

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

### CLOFAZIC SOLUCIÓN INYECTABLE 20 mg/20 mL Clofarabina

#### **COMPOSICIÓN**

Cada frasco ampolla contiene:

Clofarabina

20,00 mg

Cloruro de sodio, agua para inyectable.

#### **CLASIFICACIÓN FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA**

Antineoplásico

#### **FARMACOLOGÍA / FARMACOCINÉTICA**

##### Mecanismo de acción/efecto:

Clofarabina inhibe la síntesis de ADN mediante la disminución de reservas celulares de deoxinucleótidos trifosfato y de la acción inhibitoria sobre la reductasa ribonucleótida, y mediante la terminación de la elongación de la cadena de ADN y la inhibición de la reparación a través de incorporación en la cadena de ADN por inhibición competitiva de ADN polimerasas. La afinidad de clofarabina trifosfato para estas enzimas es similar o mayor que aquella de deoxiadenosina trifosfato. En modelos preclínicos, clofarabina ha demostrado la capacidad de inhibir la reparación del ADN mediante incorporación a la cadena de ADN durante el proceso de reparación. Clofarabina 5'-trifosfato también altera la integridad de la membrana mitocondrial, conduciendo a la liberación de proteínas mitocondriales proapoptóticas, citocromo C y factor inductor de apoptosis, llevando a una muerte celular programada.

Clofarabina es citotóxica para los tipos de células cancerígenas in vitro de rápida proliferación y aquellas quiescentes.

##### Distribución:

Volumen de distribución ( $V_{0D}$ ): Estado estacionario: 172 L/m<sup>2</sup>.

##### Unión a proteínas:

Moderada (47%) a proteína plasmática, predominantemente a albúmina.

##### Biotransformación:

Clofarabina es secuencialmente metabolizada de forma intracelular en el metabolito 5'-monofosfato mediante deoxicitidina quinasa y mono- y di-fosfoquinasas en el metabolito activo 5'-trifosfato.

##### Vida media:

Terminal: calculada en 5,2 horas.

**Eliminación:**

Orina : 49 al 60% de la dosis (no metabolizada), en base a recolecciones de orina de 24 horas.  
La eliminación no renal sigue siendo desconocida.

Clearance : 28,8 L/h/m<sup>2</sup>.

**INDICACIONES Y USOS CLÍNICOS:****Leucemia linfoblástica aguda (tratamiento):**

Clofarabina está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda refractaria o en recaída después de por lo menos dos regímenes previos. Este uso se basa en la inducción de respuestas completas.

No se han realizado estudios randomizados que demuestren una mayor sobrevida u otro beneficio clínico.

**CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS:**

Excepto bajo circunstancias especiales, este medicamento no debe usarse cuando existe el siguiente problema médico:

- Hipersensibilidad a clofarabina

Se debe considerar el riesgo-beneficio cuando existen los siguientes problemas médicos:

- Deterioro de la función hepática, o
- Disfunción renal (usar sólo con suma cautela; evaluar antes y durante el tratamiento con clofarabina ya que clofarabina se excreta predominantemente por vía renal y el hígado es un órgano blanco para la toxicidad de clofarabina).

**Monitoreo del paciente:**

Las siguientes pruebas pueden ser especialmente importantes en el monitoreo del paciente:

- Presión arterial y Situación respiratoria (monitorear de cerca durante la infusión de clofarabina).
- Hemogramas completos y Recuentos de plaquetas (obtenidos en intervalos regulares durante la terapia de clofarabina y más frecuentemente en pacientes que desarrollan citopenias).
- Liberación de citoquina, signos y síntomas de (estricto monitoreo de signos y síntomas del síndrome de fuga capilar; discontinuar inmediatamente la administración de clofarabina si los mismos tienen lugar y brindar medidas de apoyo adecuadas; luego de que el paciente es estabilizado y la función del

órgano ha regresado a valores basales, se puede considerar el re-tratamiento en una dosis menor).

- Función hepática y Función renal (monitorear frecuentemente durante el tratamiento de 5 días con clofarabina).

### **INTERACCIONES:**

Las combinaciones que contienen cualquiera de los siguientes medicamentos, dependiendo de la cantidad presente, también pueden interactuar con este medicamento.

- Medicamentos hepatotóxicos, otro. (Se debe evitar durante el tratamiento de clofarabina).
- Medicamentos que se conoce que afectan la presión arterial o la función cardiaca. (Monitorear de cerca durante la administración de clofarabina)
- Medicamentos nefrotóxicos, otro. (Se debe evitar durante los 5 días de la administración de clofarabina; clofarabina es excretado principalmente por los riñones).

### **Alteraciones de los valores de laboratorio:**

#### **Con valores de pruebas fisiológicas/de laboratorio:**

Valores de alanina aminotransferasa (ALT [SGPT]), sérica o Valores de aspartato aminotransferasa (AST [SGOT]), sérico (los niveles pueden ser elevados, teniendo lugar predominantemente dentro de la semana de la administración de clofarabina y regresando a niveles basales o menores a grado 2 en el lapso de varios días), Bilirrubina (los niveles pueden ser elevados).

