CISTADINE
CLOFARABINA 20 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA:
Cada frasco ampolla contiene

Componente		mg/frasco ampolla
Clofarabina		20,00 mg
Cloruro de Sodio		180,00 mg
Hidróxido de Sodio	csp	pH 4,5-7,5
Agua para inyectables	csp	20,00 ml

Solución clara, prácticamente incolora, con un pH de 4,5 a 7,5 y una osmolaridad de 270 a 310 mOsm/l.
Código ATC L01BB06

Acción Terapéutica
Agente antineoplásico, Clofarabina es un análogo halogenado de la adenosina de última generación. Basado en su mecanismo de acción como inhibidor tanto de la ribonucleótido reductasa y la DNA polimerasa, clofarabina es miembro de la clase de agentes análogos de nucleósido anti-metabolito y anticancer.

Indicaciones
Tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que han presentado una recidiva o son refractarios al tratamiento tras haber recibido un mínimo de dos regímenes de tratamiento previos y para los que no existe ninguna otra opción terapéutica con la que se prevea una respuesta duradera. La seguridad y la eficacia del fármaco se han evaluado en estudios con pacientes menores de 21 años de edad en el momento del diagnóstico inicial.

Posología
La terapia debe ser iniciada y supervisada por un médico experimentado en el tratamiento de pacientes con leucemias agudas.
Adultos: (incluidos ancianos): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia del tratamiento con clofarabina en los pacientes adultos.
Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es de 52 mg/m^2 de superficie corporal al día, administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. El área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura reales del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos ≥ 0,75 × 10^9/L) y de la función orgánica basal. Puede ser necesario disminuir la dosis un 25% en aquellos pacientes que presenten efectos tóxicos significativos (ver más adelante). En la actualidad, existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacientes con más de 3 ciclos terapéuticos. La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten una mejoría hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.
Niños (de peso < 20 kg): se debe considerar un tiempo de perfusión > 2 horas para ayudar a reducir los síntomas de ansiedad e irritabilidad y a fin de evitar concentraciones máximas, excesivamente elevadas, de clofarabina.
Niños (< 1 año de edad): no existen datos sobre la farmacocinética, la seguridad o la eficacia de la clofarabina en lactantes. Por lo tanto, todavía no se han establecido las recomendaciones relativas a las pautas de dosificación seguras y eficaces en estos pacientes (<1 año).
Pacientes con insuficiencia renal: 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 y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado. 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 es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contraindicado en los pacientes con deterioro grave de la función hepática y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática.
Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos: si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado / biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persistente, se recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo anterior una vez el RAN haya retornado a niveles ≥ 0,75 × 10^9/l. Si el paciente presenta un RAN < 0,5 × 10^9/l durante más de 4 semanas (contando a partir del día de inicio del último ciclo), se recomienda reducir en un 25% la dosis del ciclo siguiente.
Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos no hematológicos:
Acontecimientos infecciosos: si un paciente desarrolla una infección clínicamente significativa, se puede interrumpir el tratamiento con clofarabina hasta que la infección se encuentre clínicamente controlada. Una vez controlada, el tratamiento se puede reanudar en dosis completas. En caso de que se produzca una segunda infección clínicamente significativa, se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina hasta que la infección esté clínicamente controlada, momento en el que se puede reanudar la administración del fármaco en dosis un 25% más bajas.
Acontecimientos no infecciosos: si un paciente sufre uno o más efectos tóxicos graves (toxicidad de grado 3 según los Criterios Comunes de Toxicidad [CCT] del National Cancer Institute [NCI] de los EE.UU., con la excepción de náuseas y vómitos), el tratamiento se debe retrasar hasta que dichos efectos tóxicos se hayan resuelto y retornado a los valores basales o hasta que dejen de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que la clofarabina se administre en dosis un 25% más bajas. En caso de que un paciente sufra un mismo efecto tóxico grave por segunda vez, el tratamiento se debe retrasar hasta que dicho efecto tóxico se resuelva y retorne a los valores basales o hasta que deje de ser de grado grave y el beneficio potencial derivado del tratamiento continuado con clofarabina sea mayor que el riesgo asociado a la continuación del tratamiento. Se recomienda entonces que la clofarabina se administre en dosis otro 25% adicional más bajas. Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico grave por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (ver excepciones más arriba) o un efecto tóxico que comporte riesgo para la vida o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.).

