CISTADINE
CLOFARABINA 20 mg
SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA — VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

FÓRMULA 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.

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

Código ATC L01BB06.

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

POSOLOGÍA, DOSIFICACIÓN Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
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/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 ≥ 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: los datos limitados disponibles indican que la clofarabina se puede acumular en pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido. La clofarabina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal grave y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve o moderado. Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30 a < 60 ml/min) requieren una reducción del 50% de la dosis.
Pacientes con deterioro de la función hepática: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contraindicado en los pacientes con deterioro grave de la función hepática y dicho fármaco se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática.
Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos: si el recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado / biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persistente, se recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo anterior una vez el RAN haya retornado a niveles ≥ 0,75 × 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.).

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

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO
Clofarabina es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas. Por ello, es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con clofarabina:
• Recuentos sanguíneos completos y recuentos plaquetarios completos con regularidad y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen citopenias.
• Control de la función hepática y renal antes de y durante el periodo de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina o de bilirrubina.
• Vigilancia del estado respiratorio, la presión arterial, el equilibrio hídrico y el peso durante todo el periodo de 5 días de administración del fármaco e inmediatamente después del mismo.
Se debe prever la depresión de la médula ósea. Esta es normalmente reversible y parece que depende de la dosis. En pacientes tratados con clofarabina se ha observado depresión grave de la médula ósea, que incluye neutropenia, anemia y trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden ser mortales. La mayoría de los casos estaban asociados con trombocitopenia.
Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos presentaba alteración hematológica como manifestación de la leucemia. Debido a las condiciones de inmunodepresión preexistente de estos pacientes y a la neutropenia prolongada que puede aparecer como resultado del tratamiento con clofarabina, los pacientes presentan un aumento del riesgo de infecciones oportunistas graves, como sepsis grave con resultado potencialmente mortal. Debe controlarse en los pacientes los signos y síntomas de infección y tratarse inmediatamente.
Se ha descrito la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, la tiflitis y la colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se producía con más frecuencia en los 30 días siguientes al tratamiento y en el contexto de poliquimioterapia. La enterocolitis puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a un desenlace mortal. Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de enterocolitis.
Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes en tratamiento con clofarabina a fin de detectar los signos y síntomas indicativos de un posible síndrome de lisis tumoral y de liberación de citocinas (p. ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS)/síndrome de extravasación capilar o hacia una disfunción orgánica.
• Debe considerarse la administración profiláctica de alopurinol si se prevé hiperuricemia (lisis tumoral).
• Los pacientes deben recibir líquidos por vía intravenosa durante el período de 5 días de administración de clofarabina para reducir los efectos de la lisis tumoral y otros acontecimientos.
• El uso de esteroides profilácticos (p. ej., 100 mg/m² de hidrocortisona los días 1 a 3) puede ser beneficioso para prevenir los signos o síntomas del SRIS o de la extravasación capilar.
Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración.
En caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de un SRIS/síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con clofarabina e iniciar las medidas de apoyo pertinentes.
Se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con clofarabina, generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgánica haya retornado a sus niveles basales.
La mayoría de los pacientes que responden a la clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento. Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles riesgos y beneficios derivados 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 pediátricos con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y la clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Los datos farmacocinéticos indican que clofarabina se puede acumular en pacientes con capacidad disminuida de aclaramiento de creatinina. Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver posología para ajustes de dosis). No se ha establecido el perfil de seguridad de clofarabina en pacientes con insuficiencia renal grave o pacientes que estén recibiendo terapia de reemplazo renal.
Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos.
Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea; por lo tanto, se les debe aconsejar respecto a las medidas apropiadas para evitar la deshidratación. Se indicará a los pacientes que soliciten consejo médico si experimentan síntomas de mareo, desvanecimientos o disminución de la producción de orina. Deben considerarse medicamentos profilácticos antieméticos.
No hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos.
Por lo tanto, la clofarabina se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro de grado leve a moderado de la función hepática. Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.
Si un paciente experimenta un efecto tóxico hematológico de neutropenia de grado 4 (RAN < 0,5 x 10^9/l) de una duración ≥ 4 semanas, la dosis debe reducirse en un 25% en el ciclo siguiente.
Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico hematológico grave (de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (con la excepción de náuseas y vómitos) o un efecto tóxico potencialmente mortal o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU). 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.
Los pacientes que han recibido previamente un transplante de células madre hematopoyéticas pueden presentar un riesgo más elevado de hepatotoxicidad que sugiera una enfermedad venooclusiva (EVO), tras el tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) utilizada en combinación con etoposido (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²). En el período de post-comercialización, después del tratamiento con clofarabina, las reacciones adversas hepatotóxicas graves de EVO en pacientes pediátricos y adultos se han asociado con un desenlace mortal. Se han notificado casos de hepatitis y fallo hepático, incluyendo casos con desenlace mortal, con el tratamiento con clofarabina.
La mayor parte de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que incluían busulfan, melfalan, y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. Se han notificado varios acontecimientos hepatotóxicos en un estudio de poliquimioterapia en fase 1/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente.
Cada vial de Clofarabina contiene 180 mg de cloruro sódico. Esto equivale a 3,08 mmol (ó 70,77 mg) de sodio y debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que sigan una dieta con contenido restringido de sodio.
Se han notificado síndrome de Stevens- Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluidos casos mortales (ver sección reacciones adversas). Se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina en caso de exantema exfoliativo o bulloso, o si se sospecha la existencia de SSJ o NET.
Se ha observado que la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas aumentan, en particular infección, mielosupresión (neutropenia) y hepatotoxicidad, cuando clofarabina se utiliza en combinación. A este respecto, se debe monitorizar estrechamente a los pacientes cuando se utilice clofarabina en regímenes combinados.
En el período de post-marketing, después del tratamiento con clofarabina, las reacciones adversas hepatotóxicas graves de EVO en pacientes pediátricos y adultos se han asociado con un desenlace mortal. La mayor parte de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que incluían busulfan, melfalan, y/o la combinación de ciclofosfamida e irradiación corporal total. Se han notificado varios acontecimientos hepatotóxicos en un estudio de politerapia en fase 1/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente.
Se ha observado fallo renal o fallo renal agudo como consecuencia de infecciones, sepsis y síndrome de lisis tumoral (ver sección reacciones adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar toxicidad renal y suspender el tratamiento con clofarabina si fuera necesario.
Se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales o que se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos.