### **PRECAUCIONES EN EL USO:**

#### **Carcinogénesis:**

Clofarabina no ha sido analizada en cuanto al potencial carcinogénico.

#### **Mutagénesis:**

Clofarabina fue clastógeno en el ensayo de aberración cromosómica de células de mamífero in vitro y en el ensayo de micronúcleos de ratas in vivo. Sin embargo, no mostró evidencia de actividad mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana (prueba de Ames).

#### **Embarazo / Reproducción:**

Fertilidad – se desconocen los efectos sobre la fertilidad humana.

Los estudios realizados en ratones, ratas y perros han demostrado efectos adversos relacionados con la dosis sobre órganos reproductivos masculinos. Se informó atrofia y degeneración testicular y de túbulos seminíferos en ratones machos que recibieron dosis IP de clofarabina a 3 mg/kg/día. Estudios realizados en ratas machos que recibieron dosis IV de clofarabina a 25 mg/kg/día durante 6 meses mostraron que tenían degeneración bilateral del epitelio seminífero con espermátides retenidas y atrofia de células intersticiales. En un estudio de 6

meses en perros, se observó degeneración celular del epidídimo y degeneración del epitelio seminífero en los testículos con dosis de 0,375 mg/kg/día (aproximadamente 14% de la dosis clínica recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>).

Los estudios realizados en ratones hembra que recibieron dosis de clofarabina a 75 mg/kg/día revelaron atrofia o degeneración ovárica y apoptosis de la mucosa uterina.

Embarazo – Clofarabina puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados en humanos. Se debe aconsejar a las mujeres en edad fértil que eviten quedar embarazadas mientras reciben tratamiento con clofarabina. Si clofarabina es utilizada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando este fármaco, la paciente debe ser informada del potencial peligro para el feto.

Estudios realizados con clofarabina en ratas y conejos revelaron efectos teratógenos. Las ratas que recibieron dosis a 54 mg/m<sup>2</sup>/día (aproximadamente equivalente a la dosis clínica recomendada en base a mg/m<sup>2</sup>), y los conejos que recibieron 12 mg/m<sup>2</sup>/día, mostraron toxicidad del desarrollo (peso corporal fetal reducido y mayor pérdida post-implantación) y mayores índices de malformaciones y variaciones.

#### Categoría D de embarazo de la FDA.

#### Lactancia:

Se desconoce si clofarabina se distribuye en la leche materna. Debido al potencial de tumorigénesis mostrado para clofarabina en estudios de animales y el potencial de reacciones adversas graves, las mujeres tratadas con clofarabina no deben amamantar.

#### Pediatría:

Clofarabina está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos de 1 a 21 años de edad. Los estudios adecuados realizados hasta la fecha no han demostrado problemas específicos de pediatría que limitarían la utilidad de clofarabina en niños.

#### Geriatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de clofarabina en pacientes adultos y geriátricos.

#### Farmacogenética:

No se observaron diferencias evidentes en la farmacocinética entre hombres y mujeres.

### **REACCIONES ADVERSAS:**

#### **Aquellos que indican la necesidad de atención médica.**

##### Incidencia más frecuente:

Anemia; bacteriemia; celulitis; disnea; neutropenia febril; hematuria; herpes simple; hiperbilirrubinemia; hipertensión; hipotensión; infección; ictericia; disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; leucopenia; neutropenia; candidiasis oral; derrame pleural; neumonía; dificultad respiratoria; sepsis; infección por estafilococo; taquicardia; trombocitopenia; reacción a la transfusión.

Incidencia desconocida: Síndrome de fuga capilar.

#### **Aquellos que indican la necesidad de atención médica sólo si continúan o son molestos.**

##### Incidencia más frecuente:

Dolor abdominal; anorexia; ansiedad; disminución del apetito; artralgia; dolor lumbar; constipación; contusión; tos; creatinina elevada; dermatitis; depresión; diarrea; mareos; piel seca; edema; epistaxis; eritema; fatiga; enrojecimiento; sangrado de las encías; dolor de cabeza; hepatomegalia; dolor en el sitio de inyección; irritabilidad; letargo; inflamación de mucosas; mialgia; náuseas; dolor; dolor en extremidades; eritrodisestesia palmoplantar; petequia; prurito; pirexia; escalofríos; somnolencia; dolor de garganta; temblor; vómitos; disminución del peso.

### **SÍNTOMAS Y TRATAMIENTO DE DOSIS EXCESIVAS:**

#### Sobredosis:

Para mayor información sobre el manejo de la sobredosis o ingestión accidental, contactar a un centro de intoxicaciones.

#### Efectos clínicos de una sobredosis:

Hiperbilirrubinemia; salpullido maculopapular; vómitos.

#### Tratamiento de la sobredosis:

No existe antídoto específico conocido para clofarabina. El tratamiento generalmente es sintomático y de apoyo.

Los pacientes en los cuales se confirme o se sospeche la sobredosis intencional deben ser derivados para una consulta psiquiátrica.

#### Información general de la dosis:

Clofarabina debe ser administrado bajo la supervisión de un médico calificado experimentado en el uso de terapia antineoplásica.