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

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

Advertencias y precauciones especiales de empleo
Clofarabina es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas. Por ello, es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con clofarabina: • Recuentos sanguíneos completos y recuentos plaquetarios completos con regularidad y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen citopenias. • Control de la función hepática y renal antes de y durante el periodo de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina o de bilirrubina. • Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el periodo de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo. Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con clofarabina a fin de detectar los signos y síntomas indicativos de un posible síndrome de lisis tumoral y de liberación de citocinas (p. ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) / síndrome de extravasación capilar o hacia una disfunción orgánica. En caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de un SRIS / síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con clofarabina e iniciar las medidas de apoyo pertinentes. Se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con clofarabina, generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgánica haya retornado a sus niveles basales. La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento. Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten una mejoría hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento. Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardiacas y a aquellos que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca.
No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado. 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. Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco.
No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática. Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico hematológico grave (de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (con la excepción de náuseas y vómitos) o un efecto tóxico potencialmente mortal. Los datos disponibles en la actualidad acerca de la seguridad y la eficacia de la clofarabina cuando ésta se administra durante más de 3 ciclos de tratamiento son escasos. Cada vial de Clofarabina contiene 180 mg de cloruro sódico. Esto equivale a 3,08 mmol (o 70,77 mg) de sodio y debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que sigan una dieta con contenido restringido de sodio.

Interacciones
No se han realizado estudios formales de interacciones con clofarabina hasta la fecha. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente significativa de la clofarabina con otros medicamentos o pruebas de laboratorio.
No existe un metabolismo detectable del fármaco por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, es improbable que interaccione con aquellos principios activos capaces de inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que la clofarabina produzca una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una perfusión intravenosa de 52 mg/m^2/día. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas. La clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales, así como de aquellos que se eliminen mediante secreción tubular, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco. Asimismo, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos. Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca.

Embarazo y lactancia
No se dispone de datos sobre el uso de la clofarabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. La clofarabina puede provocar graves defectos natales si se administra durante el embarazo. Por ello, Clofarabina no debería utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese claramente necesario (es decir, sólo cuando el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo al que se expone al feto). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, es preciso 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 Clofarabina. 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. Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, se debe conversar con los pacientes acerca de sus planes reproductivos cuando sea pertinente.

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

Reacciones adversas
La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de una serie de ensayos clínicos en los que 132 pacientes (> 1 y < 21 años de edad) con LLA o leucemia mieloide aguda (LMA) recibieron al menos una dosis de clofarabina. De ellos, 115 (el 87%) recibieron la dosis recomendada de clofarabina de 52 mg/m^2/día, 14 recibieron una dosis menor de 52 mg/m^2/día y 3 recibieron una dosis mayor de 52 mg/m^2/día. Los pacientes con LLA o LMA en estadio avanzado pueden sufrir enfermedades concomitantes que confundan y dificulten la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración concomitante de numerosos medicamentos, 129 pacientes (el 98% de la población total) sufrieron al menos un acontecimiento adverso que el investigador del estudio consideró relacionado con el tratamiento con clofarabina. Los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron náuseas (61% de los pacientes), vómitos (61%), neutropenia febril (32%), cefalea (24%), pirexia (21%), prurito (21%) y dermatitis (20%). Aunque 76 pacientes (el 58%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso serio relacionado con la clofarabina, sólo 2 pacientes abandonaron el tratamiento como consecuencia de la aparición de una reacción adversa; ambos presentaron hiperbilirrubinemia, uno tras recibir 52 mg/m^2/día de clofarabina y otro tras recibir 70 mg/m^2/día. No obstante, el investigador del estudio consideró que las muertes de 4 pacientes estaban relacionadas con el tratamiento con clofarabina: un paciente presentó un síndrome de extravasación vascular agudo relacionado con la clofarabina que contribuyó a una parada cardiaca; otro falleció a causa de dificultades respiratorias y daños hepatocelulares; otro de shock séptico y fallo multiorgánico; y el último de fallo multiorgánico.

Acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥ 1/100
(es decir, en >1/132 pacientes) en los ensayos clínicos
(Muy frecuentes= ≥ 1/10; frecuentes= ≥ 1/100 a < 1/10)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Muy frecuentes: neutropenia febril Frecuentes: neutropenia
Trastornos cardíacos	Frecuentes: derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos del oído y del laberinto	Frecuentes: pérdida de audición
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Muy frecuentes: pirexia, inflamación mucosa, cansancio Frecuentes: fallo multiorgánico, dolor, escalofríos, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anormal, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, irritabilidad
Trastornos hepatobiliares	Frecuentes: ictericia, enfermedad venooclusiva, hiperbilirrubinemia, aumento de la alanina aminotran ferasa (ALT)* y de la spartato aminotransferasa (AST)*
Trastornos del sistema inmunológico Infecciones e infestaciones	Frecuentes: hipersensibilidad Frecuentes: shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Frecuentes: contusión
Exploraciones complementarias	Frecuentes: pérdida de peso
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Frecuentes: deshidratación, anorexia, disminución del apetito - Pérdida de peso
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	Frecuentes: síndrome de lisis tumoral*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuentes: cefalea Frecuentes: neuropatía periférica, parestesias, somnolencia, mareo, temblor
Trastornos psiquiátricos	Muy frecuentes: ansiedad Frecuentes: agitación, inquietud, cambios en el estado mental
Trastornos renales y urinarios	Frecuentes: hematuria*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuentes: taquipnea, epistaxis, disnea, tos, dificultad respiratoria
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Muy frecuentes: prurito, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar Frecuentes: dermatitis exfoliativa, petequias, exantema generalizado, eritema, exantema pruriginoso, alopecia, exantema maculopapular, eritema generalizado, hiperpigmentación cutánea, aumento de sudoración, sequedad de piel
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: rubefacción* Frecuentes: hipotensión*, hematomas, síndrome de extravasación capilar

