

ANEXO I

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evoltra 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión

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 vial de 20 ml contiene 180 mg de cloruro sódico, lo que equivale a 3,6 mg de sodio por ml (0,2 mmol).

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 la 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 la 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/m² de superficie corporal al día, administrados mediante perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas, durante 5 días consecutivos. El

área de superficie corporal se debe calcular utilizando el peso y la estatura reales del paciente antes del inicio de cada ciclo. Los ciclos de tratamiento se deben repetir cada 2 a 6 semanas (contando a partir del día de inicio del ciclo previo) tras la recuperación de la hematopoyesis normal (es decir, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 0,75 \times 10^9/l$) 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 más de 3 ciclos terapéuticos (ver sección 4.4).

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 hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento (ver sección 4.4).

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 (ver sección 5.2).

Niños < 1 año de edad

No existen datos sobre la farmacocinética, la seguridad o la 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 recuento absoluto de neutrófilos (RAN) no se recupera transcurridas 6 semanas desde el inicio de un ciclo de tratamiento, se debe efectuar un aspirado / biopsia de médula ósea a fin de determinar una posible enfermedad refractaria. Si no se encuentran datos de leucemia persistente, se recomienda reducir en un 25% la dosis del siguiente ciclo con respecto a la dosis del ciclo anterior una vez el RAN haya retorna 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 (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (ver sección 4.4).

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

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 los pacientes con insuficiencia renal grave (ver sección 4.3) y dicho fármaco se debe usar con precaución en los 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 la normalidad más AST y ALT > 5 veces por encima del límite superior de la normalidad) y el hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a efectos tóxicos. Por consiguiente, el uso de clofarabina está contraindicado en los pacientes con insuficiencia hepática grave (ver sección 4.3) y dicho fármaco 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 diariamente mediante perfusión intravenosa, aunque en los ensayos clínicos se ha administrado a través de un catéter venoso central. Evoltra no se debe mezclar con otros fármacos 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

Evoltra 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 con regularidad y con mayor frecuencia en aquellos pacientes que desarrollen citopenias.
- Control de la función hepática y renal antes de y durante el periodo de tratamiento activo y después de la terapia. Se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento con clofarabina en caso de que se produzca un incremento sustancial de los niveles de creatinina, 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 del fármaco e inmediatamente después del mismo.

Trastornos hematológicos y 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 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 tratamiento con clofarabina, los pacientes presentan un aumento del riesgo de infecciones oportunistas graves, como sepsis grave con resultado potencialmente mortal. Debe controlarse en los pacientes los signos y síntomas de infección y tratarse inmediatamente.

Se ha descrito la aparición de enterocolitis, incluida la colitis neutropénica, la tiflitis y la colitis por *C. difficile*, durante el tratamiento con clofarabina. Esto se producía con más frecuencia en los 30 días siguientes al tratamiento y en el contexto de poliquimioterapia. La enterocolitis puede provocar necrosis, perforación o complicaciones por sepsis, y puede estar asociada a un desenlace mortal (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/m² de hidrocortisona los días 1 a 3) puede ser beneficioso para prevenir los signos o síntomas del SRIS o de la extravasación capilar.

En caso de que el paciente muestre signos o síntomas tempranos de un SRIS, síndrome de extravasación capilar o de una disfunción orgánica marcada, se debe suspender inmediatamente el tratamiento con clofarabina e iniciar las medidas de apoyo pertinentes. Asimismo, debe interrumpirse el tratamiento con clofarabina si el paciente desarrolla hipotensión por cualquier motivo durante los 5 días de administración. Se puede considerar la posibilidad de reanudar el tratamiento con clofarabina, generalmente en dosis más bajas, cuando el paciente se haya estabilizado y la función orgánica haya retornado a sus niveles basales.

La mayoría de los pacientes que responden a clofarabina presentan una respuesta tras la administración de 1 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 hematológica y/o clínica tras 2 ciclos de tratamiento.

