.678, cuyos textos constan a fojas 120 a 176 y 177 a 188 respectivamente, desglosándose a fojas 120 a 138 para los prospectos y 177 a 180 para la información para el paciente.

ARTÍCULO 2º.- Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2415/12 los prospectos e información para el paciente autorizados en el artículo 1º.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.678 en los términos de la Disposición 6077/97.

ARTICULO 4º.- Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición



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

DISPOSICIÓN Nº -10274

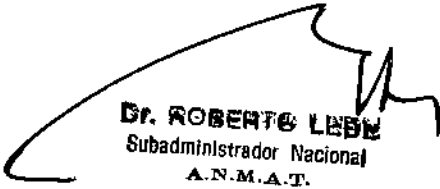
conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexo, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-5440-16-5

DISPOSICIÓN Nº

mdg

10274



Dr. ROBERTO LEBE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



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

ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizo mediante Disposición N° **10274** a los efectos de su anexo en el certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.678 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIO DOSA S.A., la modificación de los datos característicos, que figuran al pie, del producto inscripto en el Registro de Especialidades medicinales (REM) bajo:

Nombre Comercial: CLOBINEA

Nombre Genérico: CLOFARABINA

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2415/12.

Tramitado por expediente N° 1-47-15377-10-1

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
PROSPECTOS	Disposición Autorizante N° 2415/12	Original: fs. 120 a 138 Duplicado: fs. 139 a 157 Triplicado: fs. 158 a 176 Se desglosan: fs. 120 a 138
INFORMACION PARA EL PACIENTE	Disposición Autorizante N° 2415/12	Original: fs. 177 a 180 Duplicado: fs. 181 a 184 Triplicado: fs. 185 a 188 Se desglosan: fs. 177 a 180

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




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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la
firma LABORATORIO DOSA, Titular del Certificado de Autorización N° 56.678 en
la Ciudad de Buenos Aires, a los.....del mes de.....**14 SEP 2016**

Expediente N° 1-47-5440-16-5

DISPOSICION N°

10274


Dr. ROBERTO LEESE
Subadministrador Nacional
A.N.M.A.T.



-10274

14 SEP 2016

CLOBINEA
CLOFARABINA 20mg/20ml

Solución Inyectable
DEBE SER DILUIDO ANTES DEL USO IV

Industria Argentina

Venta bajo receta archivada

ESTE PRODUCTO ESTÁ INCLUIDO EN PLAN DE GESTIÓN RIESGO

Fórmula Cualitativa-cuantitativa de CLOBINEA:

Cada frasco ampolla contiene

Clofarabina 20,0 mg

Excipiente:

Cloruro sódico 180 mg

Agua para Inyectable c.s.p. 20 ml

Acción Terapéutica

Antineoplásico. Código ATC L01BB06

Indicaciones terapéuticas

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 Propiedades Farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina N. D'Alessandro
Farmacóloga - M.N.: 1-3377
Co-Directora Técnica



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

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

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

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

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

Eficacia 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: Ausencia de blastos circulantes o de datos de enfermedad extramedular
------------------------	--

✓

Laboratorio Dosa S.A.
 Carolina N. O. Messandro
 Farmacéutica - M. I.: 14377
 Co - Directora Técnica

	Médula ósea M1 (blastos \leq 5%) Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas \geq 100 x 10 ⁹ /l y RAN \geq 1,0 x 10 ⁹ /l).
RCp = remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas RP = remisión parcial	Pacientes que cumplan todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento plaquetario a niveles $>$ 100 x 10 ⁹ /l Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: Desaparición completa de los blastos circulantes ósea M2 (blastos \geq 5% y \leq 25%) y aparición de células progenitoras normales Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp
Tasa de remisión global (RG)	(Número de pacientes con RC + Número de pacientes con RCp) / Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina

Leucemia Linfoblástica Aguda Recidivada o Refractaria

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

en un estudio de fase I, 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), se evaluaron la seguridad y la eficacia de la clofarabina. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m²/día, administrados mediante infusión IV durante 5 días y escaló a 70 mg/m²/día en infusión IV durante 5 días. El esquema de dosificación fue repetido cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. Nueve de estos 17 pacientes con LLA fueron tratados con clofarabina 52 mg/m²/día x 5. De los 17 pacientes con LLA, 2 alcanzaron una remisión completa (12%) y 2 una remisión parcial (6%) a dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia reversible, niveles de transaminasas elevados y sarpullido dérmico, experimentados a 70 mg/m²/día. Como resultado de este estudio, la dosis recomendada para estudios ulteriores en pacientes pediátricos se determinó en 52 mg/m²/día x 5 días.