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

Acontecimientos adversos constituidos por infecciones e infestaciones: el 45% de los pacientes tenía una o más infecciones en curso antes de recibir el tratamiento con clofarabina. Sin embargo, el 81% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por una infección o una infestación tras recibir el tratamiento con clofarabina. Se consideraron relacionados con la clofarabina 39 acontecimientos acaecidos en 22/132 pacientes, de los cuales fueron considerados serios los casos de infección de un implante (1 acontecimiento), sepsis (1 acontecimiento) y shock séptico (2 acontecimientos; un paciente falleció [ver más arriba]).
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o síndrome de extravasación capilar: se comunicó un acontecimiento adverso etiquetado como SRIS, síndrome de extravasación capilar o síndrome de lisis tumoral en el 10% (13/132) de los pacientes. Estos acontecimientos se consideraron relacionados con la clofarabina en 11 pacientes: SRIS (2 acontecimientos, ambos considerados serios), síndrome de extravasación capilar (3 acontecimientos, todos considerados serios) y síndrome de lisis tumoral (7 acontecimientos, 4 de ellos considerados serios).
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos cardiacos: el 47% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardiaco. Se consideraron relacionados con la clofarabina 15 acontecimientos acaecidos en 12/132 pacientes, ninguno de los cuales se consideró serio; el más frecuentemente comunicado fue la taquicardia (7 acontecimientos).
No obstante, la mayoría de estos acontecimientos de taquicardia fueron transitorios, en ritmo sinusal y se presentaron en pacientes con anemia y/o infecciones que pudieron inducir a confusión. Se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados como derrame pericárdico y pericarditis en el 8% (10/132) de los pacientes. Todos estos acontecimientos se evaluaron posteriormente como relacionados con la clofarabina: derrame pericárdico (9 acontecimientos, 1 de ellos considerado serio) y pericarditis (1 acontecimiento que no fue considerado serio). En la mayoría de los pacientes (8/10), el derrame pericárdico y la pericarditis fueron asintomáticos y de nula o escasa significación clínica en la evaluación ecocardiográfica. No obstante, el derrame pericárdico fue clínicamente significativo en 2 pacientes, en los que produjo un cierto grado de compromiso hemodinámico.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos vasculares: el 58% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular. Se consideraron relacionados con la clofarabina 26 acontecimientos acaecidos en 24/132 pacientes; los más frecuentemente comunicados fueron las crisis de rubor (15 acontecimientos, ninguno de ellos serio) y la hipotensión (5 acontecimientos, 1 de ellos considerado serio). No obstante, la mayoría de estos casos de hipotensión se presentaron en pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos renales y urinarios: el 36% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. Se consideraron relacionados con la clofarabina 5 acontecimientos adversos acaecidos en 4/132 pacientes, ninguno de los cuales se consideró serio: hematuria (4 acontecimientos) e insuficiencia renal aguda (1 acontecimiento). Además, 9/132 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de las concentraciones de creatinina de grado grave (al menos de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) y en 2 ocasiones se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados de elevación de las concentraciones sanguíneas de creatinina que no se consideraron relacionados con el tratamiento con clofarabina.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos hepatobiliares: el hígado es un órgano diana potencial para los efectos tóxicos de la clofarabina y el 26% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno hepatobiliar. Se consideraron relacionados con la clofarabina 14 acontecimientos acaecidos en 10/132 pacientes, de los cuales se consideraron serios la colecistitis (1 acontecimiento), la colelitiasis (1 acontecimiento), el daño hepatocelular (1 acontecimiento; el paciente falleció [ver arriba]) y la hiperbilirrubinemia (2 acontecimientos; los pacientes abandonaron la terapia [ver arriba]). Además, 55/129 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de grado grave (de al menos grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) de las concentraciones de ALT, 38/102 una elevación de las concentraciones de AST y 19/131 una elevación de las concentraciones de bilirrubina. El aumento de la ALT y el aumento de la AST se comunicaron como acontecimientos adversos en 2 ocasiones cada uno y el aumento de las concentraciones sanguíneas de bilirrubina se comunicó como acontecimiento adverso en una sola ocasión; los 5 acontecimientos se consideraron graves y relacionados con la clofarabina. La mayoría de las elevaciones de la ALT y la AST tuvieron lugar durante la primera semana de administración de la clofarabina y fueron transitorias (habitualmente < 2 semanas de duración). Aunque menos frecuentes, las elevaciones de la bilirrubina parecieron ser más persistentes.

Sobredosis
No se han descrito casos de sobredosis. No obstante, es de esperar que entre los posibles síntomas de sobredosis se encuentren náuseas, vómitos, diarrea y depresión grave de la médula ósea. Hasta la fecha, la dosis diaria más alta administrada a seres humanos ha sido de 70 mg/m^2 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.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos: Código ATC: L01BB06 Este medicamento se ha autorizado bajo "Circunstancias excepcionales". Esto significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener una información completa de este medicamento. La Agencia europea del medicamento (EMEA) revisará toda la información nueva que pueda estar disponible cada año y este RCP se actualizará cuando sea necesario.
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 , 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 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
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. Médula ósea M1 (blastos ≤ 5%) Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas ≥ 100 x 10^9/L y RAN ≥ 1,0 x 10^9/L)
RCp= remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas	Pacientes que cumplan todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento plaquetario a niveles > 100 x 10^9/L
RP= remisión parcial	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: Desaparición completa de los blastos circulantes Médula ósea M2 (blastos ≥ 5% y ≤ 25%) y aparición de células progenitoras normales. Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp.
Tasa de remisión global (RG)	Número de pacientes con RC + Número de pacientes con RCp) ÷ Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina.

