

CISTADINE CLOFARABINA 20 mg SOLUCIÓN INYECTABLE

INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA

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
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 recibo inhibir tanto la síntesis de nucleótidos reducidos y la DNA polimerasa. Clofarabina es miembro de la clase de agentes análogos de nucleósido anti-metabolito y anti-cáncer.

Código ACT L01BB06.

INDICACIONES

Tratamiento de la leucemia linfocítica aguda (LLA) en pacientes pediátricos que han presentado una recaída o relapso. Clofarabina en tratamiento ha 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 siguiente tabla resume los datos del fármaco en los 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 pacientes de edad avanzada): en la actualidad, no se ha establecido la dosis recomendada para establecer la seguridad y la eficacia del tratamiento con clofarabina en los pacientes adultos.

Pacientes pediátricos: la dosis recomendada es igual a 1 año de edad, 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 real del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/l$) y de la función orgánica basal. Puede ser necesario disminuir la dosis un 25% en aquellos pacientes que presenten efectos tóxicos significativos (ver más adelante). En la actualidad, existe poca experiencia con respecto al tratamiento de pacientes con leucemia aguda en ciclo terapéutico.

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 paciente sea evaluado al término de los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presentan 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 ha establecido las recomendaciones relativas a las pautas de dosificación seguras y eficaces en estos pacientes (<1 año).

Pacientes con insuficiencia renal: los datos de los estudios de fase I 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 severa o moderada. En los pacientes con insuficiencia renal moderada (grado leve o moderado), los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina $30 < \text{Cl}_{\text{Cr}}$ (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 ALT 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 se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro leve o 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 trascurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado/biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persistente, se recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo anterior una vez el RAN haya retornado a niveles $\geq 0,75 \times 10^9/l$. Si el paciente presenta un RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ durante más de 4 semanas (contando a partir del día de inicio del último ciclo), se recomienda reducir en un 25% la dosis del ciclo siguiente.

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos no hematológicos: **Acontecimientos no infecciosos:** si un paciente desarrolla una infección clinicamente 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 clinicamente 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 [CTC] de National Cancer Institute [NCI] de los EE.UU., con la excepción de náuseas y vómitos), el tratamiento debe retrasarse 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 de 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% de la dosis.

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 entre 25% adicional más. 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 CTC del NCI de los EE.UU.).

MODO DE ADMINISTRACIÓN

Cistadine 1 mg/ml contiene solución para solución para perfusión se debe diluir antes de su administración. La dosis recomendada se debe administrar directamente mediante perfusión intravenosa, aunque en los estudios clínicos en los que se ha administrado la dosis 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 severa o moderada (aclaramiento de la función del riñón de la lactancia). 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 complicaciones.
- Control de la función hepática y renal antes y durante el periodo de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina si se observa un aumento o incremento sustancial de los niveles de creatinina, enzimas hepáticas y/o 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.
- Trastornos hematológicos o linfáticos: 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 hematológica, 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 están asociados con trombocitopenia (ver sección Reacciones Adversas). Asimismo, al inicio del tratamiento, la mayoría de los pacientes de los estudios de fase I presentaban alteraciones hematológicas 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 mayor riesgo de infecciones oportunistas graves, como sepsis grave con resultado potencialmente mortal (ver sección Reacciones Adversas). Debe controlarse estrechamente la función hematológica con los días siguientes al tratamiento. Se ha descrito la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutrofílica, la tifitis y la colitis por C. *difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se asocia 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.
- La toxicidad de la piel y del tejido subcutáneo: 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 si se observan erupciones exfoliativas o bullosas, o si se sospecha la existencia de SSJ o NET.
- Neoplasias benignas y malignas (incluyendo quistes y pólipos) y trastornos del sistema inmunológico.
- La administración de clofarabina da lugar a una reducción rápida de las células leucémicas periféricas.

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 lis lis tumoral y de liberación de citoquinas (p. ej., taquipnea, taquicardia, hipotensión, edema pulmonar), que pudiera evolucionar hacia una reacción de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) (síndrome de extravasación capilar y/o hacia una reacción orgánica) (ver sección Reacciones Adversas).

Debe considerarse la administración profiláctica de alopurinol si se prevé hiperuricemia (lis 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 lis tumoral y otros acontecimientos.