✓

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. P. Alonsando
Farmacéutica - M.N.: 14.317
Co - Directora Técnica

En un estudio abierto y no comparativo de fase II de seguridad y eficacia, que incluyó un total de 61 pacientes con LLA recidivante, los pacientes recibieron la dosis de 52 mg/m²/día en 2 horas durante 5 días consecutivos repetida cada 2 a 6 semanas hasta 12 ciclos. Todos pacientes presentaban enfermedad recidivante y/o refractaria después de dos o más terapias previas. La mayoría de los pacientes 38/61 (62%) habían recibido más de 2 regímenes previos y 18/61 (30%) de estos pacientes habían sido sometidos a al menos un trasplante previo. La mediana de la edad de los pacientes tratados fue de 12 años, 61% eran varones, 39% mujeres, 44% eran caucásicos, 38% hispánicos, 12% afroamericanos, 2% asiáticos y 5% pertenecientes a otras etnias. Se evaluó el grado de remisión global (RG) (Remisión Completa [RC] + RC en ausencia de recuperación total de plaquetas [RCp]). RC fue definida como no evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, una médula ósea M1 (blastos ≤5%), y recuperación del recuento de plaquetas circulantes (plaquetas >100 x 10⁹/l y un recuento absoluto de neutrófilos (RAN) ≥1,0 x 10⁹/l. También se determinó la Respuesta Parcial (RP), definida como la desaparición completa de los blastos en circulación, una médula ósea M2 (blastos ≥5% y ≤25%), y la aparición de células progenitoras normales o una médula ósea M1 que no calificaba para RC o RCp. También se evaluó la duración de la remisión y la tasa global de sobrevida. El grado de trasplante no fue un punto final del estudio. Los grados de respuesta para estos estudios fueron determinados por un Panel Independiente de Revisión de Respuesta no ciego. (PIRR).

La siguiente tabla 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 un trasplante de médula post-clofarabina (3 RC, 3 RCp, 3 RP). Cuatro de estos pacientes que lograron RC o RCp recibieron CHM mientras estuvieron en remisión continua, un paciente fue sometido a un trasplante luego de recidiva, y un paciente fue sometido a un trasplante luego de terapia alternativa. La duración de la respuesta fue censada al momento del trasplante. La duración media de la remisión en los pacientes que lograron una RC, RC + RCp, o RC + RCp + RP fue de 47,9 - 52 y 21,5 semanas respectivamente. La media de sobrevida global para la RC, RC + RCp, o RC + RCp + RP fue de 72,4 - 69,5 y 66,6 semanas. La media de sobrevida global para todos los pacientes (n = 61) fue de 12,9 semanas. Siete de los 61 pacientes estaban con vida al último seguimiento realizado (incluido 2 pacientes que lograron RP).

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de la clofarabina se estudió en 40 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años (21 varones y 19 mujeres) con LLA o LMA recidivada o refractaria. A la dosis

✓

Carolina N. D'Alencastro
 Laboratorio Dasa S.A.
 Carolina N. D'Alencastro
 Farmacóloga - I.A.N. 14.377
 Co. Directora Técnica

administrada de 52 mg/m²/día, se obtuvieron concentraciones similares para un amplio rango de superficie de área corporal (BSAs). La clofarabina se unió en un 47% a proteínas plasmáticas, predominantemente a albúmina. En base al análisis compartimental, la depuración sistémica y el volumen de distribución en el estado estable se estimaron en 28,8 l/h/m² y 172 l/m², respectivamente.

La vida media terminal estimada fue de 5,2 horas.

No se observaron diferencia aparente en la farmacocinética entre pacientes con LLA o LMA o entre hombres y mujeres. No se encontró relación entre la exposición a la clofarabina o la clofarabina trifosfato y la toxicidad o la respuesta.

En base a la recolección de orina de 24 horas en los estudios pediátricos, 49-60% de la dosis recibida es excretada inmodificada en la orina.

Los estudios *in vitro* usando hepatocitos humanos aislados indican un metabolismo muy limitado (0,2%). Las rutas de eliminación no-hepáticas son desconocidas.

