

Guía Informativa para Médicos Prescriptores de Cistadine

A) Información de Seguridad para la Prescripción

Clofarabina debe ser administrado bajo estricta supervisión a cargo de un médico entrenado en el uso de medicación antineoplásica.

Alteraciones de laboratorio:

- Se ha observado toxicidad hepática en forma frecuente en pacientes pediátricos durante el tratamiento con clofarabina:
 - Incremento de TGO (AST) grado 3 o 4 en un 38% de los pacientes.
 - Incremento de TGP (ALT) grado 3 o 4 en un 44% de los pacientes. Las elevaciones fueron transitorias y <2 semanas de duración.
 - Incremento de la bilirrubina grado 3 o 4 en un 15% de los pacientes.
- Se ha detectado incremento de la creatininemia grado 3 o 4 en un 6% de los pacientes.

Supresión de la médula ósea:

- En general es reversible y parece ser dependiente de la dosis.
- El uso de clofarabina puede aumentar el riesgo de infecciones y septicemia severa, como consecuencia de la supresión medular.
- Los pacientes tratados con clofarabina deben ser observados y vigilados buscando signos y síntomas relacionados con el síndrome de lisis tumoral o de liberación de citoquinas.
- En caso de aparición de signos y síntomas de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) o de síndrome de extravasación capilar, el uso del medicamento debe discontinuarse en forma inmediata.
- Se ha observado que los pacientes tratados con clofarabina presentan neutropenia, anemia, trombocitopenia, como resultado de la supresión medular.
- Los pacientes tratados con clofarabina presentan un riesgo elevado de padecer infecciones oportunistas severas como resultado de la inmunosupresión previa, así como la neutropenia derivada del tratamiento.
- Debe evitarse el uso de fármacos con conocida toxicidad renal, debido a que la clofarabina se excreta principalmente por vía renal, así como los fármacos hepatotóxicos, debido a la toxicidad hepática de la clofarabina.
- En los pacientes tratados con clofarabina se ha detectado en forma frecuente derrame pericárdico, así como disfunción ventricular izquierda. Deben tenerse en cuenta aquellos fármacos con efectos conocidos sobre tensión arterial y la función cardíaca.
- Es **importante que durante el tratamiento** con clofarabina se realice:
 - **Vigilancia hematológica estrecha antes y durante el tratamiento.**
 - **Evaluación de la función renal antes y durante el tratamiento.**

- Evaluación de la función hepática antes y durante el tratamiento.

➤ **ADVERTENCIAS**

Clofarabina puede causar daño fetal. Debe advertirse a las mujeres en fértil y los varones sexualmente activos que tienen que utilizar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento.

- Las **mujeres** deben ser informadas que **no deben amamantar** durante el tratamiento con clofarabina.

**RECUERDE NOTIFICAR LOS EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS
CON EL USO DE CISTADINE A:**

-Sistema Nacional de Farmacovigilancia de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia>

- Laboratorio Varifarma:

<http://varifarma.com.ar/farmacovigilancia>

farmacovigilancia@varifarma.com.ar

ESTE MEDICAMENTO SE ENCUENTRA BAJO UN PLAN DE GESTIÓN DE RIESGOS.

Al informar eventos adversos, proporcione tanta información como sea posible, incluyendo antecedentes médicos, cualquier medicamento concomitante, fecha de inicio del tratamiento y evento.

Sitio web

Todos los materiales educativos, incluyendo la Guía Informativa para médicos prescriptores y la Guía informativa para el paciente y/o el cuidador del paciente están disponibles en la página web de Laboratorio Varifarma: <http://varifarma.com/>

B) Instructivo de Monitoreo y Dosificación para los Profesionales Médicos

Indicaciones terapéuticas

Clofarabina se halla indicada para el 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 en el momento del diagnóstico inicial.

Posología y forma de administración

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

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.

Posología	
Dosis	52 mg/m ²
Tiempo de Infusión	2 horas
Ciclo de Tratamiento	5 días consecutivos
Ciclos subsecuentes	Repetir cada 2 a 6 semanas luego de la recuperación o al regreso a la función orgánica basal.
Recordar que la dosis debe ser calculada en función del área corporal	

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

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 clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 o 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

Consideraciones especiales de dosificación

-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.

-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 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 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 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 $\geq 0,75 \times 10^9/l$. 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

Infecciones: 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.

Otras toxicidades no infecciosas: 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 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 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 o un efecto tóxico que implique riesgo para la vida o discapacitante (grado 4 según los CCT del NCI).

Forma de administración

Clofarabina 20 mg solución inyectable, 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.

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

Si no es posible utilizar un filtro para jeringa de 0,2 micras, el concentrado se debe prefiltrar a través de un filtro de 5 micras, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración.