El uso de esteroles potentes (p. ej., 100 mg/m² de hidrocortisona los días 1 a 3) puede ser beneficioso para prevenir los signos o síntomas del SIRS de la extravasación capilar.

Debido de que el paciente muestra signos o síntomas tempranos de un SIRS/síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada se debe suspender inmediatamente la administración de clofarabina durante el embarazo. Por otro lado, Clofarabina no debería administrarse al paciente en tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier causa durante los 5 días siguientes al tratamiento. 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 mejorado. Sin embargo, se debe considerar la posibilidad de que 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 paciente sea evaluado al término de los posibles riesgos y beneficios derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presentan una mejoría hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Se debe evaluar y monitorizar a los pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica $> 1,5$ veces por encima del límite superior de la normalidad más ALT 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 se debe usar con precaución en los pacientes con deterioro leve o moderado de la función hepática.

Trastornos cardíacos: durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente la función cardíaca. Se han notificado complicaciones cardíacas que los pacientes que están tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca (ver secciones Interacciones y Reacciones Adversas).

Trastornos renales y urinarios: no hay experiencia de estudios clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (definida en estudios clínicos como 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 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). 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 severa o pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo renal (ver sección Contraindicaciones).

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, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, lacrimol, aciclovir y valganciclovir, se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos (ver secciones Interacciones y Contraindicaciones). Se ha observado fallo renal o fallo renal agudo como consecuencia de infecciones, sepsis y síndrome de lis tumoral (ver sección Reacciones Adversas). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar deterioro renal y suspender clofarabina si fuera necesario.

Los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea. Por consiguiente, se debe monitorizar a los pacientes para detectar los signos de deshidratación. Con tanto, se les debe aconsejar a los pacientes que eviten la deshidratación. Se indicará a los pacientes que consulten al médico si experimentan síntomas de mareo, desvanecimientos o disminución de la frecuencia de orina. Deben considerarse medicamentos profilácticos antieméticos.

Trastornos hepatobiliares: no hay experiencia en pacientes con deterioro de la función hepática (bilirrubina sérica $> 1,5$ 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 (ver secciones Posología, Dosificación y modo de administración). Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que interactúan con efectos tóxicos hepáticos (ver secciones Interacciones y Reacciones Adversas).

Si un paciente experimenta un efecto tóxico hematológico de neutropenia de grado 4 (RAN $< 0,5 \times 10^9/l$ durante más de 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 grave 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 no infeccioso y no hematológico potencialmente mortal o

discapacitante (de grado 4 según los CTC del NCI de los EE.UU.) (ver sección Posología, dosificación y modo de administración). Los datos disponibles en la seguridad acerca de la toxicidad de la clofarabina en lactancia, cuando esta se administra durante más de 3 ciclos de tratamiento son escasos.

Los pacientes que han recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas pueden experimentar un mayor riesgo de toxicidad, como lo sugiera una enfermedad venoclusiva (EVO), tras el tratamiento con clofarabina (40 mg/m²) utilizada en combinación con etoposído (100 mg/m²) y ciclofosfamida (440 mg/m²) en el periodo 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 (ver sección Reacciones Adversas).

La mayor parte de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que incluían busulfán, melfalan, y/o la combinación de ciclofosfamida e irinotecán corporal. Los datos de los estudios de fase I sobre los acontecimientos hepatotóxicos en un estudio de poliquimioterapia en fase I/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recadío o resistente. CISTADINE contiene sal.

Cada vial contiene 180 mg de sal (cloruro de sodio). Esto equivale a 70,77 mg de Sodio.

Debe tenerlo en cuenta al usar está haciendo una dieta baja en Sodio. Se ha observado que la frecuencia y la gravedad de las reacciones adversas aumentan, en particular infección, mielosupresión (neutropenia) y trombocitopenia, cuando el paciente recibe el medicamento.

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 exista interacción con aquellos principios activos capaces de inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que la clofarabina inhiba la inhibición de la síntesis de las isoenzimas humanas del CYP1 (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoenzimas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una perfusión intravenosa de 52 mg/m². 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. Por ello, 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. 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 están tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Los datos de los estudios de fase I en pacientes con SIRS Datos preliminares sobre seguridad), las mujeres en edad fértil tienen que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con clofarabina y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento.

