FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Clofarabina Teva 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ml de concentrado contiene 1 mg de clofarabina.
Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina.

Excipiente con efecto conocido
Cada ml de concentrado contiene 3,54 mg de sodio que es equivalente a 70,8 mg/20 ml.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Concentrado para solución para perfusión.

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

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

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 eficacia del fármaco se han evaluado en estudios con pacientes ≤ 21 años de edad en el momento del diagnóstico inicial (ver sección 5.1).

4.2. Posología y forma de administración

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

Posología

Población adulta (incluidos pacientes de edad avanzada)
En la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia del tratamiento con clofarabina en los pacientes adultos (ver sección 5.2).

Población pediátrica

Niños y adolescentes (≥ 1 año de edad)
La dosis recomendada en monoterapia es de 52 mg/m^2 de superficie corporal al día, administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. El área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura reales del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, RAN ≥ 0,75 x 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 (ver sección 4.4).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

La mayoría de los pacientes que responden a clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 ó 2 ciclos de tratamiento (ver sección 5.1). Por consiguiente, es preciso que el médico responsable del tratamiento evalúe los posibles beneficios y riesgos derivados del tratamiento continuado en aquellos pacientes que no presenten una mejoría hemotológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento (ver sección 4.4).

Niños con un 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 (ver sección 5.2).

Niños < 1 año de edad
No existen datos sobre la farmacocinética, seguridad o eficacia de 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.

Reducción de la dosis en los pacientes con efectos tóxicos hematológicos
Si el 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

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 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 (ver excepciones más arriba) o un efecto tóxico que comporte riesgo para la vida o discapacitante (toxicidad de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Los datos limitados disponibles indican que la clofarabina se puede acumular en pacientes con un aclaramiento de creatinina disminuido (ver las secciones 4.4 y 5.2). La clofarabina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3) y se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver sección 4.4).

Los pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina 30- < 60 ml/min) requieren una reducción del 50% de la dosis (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática
No hay experiencia en pacientes con insuficiencia hepática (bilirrubina sérica > 1,5 veces por encima del límite superior de normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de 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 pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) y se debe usar con precaución en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada (ver sección 4.4).

Forma de administración
La dosis recomendada se debe administrar mediante perfusión intravenosa, aunque en los ensayos clínicos se ha administrado a través de un catéter venoso central. Clofarabina Teva no se debe mezclar con otros medicamentos ni suministrar concomitantemente por la misma vía intravenosa utilizada para la administración de otros medicamentos (ver sección 6.2). Para consultar las instrucciones de filtración y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia renal grave o con deterioro grave de la función hepática.

Lactancia (ver sección 4.6).

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Clofarabina Teva es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas potencialmente significativas (ver sección 4.8).

Es preciso monitorizar estrechamente los siguientes parámetros en los pacientes que estén recibiendo tratamiento con clofarabina:
- Recuentos sanguíneos completos y recuentos plaquetarios completos a intervalos regulares y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen citopenias.
- 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 en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina, enzimas hepáticas y/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 de clofarabina e inmediatamente después del mismo.

Trastornos hematológicos y linfáticos
Se debe prever la depresión de la médula ósea. Ésta 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 (ver sección 4.8).
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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

tratamiento con clofarabina, los pacientes presentan un aumento del riesgo de infecciones oportunistas graves, como sepsis grave con resultado potencialmente mortal. Deben 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 (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar posibles signos y síntomas de enterocolitis.

Trastornos de la piel y tejido subcutáneo
Se han notificado síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluidos casos mortales (ver sección 4.8). Se debe interrumpir el tratamiento con clofarabina en caso de exantema exfoliativo o bulloso, 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 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 y/o hacia una disfunción orgánica (ver sección 4.8).

- 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/m^2 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 ó 2 ciclos de tratamiento (ver sección 5.1). 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 hemotológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Trastornos cardiacos
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 (ver secciones 4.5 y 4.8).