Trastornos cardíacos

Durante el tratamiento con clofarabina se debe monitorizar estrechamente a los pacientes con enfermedades cardíacas y a aquellos que estén tomando medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardíaca (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 los pacientes con insuficiencia renal de grado leve a moderado (ver secciones 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 eliminan mediante 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 del fármaco; se debe dar preferencia a aquellos medicamentos que no se conozcan por ser nefrotóxicos (ver secciones 4.5 y 4.8). Se ha observado fallo renal o fallo renal agudo como consecuencia de infecciones, sepsis ysíndrome 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 ($RAN < 0,5 \times 10^9/l$) de una duración ≥ 4 semanas, la dosis debe reducirse en un 25% en el ciclo siguiente.

Se debe suspender el tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente un efecto tóxico no hematológico grave (de grado 3 según los CCT del NCI de los EE.UU.) por tercera vez, un efecto tóxico grave que no se recupere en un plazo de 14 días (con la excepción de náuseas/vómitos) o un efecto tóxico no infeccioso y no hematológico potencialmente mortal o discapacitante (de grado 4 según los CCT del NCI de los EE.UU.) (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 irradiación corporal total. Se han notificado varios acontecimientos hepatotóxicos en un estudio de poliquimioterapia en fase 1/2 de clofarabina en pacientes pediátricos con leucemia aguda en recaída o resistente.

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

Evoltra contiene sodio

Este medicamento contiene 72 mg de sodio por vial, equivalente a 3,6% de la ingesta de sodio máxima diaria recomendada por la OMS. La dosis máxima diaria de este medicamento es equivalente al 23,4% de la ingesta máxima diaria recomendada por la OMS para el sodio.

Evoltra tiene un elevado contenido en sodio. Por lo que debe tenerse en cuenta en pacientes con dietas bajas en sodio.

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 del fármaco por parte del sistema enzimático del citocromo P450 (CYP). Por lo tanto, es improbable que interaccione con aquellos principios activos capaces de inducir o inhibir las enzimas del citocromo P450. Además, es improbable que clofarabina produzca una inhibición de cualquiera de las 5 principales isoformas humanas del CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4) o una inducción de 2 de estas isoformas (1A2 y 3A4) a las concentraciones plasmáticas alcanzadas tras una perfusión intravenosa de 52 mg/m²/día. Por consiguiente, no es de esperar que afecte al metabolismo de aquellos principios activos que se sabe son sustratos de estas enzimas.

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 eliminan mediante 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 del fármaco (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

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 (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, Evoltra 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 Evoltra (ver sección 4.3).

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/m²/día de clofarabina y sufrir una hiperbilirrubinemia de grado 4 que se consideró relacionada con clofarabina. Tres pacientes fallecieron debido a reacciones adversas consideradas por el investigador del ensayo como relacionadas con el tratamiento con clofarabina: uno debido a dificultad respiratoria, daño hepatocelular y síndrome de extravasación capilar; otro paciente debido a sepsis por 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/m² al día x 5.

Las reacciones adversas se detallan en la siguiente tabla según el Sistema de Clasificación de Órganos y presentadas según la frecuencia: muy frecuentes (≥1/10), frecuentes (≥1/100 a <1/10), poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100), raras (≥1/10.000 a <1/1.000) y muy raras (<1/10.000). Las reacciones