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.

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 mayores de 65 años de edad.

Pacientes con insuficiencia renal: los datos limitados disponibles indican que la clofarabina se puede acumular en pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido. La clofarabina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal grave y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado. Modelos de PK basados en los datos de los estudios clínicos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal moderada estable (aclaramiento de creatinina 30 – 60 ml/min) requieren una reducción del 50% de la dosis debido a que alcanzan la misma exposición a la clofarabina que los pacientes con función renal normal que reciben la dosis habitual estándar. El modelo también predice que una reducción del 70% de la dosis también logrará la misma exposición en pacientes con insuficiencia renal severa (aclaramiento de creatinina 15 –30 ml/min). No obstante no hay datos disponibles de esta población de pacientes.

Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirubina 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 especiales). No se ha evaluado la farmacocinética de la clofarabina en pacientes con insuficiencia hepática

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina A. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 14.877
Co - Directora Técnica

Posología y forma 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 Propiedades Farmacocinéticas).

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 especiales de empleo).

La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 o 2 ciclos de tratamiento (Ver Propiedades Farmacodinámicas). 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 especiales 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 Propiedades Farmacocinéticas).

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 Contraindicaciones) y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver Advertencias y precauciones especiales 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.

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

✓

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina M. Lucassandro
Farmacéutica - M.N.: 14/377
Co - Directora Técnica



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 especiales 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 baja.

En caso de que un paciente sufra un mismo efecto tóxico grave por segunda vez, el tratamiento se debe retrasar hasta que dicho efecto tóxico se resuelva y retorne a los valores basales o hasta que deje de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que la clofarabina se administre en dosis otro 25% adicional más bajas.

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico grave por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (ver excepciones más arriba) o un efecto tóxico que comporte riesgo para la vida o

✓

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina A. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N. 14.377
Co-Directora Técnica

10274



discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (Ver Advertencias y precauciones especiales de empleo).

Forma de administración: CLOBINEA 1 mg/ml concentrado 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. CLOBINEA no se debe mezclar con otros fármacos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intravenosa utilizada para la administración de otros medicamentos (Ver Incompatibilidades).

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a la clofarabina o a alguno de los excipientes.

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

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo

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

Clofarabina es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas (Ver 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 período de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina o de bilirrubina.
- Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el período de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.

Debe tenerse en cuenta por anticipado que la clofarabina produce la supresión de la función de la médula ósea. Usualmente la misma es reversible y parece ser dependiente de la dosis. En pacientes tratados con clofarabina se ha observado supresión severa de la médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia, que pueden ser prolongadas. Se han reportado hemorragias, incluyendo hemorragias cerebrales, gastrointestinales y pulmonares, que pueden tener desenlace fatal. La mayoría de estos casos fueron asociados con trombocitopenia (ver Reacciones Adversas). Al inicio del tratamiento la mayoría de los pacientes incluidos en los

✓

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina F. D'Alexandro
Farmacéutica - M.N.: 14.377
Co - Directora Técnica



estudios clínicos, presentaban insuficiencias hematológicas como manifestación de la leucemia. Debido a la condición de inmuno comprometido preexistente de estos pacientes y la neutropenia prolongada que puede resultar del efecto de la clofarabina, los pacientes tienen un riesgo aumentado de infecciones oportunistas severas.

El uso de clofarabina posiblemente aumente el riesgo de infecciones, incluyendo sepsis severa, como resultado de la supresión de la médula ósea. Las infecciones se pueden asociar a un resultado fatal para los pacientes.

La administración de clofarabina resulta en la rápida reducción de las células leucémicas periféricas. Se recomienda evaluar y monitorear a los pacientes tratados con clofarabina a fin de detectar signos y/o síntomas de "síndrome de lisis tumoral", así como "síndrome de liberación de citocinas", por ejemplo, taquicardia, taquipnea, hipotensión, edema de pulmón, etc., que pudieran evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de extravasación capilar o hacia una falla orgánica (ver Reacciones Adversas).