Trastornos renales y urinarios
No hay experiencia de ensayos clínicos en pacientes pediátricos con insuficiencia renal (definida en ensayos clínicos como 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. Los datos farmacocinéticos indican que clofarabina se puede acumular en pacientes con capacidad disminuida de aclaramiento de creatinina (ver sección 5.2). Por lo tanto, clofarabina se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver sección 4.2 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 (ver sección 4.3). 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, aminósidos, derivados del platino, foscarnet,

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días de clofarabina; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos (ver secciones 4.5 y 4.8). Se ha observado el fallo renal o fallo renal agudo como consecuencia de infecciones, sepsis y síndrome de lisis tumoral (ver sección 4.8). Se debe monitorizar a los pacientes para detectar toxicidad renal y suspender el tratamiento con clofarabina si fuera necesario.

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.

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.

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 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 (ver secciones 4.2 y 4.3). Se debe evitar siempre que sea posible el uso concomitante de aquellos medicamentos que hayan sido asociados a efectos tóxicos hepáticos (ver secciones 4.5 y 4.8).
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 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.) (ver sección 4.2).

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). En el periodo de poscomercialización, 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 4.8).

La mayor parte de los pacientes recibieron regímenes de acondicionamiento que incluían busulfan, melfalan y/o la combinación de ciclofosfamida e irradición corporal total. Se han notificado acontecimientos hepatotóxicos graves en un estudio de poliquimioterapia en fase 1/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente.

Los datos disponibles en la actualidad acerca de la seguridad y eficacia de clofarabina cuando ésta se administra durante más de 3 ciclos de tratamiento son escasos.

Excipientes

Sodio

Este medicamento contiene 70,8 mg de sodio por vial de 20 ml, equivalente al 3,54 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No obstante, no se conoce ninguna interacción clínicamente significativa de clofarabina con otros medicamentos o pruebas de laboratorio.

No existe un metabolismo detectable de clofarabina 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 clofarabina produzca una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una perfusión intravenosa de 52 mg/m^2/día. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas.

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 meidante secreción tubular, como AINEs, anfotericina B, metotrexato, aminósidos, derivados del platino, foscarnet, pentamidina, ciclosporina, tacrolimus, aciclovir y valganciclovir, especialmente durante el periodo de administración de 5 días de clofarabina (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

El hígado es un posbile 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 (ver secciones 4.4 y 4.8).

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 (ver secciones 4.4 y 4.8).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres
Debido al riesgo genotóxico de clofarabina (ver sección 5.3), las mujeres en edad fértil tienen que utilizar medidas anticonceptivas 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 clofarabina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva, incluida teratogenicidad (ver sección 5.3). Clofarabina puede provocar graves defectos de nacimiento si se administra durante el embarazo. Por ello, Clofarabina Teva 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 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 dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización del tratamiento con Clofarabina Teva (ver sección 4.3).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 (ver sección 5.3). Dado que se desconoce el efecto del tratamiento con clofarabina sobre la fertilidad humana, la planificación reproductiva debe ser discutida con los pacientes cuando sea pertinente.

4.7. 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 reacciones adversas 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.

4.8. Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad
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 las mucosas (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/m^2/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 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 ensayos clínicos en los que 115 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/m^2 al día x 5.

Las reacciones adversas se detallan en la siguiente tabla según el Sistema de Clasificación de Órganos y 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 postcomercialización también se incluyen en la siguiente tabla bajo la categoría de frecuencia "no conocida" (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada categoría de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Los pacientes con LLA o LMA en estadio avanzado pueden sufrir condiciones médicas confusas que 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.

Reacciones adversas que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥ 1/1.000 (es decir, en > 1/115 pacientes) en los ensayos clínicos y postcomercialización	
Infecciones e infestaciones	*Frecuentes:* Shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral *Frecuencia no conocida:* Colitis por *C. difficile*