<p align="center">Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m²/día de clofarabina</p>

Área de superficie corporal (m ²)	Concentrado (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.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a 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.

Es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con clofarabina:

- ✓ Recuentos sanguíneos y 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.
- ✓ Control 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.

Debe preverse 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. 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 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 administración de clofarabina da lugar a una reducción rápida de las células leucémicas periféricas. Por ello, 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 SRIS, síndrome de extravasación capilar y/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 periodo 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.

-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. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración. 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 clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 o 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 cardíacas y a aquellos que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca.

-No hay experiencia en pacientes con insuficiencia renal (creatinina sérica ≥ 2 veces por encima del límite superior de la normalidad para la edad) y clofarabina se excreta predominantemente a través de los riñones. Por lo tanto, 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 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 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, como AINE, anfotericina B, metotrexato, aminósidos, 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.

-Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea; por 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, 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 $<0,5 \times 10^9/l$) 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 no 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/vómitos) o un efecto tóxico no infeccioso y no hematológico potencialmente mortal o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE. UU.)

-Los pacientes que han recibido previamente un trasplante 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/m^2) utilizada en combinación con etopósido (100 mg/m^2) y ciclofosfamida (440 mg/m^2).

-Los datos disponibles en la actualidad acerca de la seguridad y la eficacia de 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.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

-No se han realizado estudios formales de interacciones con clofarabina hasta la fecha. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente significativa de 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 CYP P450. Además, es improbable que 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 $52 \text{ mg/m}^2/\text{día}$. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas.

-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 AINE, anfotericina B, metotrexato, aminósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días del fármaco.

-El hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello, 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 cardíaca.

Embarazo, lactancia y fertilidad

-Embarazo: no se dispone de datos sobre el uso de clofarabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad. 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, solo 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.

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

-Lactancia: no se sabe si 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 dar el pecho 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 en relación con 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 115 pacientes (> 1 y ≤21 años) 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. 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.

Casi todos los pacientes (98%) sufrieron al menos una reacción adversa considerada por el investigador del ensayo como relacionada con clofarabina. Las reacciones notificadas con más frecuencia fueron náuseas (61% de los pacientes), vómitos (59%), neutropenia febril (35%), cefalea (24%), exantema (21%), diarrea (20%), prurito (20%), pirexia (19%), síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar (15%), cansancio (14%), ansiedad (12%), inflamación de la mucosa (11%) y rubefacción (11%).

Un total de 68 pacientes (59%) sufrieron al menos una reacción adversa grave relacionada con clofarabina. Un paciente interrumpió el tratamiento tras recibir 52 mg/m²/día de clofarabina y sufrir una hiperbilirrubinemia de grado 4 que se consideró relacionada con clofarabina.

Tres pacientes fallecieron debido a reacciones adversas consideradas por el investigador del ensayo como relacionadas con el tratamiento con clofarabina: uno debido a dificultad respiratoria, daño hepatocelular y síndrome de extravasación capilar; otro paciente debido a sepsis por *Enterococcus* resistente a vancomicina y fallo multiorgánico; y otro paciente debido a *shock* séptico y fallo multiorgánico.

Eventos adversos que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥1/100 (es decir, en >1/115 pacientes) en los ensayos clínicos (muy frecuentes ≥1/10, frecuentes ≥1/100 a <1/10) y poscomercialización (frecuencia no conocida):

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia febril <i>Frecuentes:</i> neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral <i>Frecuencia no conocida:</i> colitis por <i>C. difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<i>Frecuentes:</i> síndrome de lisis tumoral*
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> anorexia, disminución del apetito, deshidratación
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy frecuentes:</i> ansiedad <i>Frecuentes:</i> agitación, inquietud, cambios en el estado mental
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> cefalea <i>Frecuentes:</i> somnolencia, neuropatía periférica, parestesias, mareo, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes:</i> pérdida de audición
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes:</i> rubefacción* <i>Frecuentes:</i> hipotensión*, síndrome de extravasación capilar, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> dificultad respiratoria, epistaxis, disnea, taquipnea, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes:</i> hemorragias orales, hemorragias gingivales, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la parte alta del abdomen, proctalgia, úlceras orales <i>Frecuencia no conocida:</i> pancreatitis, elevaciones de amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad venooclusiva, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> cansancio, pirexia, inflamación mucosa <i>Frecuentes:</i> fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, dolor, escalofríos, irritabilidad, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito <i>Frecuentes:</i> exantema maculopapular, petequias, eritema, exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, exantema generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutánea, eritema generalizado, exantema

	eritematoso, sequedad de piel, aumento de sudoración <i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> dolor en las extremidades, mialgias, dolor óseo, dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cuello y espalda
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> hematuria*
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes:</i> pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Frecuentes:</i> contusión
* = ver más abajo ** En esta tabla se incluyen todas las reacciones adversas aparecidas al menos 2 veces (es decir, 2 o más acontecimientos (1,7%).	