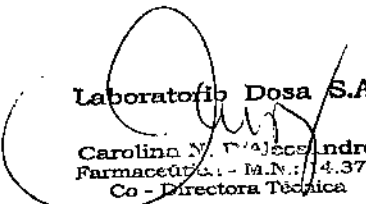
Se debe considerar la administración de fluidos en forma IV durante los 5 días de administración de clofarabina para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros eventos adversos. Se puede considerar la indicación de alopurinol si se espera hiperuricemia (debido a lisis tumoral). También se puede considerar la utilización profiláctica de esteroides (por ej.: 100 mg/m² de hidrocortisona los días 1 a 3). De manera de prevenir signos o síntomas de SRIS o extravasación capilar. Se debe discontinuar inmediatamente la clofarabina En caso de que el paciente muestre signos y/o síntomas tempranos de SRIS, síndrome de extravasación capilar o de disfunción orgánica marcada, cualquiera de los cuales puede ser fatal, e iniciar las medidas de apoyo adecuadas. Se puede reanudar el tratamiento con clofarabina, generalmente a dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado.

Considerar medicaciones profilácticas antieméticas ya que la clofarabina es emetogénica.

Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea; por lo tanto se debe estar alerta respecto de las medidas adecuadas para evitar la deshidratación. Los pacientes deben ser instruidos para recurrir a la consulta médica si experimentan síntomas como mareos, liviandad de cabeza, sensación de desmayo o disminución del volumen de orina. La administración de clofarabina debe ser discontinuada si el paciente desarrolla hipotensión, por cualquier causa, durante los 5 días de administración del fármaco.

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

Se ha reportado la ocurrencia de enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, inflamación del ciego y colitis por *C. difficile* durante el tratamiento con clofarabina. Esto ha ocurrido más frecuentemente dentro de los 30 días de tratamiento, y durante el ajuste de la combinación de quimioterapia. La enterocolitis puede llevar a complicaciones por necrosis, perforación, hemorragia o sepsis y pueden estar asociadas a desenlace fatal (ver Reacciones Adversas). Debe monitorearse a los pacientes que reciben clofarabina para detectar signos y/o síntomas de enterocolitis.


Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. Valdesandro
Farmacéutica - M.N.: 4377
Co - Directora Técnica



Se han reportado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis epidérmica tóxica (NET), en algunos casos el desenlace fue fatal. (ver Reacciones Adversas). La clofarabina debe ser discontinuada si aparece rash exfoliativo o buloso o si se sospecha SSJ o NET.

Cada Frasco ampolla de CLOBINEA 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 con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con alimentos

No se han establecido.

Incompatibilidad farmacéutica

Para prevenir incompatibilidades medicamentosas, clofarabina no debe administrarse con ningún otro medicamento en la misma línea endovenosa.

Interacciones con medicamentos

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.

Un estudio *in vitro* de transportadores sugirió que la clofarabina es un sustrato de los transportadores humanos OAT1, OAT3 y OCT1. Un estudio preclínico utilizando riñones perfundidos de rata, demostró que la excreción renal de clofarabina era disminuida por la cimetidina, un inhibidor de la hOCT2. No obstante las implicancias clínicas de este hallazgo no han sido establecidas, signos de toxicidad por clofarabina deberán ser monitoreados cuando se administra con sustratos o inhibidores de los hOAT1, hOAT3, hOCT1 y hOCT2.

Clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por ello, se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales, así como de aquellos que se eliminen mediante secreción tubular, como AINES, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el período de administración de 5 días del Fármaco. Asimismo, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos

1

Laboratorio Doss S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmac. J. J. M.N.: 14/377
Co - Directora Técnica

hepáticos (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso 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 cardíaca (Ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas).

Fertilidad, Embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombre y mujeres

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

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, CLOBINEA 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 CLOBINEA (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.

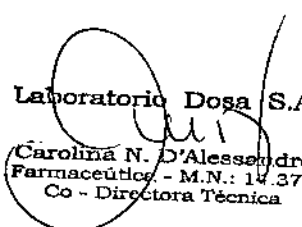
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

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



Laboratorio Dosa S.A.

Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 14.377
Co - Directora Técnica

Las reacciones adversas más comunes en pacientes pediátricos son: náuseas, vómitos, diarrea, neutropenia febril, dolor de cabeza, erupción cutánea, prurito, fiebre, fatiga, síndrome palmar-plantar eritrodisestesia, ansiedad, enrojecimiento e inflamación de mucosas.

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

Reacciones adversas consideradas relacionadas 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 músculo-esqueléticos y del tejido conjuntivo	Común: dolor en extremidades, mialgias
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 eritrodisestesia palmo-plantar, prurito, sarpullido Común: eritema, petequia, sarpullido pruriginoso

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina N. D'Alasandro
Farmacéutica M.N.: 14.377
Co - Directora Técnica



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.