Interacciones
No se han realizado estudios formales de interacciones con clofarabina hasta la fecha. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente significativa de la clofarabina con otros medicamentos o pruebas de laboratorio.
No existe un metabolismo detectable del fármaco por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, es improbable que interaccione con aquellos principios activos capaces de inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que la clofarabina produzca una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una perfusión intravenosa de 52 mg/m²/día. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas.
La clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados con efectos tóxicos renales, así como de aquellos que se eliminen mediante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacroligus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco.
Asimismo, se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos.
Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca.

Fertilidad, embarazo y lactancia
Anticoncepción en hombres y mujeres
Las mujeres en edad fértil y los varones sexualmente activos tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.
Embarazo
No se dispone de datos sobre el uso de la clofarabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. La clofarabina puede provocar graves defectos natales si se administra durante el embarazo. Por ello, Clofarabina no debería utilizarse durante el embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese claramente necesario (es decir, sólo cuando el beneficio potencial para la madre sea mayor que el riesgo al que se expone al feto). Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, es preciso explicarle los posibles riesgos para el feto.
Lactancia
No se sabe si la clofarabina o sus metabolitos se excretan en la leche materna humana. No se ha estudiado la excreción de clofarabina a través de la leche en los animales. No obstante, debido a la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en los lactantes, la paciente debe dejar de amamantar al bebé antes, durante y después del tratamiento con Clofarabina.
Fertilidad
Se han observado efectos tóxicos relacionados con la dosis en los órganos reproductores masculinos de ratones, ratas y perros y en los órganos reproductores femeninos de ratones. Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, se debe conversar con los pacientes acerca de sus planes reproductivos cuando sea pertinente.