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Reacciones adversas que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥ 1/1.000 (es decir, en > 1/115 pacientes) en los ensayos clínicos y postcomercialización	
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl quistes y pólipos)	*Frecuentes:* Síndrome de lisis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	*Muy frecuentes:* Neutropaenia febril *Frecuentes:* Neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	*Frecuentes:* Hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	*Frecuentes:* Anorexia, disminución del apetito, deshidratación *Frecuencia no conocida:* hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	*Muy frecuentes:* Ansiedad *Frecuentes:* Agitación, inquietud, cambios en el estado mental
Trastornos del sistema nervioso	*Muy frecuentes:* Cefalea *Frecuentes:* Somnolencia, neuropatía periférica, parestesias, mareos, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	*Frecuentes*: Pérdida de audición
Trastornos cardiacos	*Frecuentes:* Derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos vasculares	*Muy frecuentes:* Rubefacción* *Frecuentes:* Hipotensión*, síndrome de extravasación capilar, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	*Frecuentes:* Dificultad respiratoria, epistaxis, disnea, taquipnea, tos
Trastornos gastrointestinales	*Muy frecuentes:* Vómitos, náuseas, diarrea *Frecuentes:* Hemorragias orales, hemorragias gingivales, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la parte alta del abdomen, proctalgia, úlceras orales *Frecuencia no conocida:* Pancreatitis, elevaciones de amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica, tiflitis
Trastornos hepatobiliares	*Frecuentes:* Hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad venooclusiva, aumento de alanina aminotransferasa (ALT)* y aspartato aminotransferasa (AST)*, fallo hepático *Poco frecuentes:* Hepatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	*Muy frecuentes:* Síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito *Frecuentes:* exantema maculopapular, petequias, eritema, exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, exantema generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutánea, eritema generalizado, exantema eritematoso, sequedad de piel, hiperhidrosis *Frecuencia no conocida:* Síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Reacciones adversas que se consideraron relacionadas con clofarabina y que se comunicaron con una frecuencia ≥ 1/1.000 (es decir, en > 1/115 pacientes) en los ensayos clínicos y postcomercialización	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	*Frecuentes:* Dolor en las extremidades, mialgias, dolor ósea, dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cuello y espalda
Trastornos renales y urinarios	*Frecuentes:* Hematuria*, fallo renal, fallo renal agudo
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	*Muy frecuentes:* Fatiga, pirexia, inflamación mucosa *Frecuentes:* Fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, dolor, escalofríos, irritabilidad, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anormal
Exploraciones complementarias	*Frecuentes:* Pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	*Frecuentes:* Contusión

* = ver más abajo

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

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 (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 acontecimientos fueron de grado ≥3.

Durante el periodo de postcomercialización, 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 (ver sección 4.4).

Trastornos vasculares

Sesenta y cuatro pacientes de 115 (55,7%) sufrieron al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno vascular. Veintitrés pacientes de 115 sufrieron un trastorno vascular considerado como relacionado con clofarabina; los más frecuentemente notificados fueron rubefacción (13 acontecimientos, ninguno de ellos grave) e hipotensión (5 acontecimientos, todos ellos considerados graves; ver sección 4.4). 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 11 acontecimientos acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave, siendo el trastorno cardiaco más frecuentemente notificado la taquicardia (35%) (ver sección 4.4); 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.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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 acontecimientos, 1 de ellos considerado grave) y pericarditis (1 acontecimiento que no fue considerado grave). 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 (ver sección 4.4). Se consideraron relacionados con clofarabina 21 (18,3%) acontecimientos, de los cuales fueron considerados graves los casos de infección relacionada con un catéter (1 acontecimiento), sepsis (2 acontecimientos) y shock séptico (2 acontecimientos; un paciente falleció (ver más arriba)).

Durante el periodo de postcomercialización, 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.

Trastornos renales y urinarios
Cuarenta y un pacientes de 115 (35,7%) 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 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 (ver secciones 4.3 y 4.4). En el 13% de los pacientes totales se observó hematuria. Se consideraron relacionados con clofarabina 4 acontecimientos adversos acaecidos en 115 pacientes, ninguno de los cuales se consideró grave: hematuria (3 acontecimientos) e insuficiencia renal aguda (1 acontecimiento) (ver secciones 4.3 y 4.4).

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 (ver secciones 4.3 y 4.4). Se consideraron relacionados con clofarabina 6 acontecimientos, de los cuales se consideraron graves 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 medicamento del estudio (1,7%).