Se actualizaron y agregaron a la tabla anterior, las siguientes descripciones:

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 shock 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

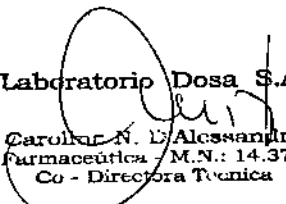
Trastornos vasculares: hipotensión

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 aspartato amino transferasa (AST) y alanina amino transferasa (ALT) elevadas. También se ha reportado bilirubina elevada grado 3 o 4. Para los pacientes pediátricos con datos de seguimiento, los aumentos de AST y ALT fueron transitorios y típicamente ≤15 días de duración. La mayoría de los aumentos de AST y ALT ocurrieron dentro de los 10 días de administración de clofarabina y retornaron a ≤ grado 2 dentro de los 15 días. Cuando se encuentran disponibles

1


Laboratorio Dosa S.A.
 Carolina N. L. Alessandro
 Farmacéutica - M.N.: 14.377
 Co - Directora Técnica

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 sepsis y/o falla multiorgánica.

Se observaron dos reportes pediátricos (1,7%) relacionados con enfermedad veno-oclusiva (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 multiorgánica. Otras condiciones médicas concurrentes, incluyendo sepsis, 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 multiorgánica.

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. Se han reportado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral y pulmonar, que pueden llegar a un desenlace fatal.

Trastornos gastrointestinales: se ha observado hemorragia gastrointestinal y puede estar asociada a un resultado fatal. Enterocolitis, incluyendo colitis neutropénica, inflamación del ciego, y colitis por *C. difficile*: la enterocolitis puede llevar a necrosis, perforación o complicación por sepsis y pueden estar asociadas con desenlace fatal.

↗

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina M. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 17.377
Co - Directora Técnica

Trastornos hepatobiliares: se han reportado reacciones adversas de hepatotoxicidad severa en enfermedad veno-oclusiva y puede ser fatal. La mayoría de los pacientes recibieron regímenes de condicionamiento que incluyeron busulfán, melfalán y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. Se han reportado casos de hepatitis e insuficiencia hepática incluyendo casos fatales con el tratamiento de clofarabina.

Trastornos del metabolismo y nutricionales: hiponatremia.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo: se ha reportado ocurrencia de Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) / necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluyendo casos fatales, en pacientes que estaban recibiendo o habían sido recientemente tratados con clofarabina y otras medicaciones (p.ej.: allopurinol 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.

Datos preclínicos sobre seguridad

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

En las ratas, se observaron efectos cardíacos consistentes en una miocardiopatía y estos efectos contribuyeron a los signos de insuficiencia cardíaca 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 (Cmax) 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 cardíacos 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 glomerulopatía 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.



Laboratorio Dosa S.A.
Carolina M. I. Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 14.377
Co - Directora Técnica

Estudios en ratones, ratas y perros han demostrado efectos adversos dosis dependiente, en órganos reproductivos masculinos. Se ha reportado degeneración y atrofia de túbulos seminíferos y testículos en ratones masculinos que recibieron en forma intraperitoneal dosis de 0,3 mg/kg/día (9 mg/m²/día, aproximadamente 17% de la dosis clínica recomendada basada en la dosis en mg/m²). Los testículos de las ratas recibiendo 25 mg/kg/día (150 mg/m²/día, aproximadamente 3 veces de la dosis clínica recomendada basada en la dosis en mg/m²) en un estudio de aplicación EV de 6 meses, presentaron degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de las espermátidas y atrofia de las células intersticiales. En un estudio en perros y de aplicación EV de 6 meses, se observó la degeneración celular del epidídimo y la degeneración del epitelio seminífero en los testículos cuando esos perros recibieron de 0,375 mg/kg/día (7,5mg/m²/día, aproximadamente 14% de la dosis clínica recomendada basada en la dosis en mg/m²). Se observó también atrofia ovárica o degeneración y apoptosis de la mucosa uterina en ratones femeninos a la dosis única de 75 mg/kg/día (225 mg/m²/día, aproximadamente 4 veces de la dosis clínica recomendada basada en la dosis en mg/m²). El efecto sobre la fertilidad humana no es conocido.