adversas descritas durante el periodo de poscomercialización 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 $\geq 1/1.000$ (es decir, en $>1/115$ pacientes) en los ensayos clínicos y poscomercialización	
Infecciones e infestaciones	<i>Frecuentes:</i> shock séptico*, sepsis, bacteriemia, neumonía, herpes zóster, herpes simplex, candidiasis oral <i>Frecuencia no conocida:</i> colitis por <i>C. difficile</i>
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incl. quistes y pólipos)	<i>Frecuentes:</i> síndrome de lisis tumoral*
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes:</i> neutropenia febril <i>Frecuentes:</i> neutropenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes:</i> hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Frecuentes:</i> anorexia, disminución del apetito, deshidratación <i>Frecuencia no conocida:</i> hiponatremia
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy frecuentes:</i> ansiedad <i>Frecuentes:</i> agitación, inquietud, cambios en el estado mental
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes:</i> cefalea <i>Frecuentes:</i> somnolencia, neuropatía periférica, parestesias, mareo, temblor
Trastornos del oído y del laberinto	<i>Frecuentes:</i> pérdida de audición
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes:</i> derrame pericárdico*, taquicardia*
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes:</i> rubefacción* <i>Frecuentes:</i> hipotensión*, síndrome de extravasación capilar, hematomas
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	<i>Frecuentes:</i> dificultad respiratoria, epistaxis, disnea, taquipnea, tos
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes:</i> vómitos, náuseas, diarrea <i>Frecuentes:</i> hemorragias orales, hemorragias gingivales, hematemesis, dolor abdominal, estomatitis, dolor en la parte alta del abdomen, proctalgia, úlceras orales <i>Frecuencia no conocida:</i> pancreatitis, elevaciones de amilasa y lipasa séricas, enterocolitis, colitis neutropénica, tifritis
Trastornos hepatobiliares	<i>Frecuentes:</i> hiperbilirrubinemia, ictericia, enfermedad venooclusiva, aumento de la alanina aminotransferasa (ALT)* y de la aspartato aminotransferasa (AST)*, fallo hepático <i>Poco frecuentes:</i> Hepatitis

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes:</i> cansancio, pirexia, inflamación mucosa <i>Frecuentes:</i> fallo multiorgánico, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica*, dolor, escalofríos, irritabilidad, edema, edema periférico, sensación de calor, sensación anormal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes:</i> síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, prurito <i>Frecuentes:</i> exantema maculopapular, petequias, eritema, exantema pruriginoso, exfoliación de la piel, exantema generalizado, alopecia, hiperpigmentación cutánea, eritema generalizado, exantema eritematoso, sequedad de piel, aumento de sudoración <i>Frecuencia no conocida:</i> síndrome de Stevens Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Frecuentes:</i> dolor en las extremidades, mialgias, dolor óseo, dolor en la pared torácica, artralgias, dolor de cuello y espalda
Trastornos renales y urinarios	<i>Frecuentes:</i> hematuria* <i>Frecuentes:</i> fallo renal, fallo renal agudo
Exploraciones complementarias	<i>Frecuentes:</i> pérdida de peso
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Frecuentes:</i> contusión

* = ver más abajo

** En esta tabla se incluyen todas las reacciones adversas aparecidas al menos 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 poscomercialización, 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 la rubefacción (13 acontecimientos, ninguno de ellos grave) y la 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 cardíacos

El 50% de los pacientes sufrió al menos un acontecimiento adverso constituido por un trastorno cardiaco. Se consideraron relacionados con clofarabina 11 acontecimientos acocidos 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 cardíacos se notificaron en los 2 primeros ciclos.

Se notificaron como acontecimientos adversos el derrame pericárdico y pericarditis en el 9% (10/115) de los pacientes. Tres de estos acontecimientos se evaluaron posteriormente como relacionados con clofarabina: derrame pericárdico (2 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 poscomercialización, 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 fármaco del estudio (1,7%).