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

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones notificadas con más frecuencia en los estudios clínicos con clofarabina fueron: náuseas, vómitos, neutropenia febril, cefalea, exantema, diarrea, prurito, pirexia, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, cansancio, ansiedad, inflamación de las mucosas y rubefacción.
Los acontecimientos adversos comunicados con mayor frecuencia fueron náuseas (61% de los pacientes), vómitos (61%), neutropenia febril (32%), cefalea (24%), pirexia (21%), prurito (21%) y dermatitis (20%). Aunque 76 pacientes (el 58%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso serio relacionado con la clofarabina, sólo 2 pacientes abandonaron el tratamiento como consecuencia de la aparición de una reacción adversa; ambos presentaron hiperbilirrubinemia, uno tras recibir 52 mg/m²/día de clofarabina y otro tras recibir 70 mg/m²/día. No obstante, el investigador del estudio consideró que las muertes de 4 pacientes estaban relacionadas con el tratamiento con clofarabina: un paciente presentó un síndrome de extravasación vascular agudo relacionado con la clofarabina que contribuyó a una parada cardiaca; otro falleció a causa de dificultades respiratorias y daños hepatocelulares; otro de shock séptico y fallo multiorgánico; y el último de fallo multiorgánico.
La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de una serie de ensayos clínicos en los que 132 pacientes (> 1 y < 21 años de edad) con LLA o leucemia mieloide aguda (LMA) recibieron al menos una dosis de clofarabina a la dosis recomendada de 52 mg/m² al día x 5 días.
Las reacciones adversas se detallan en la siguiente tabla según la Clasificación de Órganos y Sistemas y presentadas según la frecuencia: muy frecuentes (≥ 1/10), frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10), poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100), raras (≥ 1/10.000 a < 1/1.000) y muy raras (< 1/10.000). Las reacciones adversas descritas durante el periodo de post-comercialización también se incluyen en la siguiente tabla bajo la categoría de frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).
Los pacientes con LLA o LMA en estado avanzado pueden sufrir enfermedades concomitantes que confundan y dificulten la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la variedad de síntomas relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración concomitante de numerosos medicamentos, 129 pacientes (el 98% de la población total) sufrieron al menos un acontecimiento adverso que el investigador del estudio consideró relacionado con el tratamiento con clofarabina.

Acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥ 1/100 (es decir, en > 1/115 pacientes) en los ensayos clínicos y post-comercialización	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	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 de la 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 (EVO), hiperbilirrubinemia, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*, fallo hepático Poco frecuentes: hepatitis.
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuentes:hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	Frecuentes: shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes *simplex*, candidiasis oral. Frecuencia no conocida: colitis por *C. difficile*
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. Frecuencia no conocida: hiponatremia.
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*, fallo renal, fallo renal agudo
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: exantema maculopapular, petequias, eritema, exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, exantema generalizado, generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutánea, eritrema generalizado, exantema eritematoso, sequedad de la piel, aumento de sudoración Frecuencia no conocida: síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrosis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos vasculares	Muy frecuentes: rubefacción* Frecuentes: hipotensión*, hematomas, síndrome de extravasación capilar
Trastornos gastrointestinales	Muy Frecuentes: vómitos, náuseas, diarrea Frecuentes: hemorragias orales, hemorragias gingivales, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la pared alta del abdomen, proctalgia, úlceras orales Frecuencia no conocida: pancreatitis, elevaciones de amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica, tiflitis
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes: dolor en las extremidades, mialgias, dolor óseo, dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cuello y espalda