Se evaluaron la seguridad y la eficacia de la clofarabina en un estudio de fase I en régimen abierto, no comparativo y de dosis escalonada, en el que participaron 25 pacientes pediátricos con leucemia recidivada o refractaria (17 LLA, 8 LMA) en los que la terapia estándar había fracasado o para los que no existía de otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m^2/día, administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. A 13 de estos pacientes (9 LLA, 4 LMA) se les trató con la pauta de 52 mg/m^2/día de clofarabina. De los 17 pacientes con LLA, 4 alcanzaron una remisión completa (24%; RC) y 1 una remisión parcial (6%; RP) en relación con dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratados con 70 mg/m^2/día. Se realizó un estudio multicéntrico, abierto y no comparativo de fase II con clofarabina para determinar la tasa de remisión global (RG) en los pacientes intensamente pretratados (edad ≤ 21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivada o refractaria definida según la clasificación FAB (franco-americano-británica). Se administró la dosis máxima tolerada según los datos obtenidos en el estudio de fase I, es decir, tal como se ha descrito previamente, 52 mg/m^2/día de clofarabina administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días consecutivos cada 2 a 6 semanas. En la tabla que figura a continuación se resumen los resultados fundamentales de eficacia de este estudio. Los pacientes con LLA tenían que cumplir el no haber sido seleccionados para otras terapias de mayor potencial curativo y estar sufriendo al menos una segunda recaída y/o ser refractarios al tratamiento, es decir, no haber alcanzado una remisión tras al menos dos regímenes terapéuticos previos. Antes de su inclusión en el ensayo, 58 de los 61 pacientes (95%) habían recibido de 2 a 4 regímenes de inducción diferentes y 18/61 (30%) de estos pacientes habían sido sometidos a al menos un trasplante previo de células madre hematológicas (TCMH). La mediana de la edad de los pacientes tratados (37 varones, 24 mujeres) era 12 años. La administración de clofarabina dio lugar a una reducción drástica y rápida de las células leucémicas periféricas en 31 de los 33 pacientes (94%) que tenían un recuento absoluto de blastos mensurable en condiciones basales. La mediana del tiempo de supervivencia de los 12 pacientes que alcanzaron una remisión global (RC + RCp) era de 66,6 semanas en la fecha de corte para la recogida de datos. Se observaron respuestas en distintos inmunofenotipos de LLA, incluidos los de células pre-B y los de células T. Aunque la tasa de trasplante no era un criterio de valoración del estudio, 10/61 pacientes (16%) fueron sometidos a un TCMH tras el tratamiento con clofarabina (3 tras alcanzar una RC, 2 tras una RCp, 3 tras una RP, 1 paciente en el que el PIRR consideró que el tratamiento había fracasado y 1 paciente que el PIRR consideró no evaluable). En los pacientes sometidos a TCMH, existen factores de confusión a la hora de valorar la duración de las respuestas.

Resultados de eficacia del estudio fundamental realizado con pacientes (edad ≤ 21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivada o refractaria tras al menos dos regímenes terapéuticos previos