Los casos de EVO notificados durante el periodo de poscomercialización 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 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 poscomercialización 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 nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

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/m² 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, 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).
- 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) que conocía las asignaciones del tratamiento determinó las siguientes tasas de respuesta de acuerdo con las definiciones establecidas por el Grupo de Oncología Pediátrica:

RC = remisión completa	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de blastos circulantes o de datos de enfermedad extramedular • Médula ósea M1 (blastos $\leq 5\%$) • Recuperación de los recuentos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
RCp = remisión completa en ausencia de recuperación total de las plaquetas	<ul style="list-style-type: none"> • Pacientes que cumplan todos los criterios de RC excepto la recuperación del recuento plaquetario a niveles $> 100 \times 10^9/l$
RP = remisión parcial	Pacientes que cumplan todos los siguientes criterios: <ul style="list-style-type: none"> • Desaparición completa de los blastos circulantes • Médula ósea M2 (blastos $\geq 5\%$ y $\leq 25\%$) y aparición de células progenitoras normales • Médula M1 que no cumple los criterios de RC o RCp
Tasa de remisión global (RG)	<ul style="list-style-type: none"> • (Número de pacientes con RC + Número de pacientes con RCp) \div Número de pacientes aptos que recibieron clofarabina

Se evaluaron la seguridad y la 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 de otra terapia. La dosis inicial fue de 11,25 con un aumento escalonado a 15, 30, 40, 52 y 70 mg/m²/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/m²/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 maculopapular, cuya aparición tuvo lugar en pacientes tratados con 70 mg/m²/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 FAB (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/m²/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 tenían que cumplir el 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 hematológicas (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 una variable 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 de la población por 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%)	No procede	4,0 (3,4 a 5,1)	7,6 (6,7 a 12,6)
No evaluables	10 (16%)	No procede		

Todos los pacientes	61 (100%)	No procede	5,4 (4,0 a 6,1)	12,9 (7,9 a 18,1)
*ITT = intención de tratar (por su sigla en inglés: <i>intention to treat</i>).				
**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.

Este medicamento 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 Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) 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 una población de 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		
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/m² 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 m². Por consiguiente, se debe considerar el uso de tiempos más prolongados de perfusión 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 del fármaco 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 la eficacia de clofarabina en los 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/m² 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/m² de clofarabina en perfusión intravenosa a lo largo de un intervalo de 2 horas durante 5 días consecutivos.

Pacientes de edad avanzada (≥ 65 años)

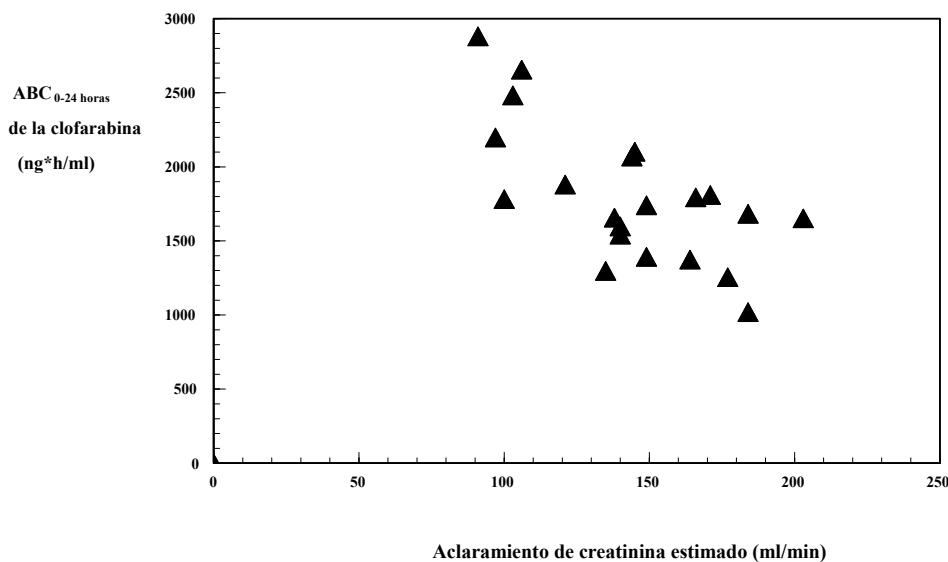
En la actualidad, no se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia de clofarabina en los pacientes de 65 o más años de edad.