* = ver más abajo
** En esta tabla se incluyen todas las reacciones adversas aparecidas al menos dos veces (es decir, 2 o más acontecimientos (1,7%)).
"Trastornos hepatobiliares: Los casos de EVO notificados durante el periodo de post-comercialización en pacientes pediátricos y adultos se han asociado a un desenlace mortal."
"Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Se han notificado síndrome de Stevens Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluso casos mortales, en pacientes que estaban recibiendo tratamiento o han sido tratados recientemente con clofarabina. Se han notificado también otros trastornos exfoliativos."
"Trastornos renales y urinarios: Se han notificado casos de fallo renal agudo en pacientes tratados con clofarabina. Los pacientes con infección, sepsis o síndrome de lisis tumoral pueden presentar un riesgo aumentado de toxicidad renal cuando son tratados con Clofarabina. Monitorear a los pacientes para la detección de toxicidad renal e interrumpir o discontinuar Clofarabina si fuera necesario."

Acontecimientos adversos constituidos por infecciones e infestaciones: Aproximadamente la mitad de los pacientes tenía una o más infecciones en curso antes de recibir el tratamiento con clofarabina. Sin embargo, el 83% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por una infección o una infestación tras recibir el tratamiento con clofarabina, incluidas infecciones micóticas, víricas y bacterianas. Se consideraron graves los casos de infección relacionada con un catéter, sepsis y shock séptico.
Durante el período de post-comercialización, se han notificado infecciones bacterianas, fúngicas y víricas, que podrían ser mortales. Estas infecciones pueden provocar shock séptico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal y/o fallo multiorgánico.
Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o síndrome de extravasación capilar: se comunicó un acontecimiento adverso etiquetado como SRIS, síndrome de extravasación capilar (signos y síntomas de liberación de citosinas, por ejemplo: taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) en pacientes pediátricos tratados con clofarabina.
Se han notificado acontecimientos de síndrome de lisis tumoral, síndrome de extravasación capilar o SRIS (síndrome de extravasación capilar) y síndrome de lisis tumoral (algunos de ellos considerados como graves).
Los casos de síndrome de extravasación capilar notificados durante el período de post-comercialización se han asociado a un desenlace mortal.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos cardiacos: el 50% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardiaco. Se consideraron relacionados con clofarabina 11 acontecimientos acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave, siendo el trastorno cardiaco más frecuentemente notificado la taquicardia (35%): el 6,1% (7/115) de las taquicardias de los pacientes se consideraron como relacionadas con clofarabina. La mayoría de los acontecimientos adversos cardiacos se notificaron en los 2 primeros ciclos.
Se comunicaron acontecimientos adversos etiquetados como derrame pericárdico y pericarditis. En la mayoría de los pacientes, el derrame pericárdico y la pericarditis fueron asintomáticos y de nula o escasa significación clínica en la evaluación ecocardiográfica. No obstante, el derrame pericárdico fue clínicamente significativo en 2 pacientes, en los que produjo un cierto grado de compromiso hemodinámico.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos vasculares: el 58% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular. Se consideraron relacionados con la clofarabina 26 acontecimientos acaecidos en 24/132 pacientes; los más frecuentemente comunicados fueron las crisis de rubor (15 acontecimientos, ninguno de ellos serio) y la hipotensión (5 acontecimientos, 1 de ellos considerado serio). No obstante, la mayoría de estos casos de hipotensión se presentaron en pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos renales y urinarios: la nefrotoxicidad más frecuente en los pacientes pediátricos fue el aumento de la creatinina. El aumento de creatinina de grado 3 ó 4 se observó en el 8% de los pacientes. Los medicamentos nefrotóxicos, la lisis tumoral y la lisis tumoral con hiperuricemia pueden contribuir a la nefrotoxicidad. En el 13% de los pacientes totales se observó hematuria. El 35,7% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. Se consideraron relacionados con la clofarabina 4 acontecimientos adversos