Los casos de EVO notificados durante el periodo de postcomercialización en pacientes pediátricos y adultos se han asociado a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

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.

Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (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) (ver sección 4.4). Se han notificado 13 acontecimientos de síndrome de lisis tumoral, síndrome de extravasación capilar o SRIS: SRIS (2

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

acontecimientos, ambos considerados graves), síndrome de extravasación capilar (4 acontecimientos, 3 de ellos considerados graves y relacionados con clofarabina) y síndrome de lisis tumoral (7 acontecimientos, 6 de ellos considerados como relacionados con clofarabina y 3 de ellos graves).

Los casos de síndrome de extravasación capilar notificados durante el periodo de postcomercialización se han asociado a un desenlace mortal (ver sección 4.4).

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 (ver sección 4.4).

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.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

4.9. Sobredosis

Síntomas
No se han notificado casos de sobredosis. No obstante, es de esperar que entre los posibles síntomas de sobredosis se encuentren náuseas, vómitos, diarrea y depresión grave de la médula ósea. Hasta la fecha, la dosis diaria más alta administrada a seres humanos ha sido de 70 mg/m^2 durante 5 días consecutivos (2 pacientes pediátricos con LLA). Los efectos tóxicos observados en estos pacientes incluían vómitos, hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema maculopapular.

Tratamiento
No existe un antídoto específico. Se recomienda suspender inmediatamente el tratamiento, observar cuidadosamente al paciente e instaurar las medidas de apoyo pertinentes.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, antimetabolitos, análogos de la purina, código ATC: L01BB06.

Mecanismo de acción

Clofarabina es un antimetabolito 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).

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

- 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.

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, clofarabina 5'-trifosfato. 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, 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 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 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, 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) determinó las siguientes tasas de respuesta de acuerdo con las definiciones establecidas por el Grupo de Oncología Pediátrica:

CR = Remisión completa	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: - Ausencia de blastos circulantes o de enfermedad extramedular - Médula ósea M1 (blastos ≤ 5%) - Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas ≥ 100 x 10^9/l y RAN ≥ 1,0 x 10^9/l)
CRp = Remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas	- Pacientes que cumplan todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento de plaquetas a niveles > 100 x 10^9/l
PR = Remisión parcial	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: - Desaparición completa de los blastos circulantes - Médula ósea M2 (blastos ≥ 5% y ≤ 25%) y aparición de células progenitoras normales - Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp
Tasa de remisión global (RG)	- (Número de pacientes con RC + Número de pacientes con RCp) ÷ Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina

Se evaluaron la seguridad y eficacia de clofarabina en un estudio de fase I en régimen abierto, no comparativo y de dosis escalonada, en el que participaron 25 pacientes pediátricos con leucemia recidivada o refractaria (17 LLA, 8 LMA) en los que la terapia estándar había fracasado o para los que no existía otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m^2/día, administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días cada 2 a 6 semanas, dependiendo de los efectos tóxicos y de la respuesta. A 9 de los 17 pacientes con LLA se les trató con 52 mg/m^2/día de clofarabina. De los 17 pacientes con LLA, 2 alcanzaron una remisión completa (12%; RC) y 2 una remisión parcial (12%; RP) en relación con dosis variables. Los efectos tóxicos que limitaron las dosis en este estudio fueron hiperbilirrubinemia, elevación de las concentraciones de transaminasas y exantema

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

maculopapular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratados con 70 mg/m^2/día (2 pacientes con LLA; ver sección 4.9).

Se realizó un estudio multicéntrico, abierto y no comparativo de fase II con clofarabina para determinar la tasa de remisión global (RG) en los pacientes intensamente pretratados (edad ≤ 21 años en el momento del diagnóstico inicial) con LLA recidivada o refractaria definida según la clasificación Franco-Americano-Británica). Se administró la dosis máxima tolerada según los datos obtenidos en el estudio de fase I, es decir, tal como se ha descrito previamente, 52 mg/m^2/día de clofarabina administrados mediante perfusión intravenosa durante 5 días consecutivos cada 2 a 6 semanas. En la tabla que figura a continuación se resumen los resultados fundamentales de eficacia de este estudio.