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 teratógeno en ratas y conejos. Se comunicó un aumento de las pérdidas postimplantación, una reducción del peso corporal fetal y una disminución del tamaño de las camadas, junto con un aumento del número de malformaciones (malformaciones externas muy evidentes, malformaciones de partes blandas) y de alteraciones esqueléticas (incluida la osificación retardada), en ratas tratadas con dosis que generaban una exposición aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición clínica (54 mg/m²/día) y en conejos tratados con 12 mg/m²/día de clofarabina (no se dispone de los datos relativos a la exposición en conejos). Se consideró que el umbral para la aparición de efectos tóxicos sobre el proceso de desarrollo era de 6 mg/m²/día en las ratas y de 1,2 mg/m²/día en los conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna fue de 18 mg/m²/día en las ratas y de más de 12 mg/m²/día en los conejos. No se han realizado estudios de fertilidad.

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

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

Precauciones especiales de eliminación



Laboratorio Dosa S.A.

Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 141377
Co - Directora Técnica

=9027

CLOBINEA 1 mg/ml, Solución Inyectable concentrado para perfusión se debe diluir antes de administración. Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micrones, para luego 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 micrones, el concentrado estéril se debe prefiltrar a través de un filtro de 5 micrones, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración).

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/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.

El producto concentrado (sin diluir) es de uso único. Se debe eliminar todo resto 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 CLOBINEA. 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 CLOBINEA.

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina W. Alessandro
Farmacéutica S.A. No. 14.377
Co-Directora Técnica

17/19

Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación

Estabilidad de las soluciones

Desde el punto de vista microbiológico, las soluciones diluidas se deben 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 las 24 horas a 2-8°C.

El producto concentrado (sin diluir) es de uso único. Se debe eliminar todo resto no utilizado.

Sobredosis

No se han descrito casos de sobredosis. La dosis diaria más alta administrada a seres humanos ha sido de 70 mg/m² durante 5 días consecutivos (2 pacientes pediátricos con LLA). Los efectos tóxicos observados en estos pacientes fueron, entre otros, vómitos, hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema máculo-papular.

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

No existe un tratamiento específico con antídoto. La interrupción inmediata del tratamiento, la observación atenta y la toma inmediata de medidas de apoyo apropiadas (transfusiones de sangre, diálisis, hemofiltración, terapia antiinfecciosa, etc.) son el tratamiento indicado en casos de sobredosis de Clofarabina. Los pacientes que han estado expuestos a una sobredosis de Clofarabina deben ser controlados desde el punto de vista hematológico al menos durante cuatro semanas.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: Tel: (011) 4962-6666/2247 o 0800 444 8694

Hospital A. Posadas: Tel: (011) 4654-6648/4658-7777

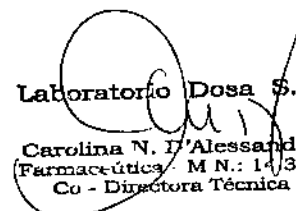
Hospital Fernández: (011) 4808-2655/4801-7767

Naturaleza y contenido del recipiente

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 o 4 viales.

Conservación:




Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alexandro
Farmacéutica M.N.: 14377
Co - Directora Técnica

-10274



No congelar.

Conservar a temperatura ambiente entre 15 - 30°C

Presentaciones:

Envases conteniendo 1 y 4 frascos ampollas de 20 ml, conteniendo 20 mg de Clofarabina (1 mg/ml)

Conservar el medicamento en lugar adecuado y fuera del alcance de los niños.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 56.678

Fecha de última actualización:

Elaborado en:

Nazarre 3446/54 (C1417DXH) Ciudad de Buenos Aires

Fraccionado en:

Girardot 1369 (C1427AKC) Ciudad de Buenos Aires

Director Técnico: María C. Terzo, Farmacéutica.

Laboratorio Dosa S.A.

Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 14.377
Co - Directora Técnica



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

CLOBINEA®

Clofarabina 20 mg/20ml

Solución inyectable

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Este folleto le proporcionará información útil sobre su medicamento. Por favor, léalo detenidamente antes de empezar su tratamiento con CLOBINEA®, y cada vez que renueve su receta, ya que es posible que haya nueva información.