Los hombres deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces y se les debe recomendar que no intenten concebir un hijo mientras reciben clofarabina, y durante los 3 meses posteriores a la finalización del 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 (ver sección Datos preliminares sobre seguridad). La clofarabina puede provocar graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Por otro lado, Clofarabina no debería administrarse al embarazo, especialmente durante el primer trimestre, excepto si fuese realmente necesario (es decir, si el beneficio potencial de clofarabina se cree que supera el riesgo de que se exponga al feto). Si un paciente se encuentra embarazado durante el tratamiento con clofarabina, es preciso evaluar 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 hasta después de las 5 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con clofarabina (ver sección Reacciones Adversas).

Se han observado efectos tóxicos relacionados con la dosis en los órganos reproductores masculinos de ratones, ratas y perros y en los órganos reproductores femeninos de ratones (ver sección Datos preliminares sobre seguridad). Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, se debe convenser 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 indicaries que no deben conducir o utilizar máquinas en tales circunstancias.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Casi todos los pacientes (96%) sufrieron al menos una reacción adversa considerada por el investigador del estudio como relacionada con clofarabina. Las reacciones notificadas con más frecuencia fueron náuseas (81% de los pacientes), vómitos (55%), neutropenia febril (35%), cefalea (24%), exantema (21%), diarrea (20%), prurito (20%), prurito (19%), síndrome de eritrodermis palmo-plantar (19%), cansancio (14%), ansiedad (12%), inflamación de las mucosas (11%) y rubefacción (11%). Un total de 68 pacientes (59%) sufrieron al menos una reacción adversa grave relacionada con clofarabina. Un paciente sufrió un tratamiento tras recibir 52 mg/m² día de clofarabina y sufrir una hiperbilirrubinemia de grado 4 que se determinó relacionada con la administración de clofarabina. Las reacciones adversas consideradas por el investigador del estudio como relacionadas con el tratamiento con clofarabina: uno debido a dificultad respiratoria y diarrea; otro relacionado con la extravasación capilar; otro debido a sepsis por enterococos resistentes a vancomicina (ERV) y fallo multiorgánico; y otro paciente debido a shock séptico y fallo multiorgánico.

Tabla de reacciones adversas

La información proporcionada se basa en los datos obtenidos a partir de una serie de estudios clínicos en los que se incluyeron 11 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 5 días.

Las reacciones adversas notificadas en los estudios de fase I y de las concentraciones de ALT y de las concentraciones de creatinina sérica se muestran en la siguiente tabla según la Clasificación de Organos y Sistemas y presentadas según la frecuencia: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$), infrecuentes ($\geq 1/1.000$) y raras ($< 1/10.000$). Las reacciones adversas descritas durante el periodo de post-comercialización se incluyen en la tabla de las reacciones adversas 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 interfieren con la evaluación de la causalidad de los acontecimientos adversos debido a la variedad de síndromes relacionados con la enfermedad subyacente, su progresión y la administración concomitante de numerosos medicamentos.

Reacciones adversas que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia $\geq 21/1000$ (es decir, en $\geq 1/15$ pacientes) en los estudios clínicos y poscomercialización

Infecciones e infecciones	<i>Muy frecuentes:</i> shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral. <i>Frecuencia no conocida:</i> colitis por C. <i>difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y/o especificadas (incl. quistes y pólipos)	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia febril
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Frecuentes:</i> neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> anorexia, disminución del apetito, y de la nutrición
Trastornos psiquiátricos	<i>Frecuencia no conocida:</i> hipomanía
	<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, parestias, mareo, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes:</i> pérdida de audición
Trastornos vasculares	<i>Frecuentes:</i> derrame pericárdico*, taquicardia*
	<i>Muy frecuentes:</i> rubefacción
	<i>Frecuentes:</i> hipotensión*, síndrome de extravasación capilar, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> hipoxia, disnea, epistaxis, disnea, taquipnea, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea
	<i>Frecuentes:</i> síndrome de intestino irritable, náuseas, flatulencia, gases, gingivitis, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la parte alta del abdomen, dispepsia, úlcera oral
	<i>Frecuencia no conocida:</i> pancreatitis, elevaciones de amilasa y lipasa séricas.
	<i>Frecuentes:</i> hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad venoclusiva, aumento de la albúmina aminotransferasa (ALT) y de la aspartato aminotransferasa (AST)*, fallo LEU*
	<i>Poco frecuentes:</i> Hepatitis