Los pacientes con LLA debían no haber sido seleccionados para otras terapias de mayor potencial curativo y estar sufriendo al menos una segunda recaída y/o ser refractarios al tratamiento, es decir, no haber alcanzado una remisión tras al menos dos regímenes terapéuticos previos. Antes de su inclusión en el ensayo, 58 de los 61 pacientes (95%) habían recibido de 2 a 4 regímenes de inducción diferentes y 18/61 (30%) de estos pacientes habían sido sometidos a al menos un trasplante previo de células madre (TCMH). La mediana de la edad de los pacientes tratados (37 varones, 24 mujeres) era 12 años.

La administración de clofarabina dio lugar a una reducción drástica y rápida de las células leucémicas periféricas en 31 de los 33 pacientes (94%) que tenían un recuento absoluto de blastos mensurable en condiciones basales. La mediana del tiempo de supervivencia de los 12 pacientes que alcanzaron una remisión global (RC + RCp) era de 69,5 semanas en la fecha de corte para la recogida de datos. Se observaron respuestas en distintos inmunofenotipos de LLA, incluidos los de células pre-B y los de células T. Aunque la tasa de trasplante no era un criterio de valoración del estudio, 10/61 pacientes (16%) fueron sometidos a un TCMH tras el tratamiento con clofarabina (3 tras alcanzar una RC, 2 tras una RCp, 3 tras una RP, 1 paciente en el que el PIRR consideró que el tratamiento había fracasado y 1 paciente que el PIRR consideró no evaluable). En los pacientes sometidos a TCMH, existen factores de confusión a la hora de valorar la duración de las respuestas.

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

Categoría de respuesta	**Pacientes ITT* (n = 61)**	**Mediana de la duración de la remisión (semanas) (IC del 95%)**	**Mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión (semanas)** (IC del 95%)**	**Mediana de la supervivencia global (semanas) (IC del 95%)**
Remisión global (RC + RCp)	12 (20%)	32,0 (9,7 a 47,9)	38,2 (15,4 a 56,1)	69,5 (58,6 a -)
RC	7 (12%)	47,9 (6,1 a -)	56,1 (13,7 a -)	72,4 (66,6 a -)
RCp	5 (8%)	28,6 (4,6 a 38,3)	37,0 (9,1 a 42)	53,7 (9,1 a -)
RP	6 (10%)	11,0 (5,0 a -)	14,4 (7,0 a -)	33,0 (18,1 a -)
RC + RCp + RP	18 (30%)	21,5 (7,6 a 47,9)	28,7 (13,7 a 56,1)	66,6 (42,0 a -)
Fracaso del tratamiento	33 (54%)	N/A	4,0	7,6

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

No evaluables	10 (16%)	N/A	(3,4 a 5,1)	(6,7 a 12,6)
Todos los pacientes	61 (100%)	N/A	5,4 (4,0 a 6,1)	12,9 (7,9 a 18,1)
*ITT = intención de tratar **Los pacientes vivos y en remisión en el momento del último seguimiento se censuraron en dicho momento del tiempo para el análisis.				

Datos individuales de la duración de la remisión y supervivencia de pacientes que consiguieron una RC o RCp

Mejor respuesta	**Tiempo hasta la RG (semanas)**	**Duración de la remisión (semanas)**	**Supervivencia global (semanas)**
Pacientes que no recibieron un trasplante			
RC	5,7	4,3	66,6
RC	14,3	6,1	58,6
RC	8,3	47,9	66,6
RCp	4,6	4,6	9,1
RC	3,3	58,6	72,4
RCp	3,7	11,7	53,7
Pacientes que recibieron un trasplante mientras continuaban en remisión*			
RCp	8,4	11,6+	145,1+
RC	4,1	9,0+	111,9+
RCp	3,7	5,6+	42,0
RC	7,6	3,7+	96,3+
Pacientes que recibieron un trasplante después de un tratamiento alternativo o recaída*			
RCp	4,0	35,4	113,3+**
RC	4,0	9,7	89,4***