Es importante recordar que otros médicos, farmacéuticos o enfermeros con los que pueda entrar en contacto pueden no estar totalmente familiarizados con su condición o con todos los efectos secundarios de los tratamientos que usted reciba. Por esta razón, es importante que mantenga esta información con usted y la comparta con los profesionales de la salud, médicos o enfermeros que lo asistan regularmente o en una sala de emergencias.

Este folleto es sólo un resumen de la información sobre CLOBINEA®. Si tienen alguna pregunta o duda, comuníquese con su médico.

¿Qué es CLOBINEA®?

CLOBINEA® es un medicamento contra el cáncer que contiene el principio activo clofarabina. Está disponible como concentrado con el que se prepara una solución para perfusión (goteo para realizar en vena).

¿Para qué se utiliza CLOBINEA®?

CLOBINEA® se utiliza para el tratamiento en pacientes pediátricos y adultos de hasta 21 años que padecen leucemia linfoblástica aguda (LLA), que es un cáncer de los linfocitos (un tipo de glóbulo blanco). Se administra a pacientes que no respondieron a un tratamiento previo (pacientes refractarios) o que han presentado una recidiva tras haber recibido al menos otros dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica.

¿Cómo se usa CLOBINEA®?

El tratamiento con CLOBINEA® debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con leucemias agudas. La dosis recomendada es de 52 mg por metro cuadrado de superficie corporal por día (calculada a partir de la altura y el peso del paciente). Se administra por perfusión durante dos horas, una vez al día, durante cinco días. El tratamiento deberá repetirse con una frecuencia de entre dos a seis semanas, siempre realizando un control de laboratorio previo que indique un recuento de glóbulos blancos adecuados. Cuando los pacientes desarrollan efectos

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 14.377
Co - Directora Técnica

tóxicos significativos, debe adaptarse la dosis. La mayoría de pacientes que responden al tratamiento lo hacen después de uno o dos ciclos.

Para más información, consulte el prospecto completo.

¿Cómo actúa CLOBINEA®?

El principio activo de CLOBINEA®, es la clofarabina, es un citotóxico (un medicamento que destruye las células que están en fase de división, como las cancerosas). Pertenece al grupo de medicamentos anticancerosos denominado «antimetabolitos». La clofarabina es un análogo de la adenina, que forma parte del material genético fundamental de las células (ADN y ARN). Esto implica que la clofarabina sustituye a la adenina en el organismo, e interfiere con las enzimas que participan en la fabricación del material genético, denominado «ADN polimerasa» y «ARN reductasa». Esto detiene la producción de nuevo ADN por las células y enlentece el crecimiento de las células tumorales.

¿Qué tipo de estudios se han realizado con Clofarabina?

La clofarabina ha sido examinada en un estudio de 61 pacientes menores de 21 años afectados de LLA. Todos los pacientes habían recibido antes al menos otros dos tipos de tratamiento, pero no eran candidatos a recibir ningún otro tratamiento. La edad media de los pacientes tratados fue de 12 años. La medida principal para evaluar la eficacia fue la cantidad de pacientes que experimentaron una «remisión» (supresión de la leucemia de la médula ósea con una recuperación posterior parcial o total de glóbulos blancos). En el estudio no se comparó clofarabina con ningún otro tratamiento.

¿Qué beneficios ha demostrado tener la clofarabina durante los estudios?

En el estudio principal, el 20% de los pacientes (12 de 61) experimentó una remisión de la enfermedad. En conjunto, los pacientes que participaron en el estudio sobrevivieron un promedio de 66 semanas.

Tras el tratamiento con clofarabina, 10 pacientes pudieron acceder a un trasplante de células madre. Este es un tratamiento complejo, en el que el paciente recibe células madre de un donante compatible para ayudarle a restaurar la médula ósea. Las células madre son células que pueden convertirse en diferentes tipos de células.

¿Cuál es el riesgo asociado a CLOBINEA®?

Los efectos adversos más frecuentes con clofarabina y potencialmente importante, son neutropenia febril (recuento bajo de glóbulos blancos con fiebre), ansiedad, cefalea, rubor (enrojecimiento facial), náuseas, vómitos, diarrea, náuseas (malestar), dolor abdominal, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar (prurito/picazón y adormecimiento de manos y pies), prurito (picazón), enrojecimiento y/o exfoliación de la piel o mucosas, pirexia (fiebre), inflamación de las mucosas (inflamación de las superficies corporales húmedas como la mucosa de la boca), fatiga (cansancio), ansiedad, disminución de la presión arterial, falta de aire, dificultad respiratoria.