* = ver más abajo

* En esta tabla se incluyen todos las reacciones adversas aparecidas al menos dos veces (es decir, 2 o más reacciones / 17%).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trastornos hematológicos y del sistema linfático: Las anomalías analíticas hematológicas más frecuentes observadas en pacientes tratados con clofarabina fueron anemia (63,3%; 95/114), leucopenia (87,7%; 100/114), linopenia (82,3%; 93/113), neutropenia (63,7%; 72/113) y trombocitopenia (80,7%; 92/114). La mayoría de estos acontecimientos fueron de grado ≥ 3 . Durante el periodo de post comercialización, se han notificado complicaciones (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado episodios hemorrágicos en el contexto de trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a una disminución de los plaquetas.

Trastornos vasculares: 64 pacientes de 115 (55,7%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular. 23 de 115 pacientes de los 3 trasnos fueron considerados graves los casos de los más frecuentemente notificados fueron rubefacción (13 acontecimientos, ninguno de ellos grave) e hipotensión (5 acontecimientos, todos ellos considerados graves). No obstante, la mayoría de los acontecimientos se notificaron en pacientes con infecciones graves, que pudieron inducir a confusión.

Trastornos cardíacos: El 50% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardíaco. Se consideraron relacionados con clofarabina 11 acontecimientos asociados en 115 pacientes. Los más frecuentemente notificados fueron náuseas, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías inferiores (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado episodios hemorrágicos en el contexto de trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a una disminución de los plaquetas.

Trastornos renales y urinarios: 41 pacientes de 115 (35,7%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno renal o urinario. Los acontecimientos más frecuentes fueron náuseas, diarrea, infección de las vías respiratorias superiores, infección de las vías inferiores (trombocitopenia, anemia, neutropenia y leucopenia) y fallo medular. Se han observado episodios hemorrágicos en el contexto de trombocitopenia. Se han notificado hemorragias, incluyendo hemorragia cerebral, gastrointestinal y pulmonar, que pueden estar asociadas a una disminución de los plaquetas.

Trastornos gastrointestinales: 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 8 acontecimientos, de los cuales se consideraron graves la colestistitis (1 acontecimiento), la colestistitis (1 acontecimiento), el adenopapiloma (1 acontecimiento), el adenocarcinoma (ver arriba) y la hiperbilirrubinemia (1 acontecimiento; el paciente abandonó la terapia (ver arriba)). Se notificaron 2 casos de enfermedad venoclusiva (EVO) en 5 de los 65 (11%) de los pacientes pediátricos (5 con LLA, 1 con LMA). Se han

notificado 13 acontecimientos de síndrome de lis tumoral, síndrome de extravasación capilar o SIRS: SIRS (2 acontecimientos, ambos considerados graves), síndrome de extravasación capilar (4 acontecimientos, 3 de los cuales considerados graves y relacionados con clofarabina) y síndrome de lis tumoral (7 acontecimientos, 6 de ellos considerados como relacionados con clofarabina y 3 de ellos considerados como relacionados con clofarabina).

Los casos de síndrome de extravasación capilar notificados durante el periodo de post comercialización se han asociado con desenlace mortal. **Trastornos gastrointestinales:** la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutrofílica, la tifitis y la colitis por C. *difficile*, durante el tratamiento con clofarabina se asocia 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.

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 debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de enterocolitis.

Trastornos renales y urinarios: no hay experiencia de estudios clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (definida en estudios clínicos como 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 (ver sección Propiedades Farmacocinéticas). 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 severa o pacientes que están recibiendo terapia de reemplazo renal (ver sección Contraindicaciones).

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, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, lacrimol, aciclovir y valganciclovir, se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos (ver secciones Interacciones y Reacciones Adversas).

Trastornos renales y urinarios: no hay experiencia de estudios clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (definida en estudios clínicos como creatinina sérica ≥ 2 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 (ver secciones Posología, Dosificación y modo de administración). Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que interactúan con efectos tóxicos hepáticos (ver secciones Interacciones y Reacciones Adversas).