* Duración de la remisión censurada en el momento del trasplante
** Los pacientes se sometieron a trasplante después del tratamiento alternativo
*** Los pacientes recibieron un trasplante después de la recaída

El medicamento de referencia que contiene clofarabina se ha autorizado en "circunstancias excepcionales". Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de la enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.
La Agencia Europea de Medicamentos revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y la Ficha Técnica se actualizará cuando sea necesario.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción y distribución
La farmacocinética de clofarabina se estudió en 40 pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años con LLA o LMA recidivada o refractaria. Se incluyó a los pacientes en un estudio de eficacia y seguridad de fase I (n = 12) o en dos estudios de eficacia y seguridad de fase II (n = 14 / n = 14) y se les administraron dosis múltiples de clofarabina mediante perfusión intravenosa (ver sección 5.1).

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

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

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

El análisis multifactorial mostró que la farmacocinética de clofarabina varía en función del peso y que aunque se observó que el recuento leucocitario (RL) influía sobre la farmacocinética de clofarabina, la magnitud de su impacto no era lo suficientemente grande como para individualizar la pauta de dosificación de un paciente de acuerdo con su RL. La perfusión intravenosa de 52 mg/m^2 de clofarabina generó una exposición equivalente en pacientes con un amplio intervalo de pesos. Sin embargo, la $C_{máx}$ es inversamente proporcional al peso del paciente, por lo que en los niños pequeños la $C_{máx}$ alcanzada al final de la perfusión puede ser mayor que la obtenida en un típico niño de 40 kg al que se le haya administrado la misma dosis de clofarabina por m^2. Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos de perfusión más prolongados en los niños de peso < 20 kg (ver sección 4.2).

Biotransformación y eliminación

La eliminación de clofarabina tiene lugar a través de una combinación de excreción renal y de excreción extrarrenal. Alrededor del 60% de la dosis se excreta sin cambios por la orina en un plazo de 24 horas. Las tasas de aclaramiento de clofarabina parecen ser mucho mayores que las tasas de filtración glomerular, lo que sugiere que tanto la filtración como la secreción tubular actúan como mecanismos de eliminación renal. No obstante, dado que no existe un metabolismo detectable de clofarabina por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP), las vías de eliminación extrarrenal siguen sin conocerse.

No se observaron diferencias manifiestas en la farmacocinética entre los pacientes con LLA y con LMA ni entre varones y mujeres.

No se ha establecido ninguna relación entre la exposición a clofarabina o a clofarabina trifosfato y la eficacia o la toxicidad en esta población.

Poblaciones especiales

Adultos (> 21 y < 65 años)

En la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de clofarabina en pacientes adultos. No obstante, la farmacocinética de clofarabina en adultos con LMA recidivada o refractaria tras la administración de una sola dosis de 40 mg/m^2 en perfusión intravenosa a lo largo de 1 hora fue comparable a la previamente descrita en este documento para los pacientes de 2 a 19 años de edad con LLA o LMA recidivada o refractaria tras la administración de 52 mg/m^2 de clofarabina en perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas durante 5 días consecutivos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