Laboratorio Dosa S.A.
 Carolina M. D'Alessandro
 Farmacéutica - M.N.: 14.377
 Co-Directora Técnica



Con el uso extendido, con la comercialización de la clofarabina, también se reportaron casos de toxicidad en el hígado, y gastrointestinal, posibilidad de sangrados en diferentes órganos, y erupciones en piel que pueden ser graves en casos muy aislados.

La clofarabina está contraindicada en caso de alergia conocida al producto o a alguno de los excipientes, en pacientes con insuficiencia renal grave o con deterioro grave de la función hepática.

No hay datos disponibles suficientes para establecer la seguridad y eficacia del tratamiento con clofarabina en pacientes adultos o ancianos. Tampoco existen datos sobre el metabolismo del fármaco, la seguridad o la eficacia de la clofarabina en lactantes. Por lo tanto, no se han establecido aún recomendaciones relativas a las dosis seguras y eficaces en pacientes menores de 1 año.

Las mujeres en edad fértil y los varones sexualmente activos tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento, y durante la lactancia deberá interrumpirse antes, el tratamiento con Clobinea. Para consultar la lista completa de restricciones, vea el prospecto completo.

¿Qué sucede si recibo una sobredosis de CLOBINEA®?

Esta medicación debe ser administrada por un profesional de la salud, por lo que es poco probable que se le administre en exceso o en defecto.

En caso de sobredosis, usted puede experimentar un aumento de los efectos colaterales. Su médico puede darle un tratamiento adecuado para estos efectos adversos.

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico.

¿Dónde se ha aprobado la Clofarabina?

La clofarabina ha sido aprobada por primera vez en el año 2004 para su comercialización en los EEUU, en 2006 en la Unión Europea, y luego en Japón, Australia, Nueva Zelanda, Canadá, México, Colombia, Chile y en varios países del mundo. En la Argentina se aprobó en el año 2010 para el tratamiento de la Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) recidivante y refractaria en pacientes pediátricos de 1-21 años. No se han aprobado a la fecha otras indicaciones de uso a nivel nacional e internacional. El producto CLOBINEA® fue aprobado por ANMAT el 24/10/2012.

¿Qué información falta todavía sobre Clofarabina?

Laboratorio DOSA S.A., productor de CLOBINEA®, a través de información recibida regularmente de los médicos, elabora un registro para supervisar los efectos adversos que puedan presentar los pacientes tratados.

¿Qué medidas se han adoptado para garantizar un uso seguro y eficaz de CLOBINEA®?

Se ha elaborado un plan de gestión de riesgos para garantizar que CLOBINEA® se administra de una forma lo más segura posible. Basándose en este plan, se ha incluido en

✓

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina N. D'Alessandro
Médica - M.N.: 14.377
Coordinadora Técnica



el prospecto de CLOBINEA®, la información sobre seguridad que incluye las precauciones pertinentes que deben adoptar los profesionales de la salud y los pacientes. Entre estas medidas, los médicos tratantes deberán pedir a todos los pacientes tratados con CLOBINEA®, análisis de sangre para realizar un recuento de células de la sangre con regularidad y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen disminución de alguna de las células sanguíneas, control de la función hepática y renal antes y durante el periodo de tratamiento activo y después de la terapia.

Otras informaciones sobre la clofarabina

Este medicamento sólo se podrá adquirir/disponer con receta médica.

Si usted utiliza otros medicamentos, es necesario que le avise a su médico, dado que alguno de ellos podría interactuar con CLOBINEA®, o producir aumento de los efectos no deseados, especialmente durante los días de administración de CLOBINEA®.

No se automedique. Consulte siempre a su profesional de salud tratante y/o farmacéutico. Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962 6666/2247

Hospital Dr. A Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777 / 0800-333-0160

Mantener fuera del alcance de los niños

Conservación:

Conservar a temperatura ambiente entre 15 y 30°C. No congelar.

Presentaciones:

Envases conteniendo 1 y 4 frascos ampollas de 20 ml conteniendo 20 mg de Clofarabina (1 mg/ml)

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

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 56.678

Última revisión:

7

Laboratorio Dosa S.A.
Carolina A. D'Alessandro
Farmacéutica - M.N.: 10.377
Cn - Directora Técnica