Categoria de respuesta	Pacientes de la población por ITT* (n=61)	Mediana de la duración de la remisión (semanas) (IC del 95%)	Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (semanas)** (IC del 95%)	Mediana de la supervivencia global (semanas) (IC del 95%)
Remisión global (RC + RCp)	12 (20%)	28,6 (9,7 a 58,6)	37,0 (15,4 a 61,9)	66,6 (53,7 a 89,4)
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 a -)	56,1 (13,7 a -)	66,6 (66,6 a 89,4)
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 a 35,4)	37,0 (9,1 a 39,4)	53,7 (9,1 a -)
RP	6 (10%)	5,2 (2,3 a -)	8,6 (6,3 a -)	33,0 (18,1 a -)
RC+RCp+RP	18 (30%)	11,7 (6,1 a 47,9)	20,4 (10,6 a 56,1)	66,6 (42,0 a 89,4)
Fracaso del tratamiento	33 (54%)	No procede	4,0 (3,4 a 5,1)	7,6 (6,7 a 12,6)
No evaluables	10 (16%)	No procede		
Todos los pacientes	61 (100%)	No procede	5,4 (4,0 a 6,1)	12,9 (7,9 a 18,1)

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

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

Farmacocinética en una población de pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de múltiples dosis de clofarabina en perfusión intravenosa

Parámetro	Estimaciones basadas en análisis no compartimentales (n=14/n=14)	Estimaciones basadas en otros análisis
Distribución:		
Volumen de distribución (estado estable)	172 L/m^2	
Unión a proteínas plasmáticas		47,1%
Albúmina sérica		27,0%
Eliminación:		
Vida media ß de la clofarabina	5,2 hs.	
Vida media de la clofarabina trifosfato		>24 horas
Aclaramiento sistemico	28,8 $L/h/m^2$	
Aclaramiento renal	10,8 $L/h/m^2$	
Dosis excretada con la orina	57%	

El análisis multifactorial mostró que la farmacocinética de la clofarabina varía en función del peso y que aunque se observó que el recuento leucocitario (RL) influía sobre la farmacocinética de la clofarabina, la magnitud de su impacto no era lo suficientemente grande como para individualizar la pauta de dosificación de un paciente de acuerdo con su RL. La perfusión intravenosa de 52 mg/m^2 de clofarabina generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de pesos. Sin embargo, la Cmáx es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños la Cmáx alcanzada al final de la perfusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 kg al que se le haya administrado la misma dosis de clofarabina por m2. Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de perfusión en los niños de peso < 20 kg. La eliminación de la clofarabina tiene lugar a través de una combinación de excreción renal y de excreción extrarrenal. Alrededor del 60% de la dosis se excreta sin cambios por la orina en un plazo de 24 horas. Las tasas de aclaramiento de la clofarabina parecen ser mucho mayores que las tasas de filtración glomerular, lo que sugiere que tanto la filtración como la secreción tubular actúan como mecanismos de eliminación renal. No obstante, dado que no existe un metabolismo detectable de la clofarabina por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), las vías de eliminación extrarrenal siguen sin conocerse. No se observaron diferencias manifiestas en la farmacocinética del fármaco entre los pacientes con LLA y con LMA ni entre varones y mujeres. No se ha establecido ninguna relación entre la exposición a la clofarabina o a la clofarabina trifosfato y la eficacia o la toxicidad en esta población.
Poblaciones especiales: Adultos (> 21 y < 65 años de edad): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes adultos. No obstante, la farmacocinética de la clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la administración de una sola dosis de 40 mg/m^2 en perfusión intravenosa a lo largo de 1 hora fue comparable a la previamente descrita en este documento para los pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de 52 mg/m^2 de clofarabina en perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas durante 5 días consecutivos.
Pacientes ancianos ≥ (65 años): en la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de la clofarabina en los pacientes ancianos.
Pacientes con insuficiencia renal: no hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Hasta la fecha, se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de la clofarabina en los pacientes con aclaramiento de creatinina disminuido. No obstante, estos datos indican que es posible que la clofarabina se acumule en dichos pacientes
Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos.