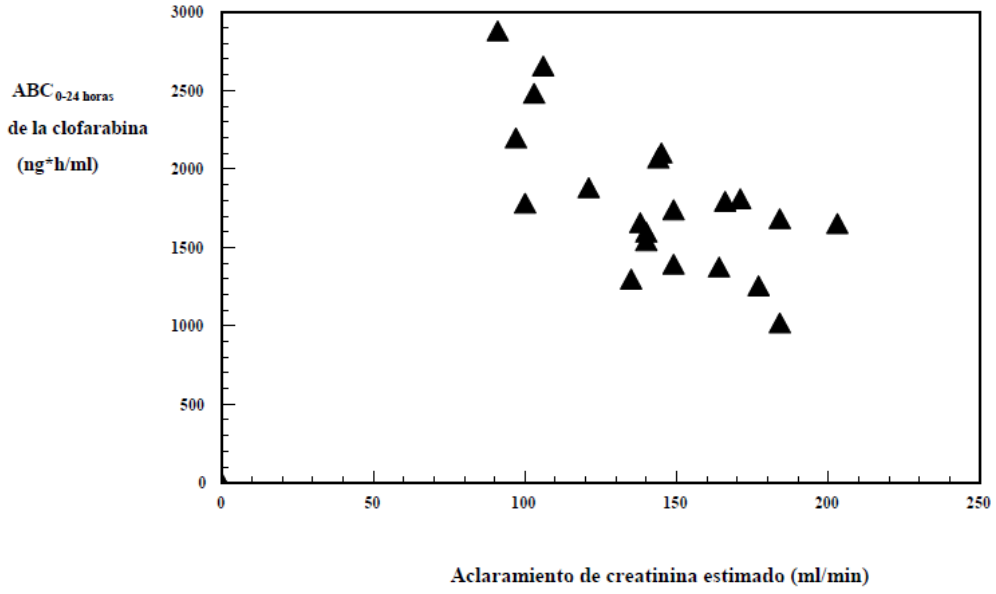
En la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de clofarabina en pacientes de 65 o más años de edad.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Insuficiencia renal
Hasta la fecha, se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de clofarabina en pacientes pediátricos con aclaramiento de creatinina disminuido. No obstante, estos datos indican que es posible que clofarabina se acumule en dichos pacientes (ver la siguiente figura).

Los datos farmacocinéticos de población de pacientes adultos y pediátricos sugieren que los pacientes con insuficiencia renal moderada estable (aclaramiento de creatinina 30 – <60 ml/min) que reciben una reducción del 50% de la dosis alcanzan una exposición a la clofarabina similar a los que tienen una función renal normal que reciben una dosis estándar.

$ABC_{0\text{-}24\ horas}$ de clofarabina según el aclaramiento de creatinina estimado en condiciones basales en pacientes de edades comprendidas entre 2 y 19 años con LLA o LMA recidivada o refractaria (n = 11 / n = 12) tras la administración de múltiples dosis de clofarabina mediante perfusión intravenosa (aclaramiento de creatinina calculado mediante la fórmula de Schwartz)



Insuficiencia hepática
No hay experiencia en pacientes con insuficiencia 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 (ver secciones 4.3 y 4.4).

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos con clofarabina en ratones, ratas y perros mostraron que los tejidos rápidamente proliferativos eran los órganos diana primarios en términos de toxicidad.

En las ratas, se observaron efectos cardiacos consistentes en una miocardiopatía y estos efectos contribuyeron a los signos de insuficiencia cardiaca que aparecieron tras varios ciclos repetidos de tratamiento. La incidencia de estos efectos tóxicos dependía tanto de la dosis de clofarabina administrada como de la duración del tratamiento. Se comunicaron en relación con niveles de exposición ($C_{máx}$) aproximadamente 7 a 13 veces (tras 3 o más ciclos de dosificación) o 16 a 35 veces (tras uno o más ciclos de dosificación) mayores que los niveles de exposición clínicos. Los efectos mínimos observados en

AGENCIA ESPAÑOLA DE
MEDICAMENTOS Y
PRODUCTOS SANITARIOS

relación con dosis más bajas sugieren que existe un umbral para la aparición de efectos tóxicos cardiacos y que la farmacocinética plasmática no lineal de la rata puede desempeñar un papel en los efectos observados. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos.

Se comunicó la presencia de glomerulonefropatía en ratas expuestas a niveles 3 a 5 veces más altos que el ABC clínica, tras la administración de 6 ciclos de clofarabina. Se caracterizaba por un leve engrosamiento de la membrana basal glomerular acompañado de un daño tubular de grado ligero y no se asociaba con cambios en la bioquímica sérica.

Se han observado efectos hepáticos en ratas tras la administración crónica de clofarabina. Estos efectos probablemente sean el resultado de la superposición de una serie de cambios degenerativos y regenerativos como consecuencia de los ciclos de tratamiento y no se asociaron con cambios en la bioquímica sérica. En perros, se observaron datos histológicos indicativos de afectación hepática tras la administración aguda de dosis altas, pero no se acompañaron de cambios en la bioquímica sérica.