Los pacientes deben recibir fluidos IV de forma constante a lo largo de los 5 días de la administración de clofarabina para reducir los efectos de lisis tumoral y otros eventos adversos.

Las funciones renal y hepática deben ser monitoreadas de cerca durante los 5 días de la administración de clofarabina.

Debido a que los pacientes que reciben clofarabina pueden experimentar vómitos y diarrea, se les deben aconsejar medidas adecuadas para evitar la deshidratación.

El uso de esteroides profilácticos (por ej., 100 mg/m<sup>2</sup> de hidrocortisona en los días 1 a 3) puede ser beneficioso para la prevención de signos o síntomas de SRIS o fuga capilar.

Debido a que clofarabina resulta en una rápida reducción de células leucémicas periféricas, es importante que los pacientes sometidos al tratamiento sean evaluados y monitoreados en cuanto a signos y síntomas del síndrome de lisis tumoral así como de liberación de citoquinas.

Para el tratamiento de efectos adversos:

La administración de clofarabina debe discontinuarse en caso de desarrollo de hipotensión por cualquier motivo durante el período de tratamiento de 5 días. Sin embargo, si la hipotensión es pasajera y se resuelve sin intervención farmacológica, el tratamiento puede ser recommenzado en una dosis menor. Si existen signos o síntomas tempranos de SRIS o fuga capilar, se recomienda la discontinuación inmediata de clofarabina y la provisión de medidas adecuadas.

En caso de aumentos sustanciales en la creatinina o bilirrubina, se aconseja la discontinuación inmediata de clofarabina hasta que el paciente esté estable y la función del órgano haya regresado a los valores basales. Cuando el paciente está estable, clofarabina puede ser recommenzada en una dosis menor.

Si se espera hiperuricemia, debe administrarse alopurinol.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN Y DOSIFICACIÓN (POSOLOGÍA):**

**Formas de dosis parenterales:**

Dosis habitual en adultos: Clofarabina no está indicada para su uso en pacientes adultos.

Dosis habitual pediátrica: Leucemia, linfoblástica aguda (tratamiento).

Intravenosa, 52 mg/m<sup>2</sup> administrados mediante infusión por 2 horas durante 5 días consecutivos. Los ciclos de tratamiento se repiten aproximadamente cada 2 a 6 semanas, luego de la recuperación o regreso a la función basal del órgano.

Dosis habitual geriátrica: Ver Dosis habitual en adultos.

Acondicionamiento y almacenamiento:

Almacenar a 25° C; se permiten variaciones de 15 a 30° C.

Preparación de la forma de dosificación:

Antes de la infusión intravenosa, clofarabina se debe filtrar a través de un filtro jeringa de 0,2 µm y luego se debe diluir con inyección de dextrosa al 5%, USP o inyección de cloruro de sodio al 0,9%, USP. La solución debe ser transparente y prácticamente incolora, libre de partículas extrañas y debe usarse inmediatamente. Clofarabina no contiene preservantes.

Incompatibilidades:

Para prevenir las incompatibilidades entre fármacos, no se debe administrar ningún otro medicamento por la misma línea intravenosa.

### **PRESENTACIÓN:**

Envase conteniendo 1 frasco ampolla de 20 mg en 20 mL de solución.

### **BIBLIOGRAFÍA SELECTA:**

Acute myeloid leukemia in the elderly: Conventional and novel treatment approaches

Chad M. Craig and Gary J. Schiller  
Blood Reviews (2008) 22, 221 - 234

Ptase 2 clinical and pharmacologic study of clofarabina in patients with refractory or relapsed acute leukemia

Hagop Kantarjian et cols.  
Blood, 2003 ; 102 : 2379 - 2386

A randomized study of clofarabine versus clofarabina plus low-dose cytarabine as front-line therapy for patients ages 60 years and older with acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome

Stefan Faderl et cols.  
Blood, 1 September 2008, Vol. 112, N°5, pag. 1638 -1645

Pharmacokinetics and pharmacodynamics of plasma clofarabine and cellular clofarabine triphosphate in patients with

Varsha Gandhi et cols.

Clinical Cancer Research, Vol. 9, 6335 -6342, December 15, 2003



Clinical and pharmacokinetic study of clofarabine in chronic lymphocytic leukemia: Strategy for treatment

Varsha Gandhi et cols.

Clin. Cancer Res. 2006 ; 12 (13) July 1, 2006, pag. 4011 - 4017

Clofarabine and nelarabine: two new purine nucleoside analogs Varsha Gandhi and William Plunkett

Current Opinion in Oncology, 2006, 18 : 584 - 590

Clofarabine

Varios

Drugs R D 2004; 5 (4): 213-217

Clofarabina: Past, present, and future Hagop M. Kantarjian et cols.

Leukemia & Lymphoma, October 2007 ;48 (10) : 1922 - 1930 Clofarabina

Martindale, Segunda Edición, pag. 677

New drugs in acute myeloid leukemia

Elihu Estey

Seminars in Oncology, Vol. 35, N°4, August 2008, pp 439 - 448

Clofarabine Systemic

Drug Information for the Health Care Professional, USP DI, Vol. 1, 2007, pag.

845 -

848