330 x 360 mm

acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave: hematuria (3 acontecimientos) e insuficiencia renal aguda (1 acontecimiento).
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos hepatobiliares: el hígado es un órgano diana potencial para los efectos tóxicos de la clofarabina y el 26% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno hepatobiliar. Se consideraron relacionados con la clofarabina 14 acontecimientos acaecidos en 10/132 pacientes, de los cuales se consideraron serios la colecistitis (1 acontecimiento), la colelitiasis (1 acontecimiento), el daño hepatocelular (1 acontecimiento; el paciente falleció [ver arriba]) y la hiperbilirrubinemia (1 acontecimiento; el paciente abandonó la terapia [ver arriba]). Se notificaron 2 casos de enfermedad venooclusiva (EVO) en pacientes pediátricos considerados como relacionados con el fármaco del estudio (1,7%).
Los casos de EVO notificados durante el periodo de post-comercialización en pacientes pediátricos y adultos se han asociado a un desenlace mortal.
Además, 50/113 pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de grado grave (de al menos grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) de las concentraciones de ALT, 36/100 una elevación de las concentraciones de AST y 15/114 una elevación de las concentraciones de bilirrubina. La mayoría de las elevaciones de la ALT y la AST tuvieron lugar durante los primeros 10 días de administración de clofarabina y se recuperaban a un grado ≤ 2 en 15 días. Cuando se disponía de datos de seguimiento, la mayoría de las elevaciones de bilirrubina se recuperaban a un grado ≤ 2 en 10 días.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos gastrointestinales: se ha notificado la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, la tiflitis y la colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. La enterocolitis puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a un desenlace mortal.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos hematológicos y del sistema linfático: las anomalías analíticas hematológicas más frecuentes observadas en pacientes tratados con clofarabina fueron anemia, leucopenia, linfopenia, neutropenia y trombocitopenia. La mayoría de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3.
Durante el periodo de post-comercialización, se han notificado citopenias prolongadas (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado episodios hemorrágicos en el contexto de la trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a un desenlace mortal.
Acontecimientos adversos constituidos por trastornos de la piel y el tejido subcutáneo: se han notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluso casos mortales, en pacientes que estaban recibiendo tratamiento o han sido tratados recientemente con clofarabina. Se han notificado también otros trastornos exfoliativos.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Propiedades farmacodinámicas.
Grupo farmacoterapéutico: agentes antineoplásicos: Código ATC: L01BB06.
Mecanismo de acción: La clofarabina es un antimetabolito análogo nucleósido purínico. Se cree que su actividad antitumoral se debe a 3 mecanismos:
• Inhibición de la ADN polimerasa α, que da lugar a una terminación de la elongación de la cadena de ADN y/o de la síntesis/reparación del ADN.
• Inhibición de la ribonucleótido reductasa, con la consiguiente disminución de los depósitos celulares de desoxinucleótido trifosfato (dNTP).
• Ruptura de la integridad de la membrana mitocondrial, con liberación de citocromo C y de otros factores proapoptóticos que llevan a la muerte programada de la célula, incluso de los linfocitos no proliferativos.
La clofarabina tiene que difundir o ser transportada primero a las células diana, donde las cinasas intracelulares la fosforilan secuencialmente a sus formas mono y difosfato y, finalmente, al conjugado activo, la clofarabina 5'-trifosfato. La clofarabina presenta una elevada afinidad por una de las enzimas activadoras de fosforilación, la desoxicitidina cinasa, que incluso supera a la de su sustrato natural, la desoxicitidina.
Además, la clofarabina presenta una mayor resistencia a la degradación celular por parte de la adenosina desaminasa y una menor susceptibilidad a la escisión fosforolítica que otros principios activos de su clase, mientras que la afinidad de la clofarabina trifosfato por la ADN polimerasa α y por la ribonucleótido reductasa es similar o superior a la de la desoxiadenosina trifosfato.
Efectos farmacodinámicos: los estudios *in vitro* han demostrado que la clofarabina inhibe el crecimiento celular y que es citotóxica para diversas líneas celulares rápidamente proliferativas, tanto hematológicas como de tumores sólidos. También ha mostrado ser activa frente a macrófagos y linfocitos quiescentes. Además, la clofarabina retrasó el crecimiento tumoral y, en algunos casos, provocó la regresión del tumor en una serie de injertos tumorales humanos y murinos implantados en ratones.

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