Se constataron efectos tóxicos relacionados con la dosis sobre los órganos reproductores masculinos en ratones, ratas y perros. Entre estos efectos se encontraban una degeneración bilateral del epitelio seminífero con retención de espermátides y una atrofia de las células intersticiales en ratas sometidas a niveles de exposición muy elevados (150 mg/m^2/día), así como una degeneración celular del epidídimo y una degeneración del epitelio seminífero en perros sometidos a niveles de exposición clínicamente relevantes (> 7,5 mg/m^2/día de clofarabina).

Asimismo, en las hembras de ratón se constató una atrofia ovárica diferida o una degeneración y apoptosis de la mucosa uterina en relación con la única dosis utilizada de 225 mg/m^2/día de clofarabina.

Clofarabina fue teratógena en ratas y conejos. Se comunicó un aumento de las pérdidas postimplantación, una reducción del peso corporal fetal y una disminución del tamaño de las camadas, junto con un aumento del número de malformaciones (malformaciones externas muy evidentes, malformaciones de partes blandas) y de alteraciones esqueléticas (incluida la osificación retardada), en ratas tratadas con dosis que generaban una exposición aproximadamente 2 a 3 veces mayor que la exposición clínica (54 mg/m^2/día) y en conejos tratados con 12 mg/m^2/día de clofarabina. (No se dispone de los datos relativos a la exposición en conejos). Se consideró que el umbral para la aparición de efectos tóxicos sobre el proceso de desarrollo era de 6 mg/m^2/día en ratas y de 1,2 mg/m^2/día en conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna fue de 18 mg/m^2/día en ratas y de más de 12 mg/m^2/día en conejos. No se han realizado estudios de fertilidad.

Los estudios de genotoxicidad demostraron que clofarabina no era mutágena en el ensayo de mutación bacteriana reversa, pero sí indujo efectos clastogénicos en la prueba de aberración cromosómica no activada en las células de ovario de hámster chino y en el ensayo con micronúcleos de rata *in vivo*.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Cloruro de sodio
Agua para preparaciones inyectables
Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

6.3. Periodo de validez

3 años

El concentrado diluido es química y físicamente estable en bolsas de PVC durante 3 días a una temperatura entre 2ºC y 8ºC y a temperatura ambiente (hasta 25ºC). Desde el punto de vista microbiológico, se debe utilizar de forma inmediata. De no ser así, los tiempos de conservación durante el uso y las condiciones previas al mismo son responsabilidad del usuario y no deben exceder habitualmente las 24 horas a 2-8ºC, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No congelar.

Para las condiciones de conservación tras la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio de tipo I con tapón de goma de bromobutilo, cápsula de cierre "flip-off" de polipropileno y sellado externo de aluminio. Los viales contienen 20 ml de concentrado para solución para perfusión y se suministran embalados en una caja. Los viales pueden estar o no envueltos en una funda protectora.

Cada caja contiene 1 o 4 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones especiales para la administración

Clofarabina Teva 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión se debe diluir antes de su administración. 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 aparece 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).

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m^2/día de clofarabina		
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 m^2, solo 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 m^2, se necesitará el contenido de 1 a 7 viales para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina.		

El concentrado diluido debe ser una solución clara e incolora. Es preciso inspeccionarla visualmente antes de su administración a fin de descartar la presencia de partículas o de signos de decoloración.

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS

Instrucciones para la manipulación
Se debe actuar conforme a los procedimientos recomendados para la adecuada manipulación de los agentes antineoplásicos. Los medicamentos citotóxicos se deben manipular con precaución.

Se recomienda el uso de guantes desechables y de prendas de protección durante la manipulación de Clofarabina Teva. Si el producto entra en contacto con los ojos, la piel o las membranas mucosas, enjuague inmediatamente la zona con agua abundante.

Las mujeres embarazadas no deben manipular Clofarabina Teva.

Eliminación
Clofarabina Teva es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local para citotóxicos.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva GmbH
Graf-Arco-Str. 3 Ulm, 89079
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82208

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Junio 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2023

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (http://www.aemps.gob.es/)

AGENCIA ESPAÑOLA DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS SANITARIOS