Datos preclínicos sobre seguridad
Los estudios toxicológicos con clofarabina en ratones, ratas y perros mostraron que los tejidos rápidamente proliferativos eran los órganos diana primarios en términos de toxicidad. En las ratas, se observaron efectos cardiacos consistentes en una miocardiopatía y estos efectos contribuyeron a los signos de insuficiencia cardiaca que aparecieron tras varios ciclos repetidos de tratamiento. La incidencia de estos efectos tóxicos dependía tanto de la dosis de clofarabina administrada como de la duración del tratamiento. Se comunicaron en relación con niveles de exposición (Cmáx) aproximadamente 7 a 13 veces (tras 3 o más ciclos de dosificación) o 16 a 35 veces (tras uno o más ciclos de dosificación) mayores que los niveles de exposición clínicos. Los efectos mínimos observados en relación con dosis más bajas sugieren que existe un umbral para la aparición de efectos tóxicos cardiacos y que la farmacocinética plasmática no lineal de la rata puede desempeñar un papel en los efectos observados. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. Se comunicó la presencia de glomerulonefropatía en ratas expuestas a niveles 3 a 5 veces más altos que el ABC clínica, tras la administración de 6 ciclos de clofarabina. Se caracterizaba por un leve engrosamiento de la membrana basal glomerular acompañado de un daño tubular de grado ligero y no se asociaba con cambios en la bioquímica sérica. Se han observado efectos hepáticos en las ratas tras la administración crónica de clofarabina. Estos efectos probablemente sean el resultado de la superposición de una serie de cambios degenerativos y regenerativos como consecuencia de los ciclos de tratamiento y no se asociaron con cambios en la bioquímica sérica. En los perros, se observaron datos histológicos indicativos de afectación hepática tras la administración aguda de dosis altas, pero no se acompañaron de cambios en la bioquímica sérica. Se constataron efectos tóxicos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y perros. Entre estos efectos se encontraban una degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátides y una atrofia de las células intersticiales en ratas sometidas a niveles de exposición muy elevados (150 mg/m^2/día), así como una degeneración celular del epidídimo y una degeneración del epitelio seminífero en perros sometidos a niveles de exposición clínicamente relevantes (>7,5 mg/m^2/día de clofarabina). Asimismo, en las hembras de ratón se constató una atrofia ovárica diferida o una degeneración y apoptosis de la mucosa uterina en relación con la única dosis utilizada de 225 mg/m^2/día de clofarabina. La clofarabina fue teratógena en ratas y conejos. Se comunicó un aumento de las pérdidas postimplantación, una reducción del peso corporal fetal y una disminución del tamaño de las camadas, junto con un aumento del número de malformaciones (malformaciones externas muy evidentes, malformaciones de partes blandas) y de alteraciones esqueléticas (incluida la osificación retardada), en ratas tratadas con dosis que generaban una exposición aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición clínica (54 mg/m2/día) y en conejos tratados con 12 mg/m^2/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/m^2/día en las ratas y de 1,2 mg/m^2/día en los conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna fue de 18 mg/m^2/día en las ratas y de más de 12 mg/m^2/día en los conejos. No se han realizado estudios de fertilidad. Los estudios de genotoxicidad demostraron que la clofarabina no era mutágena en el ensayo de mutación bacteriana reversa, pero sí indujo efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica no activada en las células de ovario de hámster chino y en el ensayo con micronúcleos de rata in vivo. No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

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

Periodo de validez 3 años.

Precauciones especiales de conservación: No congelar.
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, 2, 4 y 10 viales, siendo éste último para uso hospitalario exclusivo.
ESTE PRODUCTO SE ENCUENTRA DENTRO DE UN PLAN DE MINIMIZACION DE RIESGOS
Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.
ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACION, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:
HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ:
(011) 4962-9247
(011) 4962-9212
HOSPITAL POSADAS
(011) 4469-9200
(011)4469-9300

CONSERVAR ENTRE 15ºC Y 30ºC Y AL ABRIGO DE LA LUZ
MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en:
LABORATORIO VARIFARMA S.A.
Ernesto de las Carreras 2469, Beccar (B1643AVK) - Buenos Aires - Argentina
Directora Técnica: Silvina A. Gosis - Farmacéutica.
Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado nro. 56397

LABORATORIO VARIFARMA S.A.

V4-Jun16 - 512-000-362