-Trastornos hematológicos y del sistema linfático: las anomalías analíticas hematológicas más frecuentes observadas en pacientes tratados con clofarabina fueron anemia (83,3%; 95/114), leucopenia (87,7%; 100/114), linfopenia (82,3%; 93/113), neutropenia (63,7%; 72/113) y trombocitopenia (80,7%; 92/114). La mayoría de estos casos fueron de grado ≥ 3 .

-Trastornos vasculares: un total de 55,7% (64/115) sufrieron al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular; 26 % de los pacientes se consideró como relacionado con clofarabina; los más frecuentemente notificados fueron la rubefacción (11,3%) y la hipotensión (4,3%). No obstante, la mayoría de estos casos de hipotensión se notificaron en pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.

-Trastornos cardiacos: el 50% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardiaco. Se consideraron relacionados con clofarabina 10,4% (11 acontecimientos acaecidos en 115 pacientes), ninguno de los cuales se consideró serio, 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 notificaron como acontecimientos adversos el derrame pericárdico y pericarditis en el 9% (10/115) de los pacientes. Tres de estos acontecimientos se evaluaron posteriormente como relacionados con clofarabina: derrame pericárdico (2 casos, 1 de ellos considerado serio) y pericarditis (1 caso 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.

-Infecciones e infestaciones: el 48% de los pacientes tenía una o más infecciones en curso antes de recibir el tratamiento con clofarabina. Un total del 83% de los pacientes sufrió al menos una infección después del tratamiento con clofarabina, incluidas infecciones micóticas, víricas y bacterianas. Se consideraron relacionados con clofarabina 21 (18,3%) acontecimientos, de los cuales fueron considerados serios los casos de infección relacionada con un catéter (1 paciente), sepsis (2 pacientes) y *shock* séptico (2 pacientes, uno falleció).

-Trastornos renales y urinarios: un 35,7% (41/115 pacientes) sufrieron al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. La nefrotoxicidad más frecuente en los pacientes pediátricos fue el aumento de la creatinina. El aumento de creatinina

de grado 3 o 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. Solo se consideraron relacionados con clofarabina 4 de estos eventos adversos, ninguno de los cuales se consideró serio: 3 casos de hematuria y un caso de insuficiencia renal aguda.

-Trastornos hepatobiliares: el hígado es potencialmente un órgano diana para los efectos tóxicos de clofarabina y el 25.2% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno hepatobiliar. Se consideraron relacionados con clofarabina 6 acontecimientos, de los cuales se consideraron serios la colecistitis (1 paciente), la colelitiasis (1 paciente), el daño hepatocelular (1 paciente que falleció) y la hiperbilirrubinemia (1 paciente que abandonó la terapia). Se notificaron 2 casos de enfermedad venooclusiva (EVO) en pacientes pediátricos considerados como relacionados con el fármaco del estudio (1,7%).

Además, un 44,2 % (50/113) de los pacientes tratados con clofarabina presentaron al menos una elevación de grado grave (de al menos grado 3 según los CCT del NCI) de las concentraciones de ALT, 36% (36/100) una elevación de las concentraciones de AST y 13,15% (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.

- SRIS o síndrome de extravasación capilar: se notificó un acontecimiento adverso etiquetado como SRIS, síndrome de extravasación capilar (signos y síntomas de liberación de citocinas, por ejemplo, taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar) en el 5% (6/115) de los pacientes pediátricos (5 con LLA y 1 con LMA).

Se han notificado 13 casos de síndrome de lisis tumoral, síndrome de extravasación capilar o SRIS: SRIS (2 casos, ambos considerados serios), síndrome de extravasación capilar (4 casos, 3 de ellos considerados serios y relacionados con clofarabina) y síndrome de lisis tumoral (7 casos, 6 de ellos considerados como relacionados con clofarabina y 3 de ellos serios).

❖ **Resumen de las Recomendaciones de Vigilancia durante el uso de clofarabina**

Durante el primer ciclo	Hospitalización de todos los pacientes
Durante la infusión	Vigilancia estrecha de signos vitales
Del día 1 al 5 del ciclo	Vigilancia estrecha de la función hepática y renal Vigilancia de los parámetros hematológicos

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/m² durante 5 días consecutivos (2 pacientes pediátricos con LLA). Los efectos tóxicos observados en estos pacientes fueron, entre otros, vómitos, hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular.

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