Insuficiencia renal

Hasta la fecha, se dispone de escasos datos acerca de la farmacocinética de clofarabina en los 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_{0-24 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 cardíacos consistentes en una miocardiopatía y estos efectos contribuyeron a los signos de insuficiencia cardíaca 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 relación con dosis más bajas sugieren que existe un umbral para la aparición de efectos tóxicos cardíacos 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 las 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 los 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 ($150 \text{ mg/m}^2/\text{día}$), así como una degeneración celular del epidídimo y una degeneración del epitelio seminífero en perros sometidos a niveles de exposición clínicamente relevantes ($\geq 7,5 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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 $225 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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 ($54 \text{ mg/m}^2/\text{día}$) y en conejos tratados con $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ 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 $6 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en las ratas y de $1,2 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los conejos. El nivel de efectos no observables para la toxicidad materna fue de $18 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en las ratas y de más de $12 \text{ mg/m}^2/\text{día}$ en los 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 sódico

Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

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

6.3 Periodo de validez

3 años.

El concentrado diluido es química y físicamente estable durante 3 días a una temperatura entre 2°C y 8°C y a temperatura ambiente (hasta 25°C). 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 2-8°C, a menos que la dilución se haya efectuado en condiciones asépticas controladas y validadas.

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 soluciones para perfusión y se suministran embalados en una caja. Cada caja contiene 1, 3, 4, 10 ó 20 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones especiales para la administración

Evoltra 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 figura a continuación. No obstante, el volumen de dilución final puede variar en función del estado clínico del paciente y del criterio del médico. (Si no es posible utilizar un filtro para jeringa de 0,2 micras, el concentrado se debe prefiltrar a través de un filtro de 5 micras, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración).

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m²/día de clofarabina		
Área de superficie corporal (m²)	Concentrado (ml)*	Volumen total diluido
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 a 2,40	75,4 a 124,8	150 ml
2,41 a 2,50	125,3 a 130,0	200 ml

*Cada ml de concentrado contiene 1 mg de clofarabina. Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina. Por lo tanto, en los pacientes con un área de superficie corporal ≤ 0,38 m², sólo se necesitará parte del contenido de un solo vial para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina. Por el contrario, en los pacientes con un área de superficie corporal > 0,38 m², se necesitará el contenido de 1 a 7 viales para obtener la dosis diaria recomendada de clofarabina.

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.

Instrucciones para la manipulación

Se debe obrar 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 Evoltra. 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 Evoltra.

Eliminación

Evoltra 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.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/334/001 3 viales
EU/1/06/334/002 4 viales
EU/1/06/334/003 10 viales
EU/1/06/334/004 20 viales
EU/1/06/334/005 1 vial

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

Fecha de la primera autorización: 29 de mayo de 2006
Fecha de la última renovación: 14 de enero de 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE
30-36, avenue Gustave Eiffel
37100 Tours
Francia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**• Informes periódicos de seguridad (IPSS)**

Los requerimientos para la presentación de los IPSS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**• Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN EN CIRCUNSTANCIAS EXCEPCIONALES

Al ser esta una autorización de comercialización en circunstancias excepcionales y según lo que establece el Artículo 14(8) del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
El TAC deberá presentar actualizaciones anuales de la nueva información relativa a la eficacia y seguridad del producto en pacientes pediátricos con leucemia linfoblástica aguda 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.	Anualmente, de manera simultánea con la presentación de informes periódicos de seguridad.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Evoltra 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
clofarabina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Cloruro sódico y agua para preparaciones inyectables. Elevado contenido en sodio.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Concentrado para solución para perfusión
20 mg/20 ml

1 vial
3 viales
4 viales
10 viales
20 viales

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía intravenosa.

Filtrar y diluir antes del uso.
Para un solo uso.

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRAS ADVERTENCIAS ESPECIALES, SI ES NECESARIO

Citotóxico

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

No congelar.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL PRODUCTO NO UTILIZADO O DE LOS MATERIALES QUE ESTÉN EN CONTACTO DIRECTO CON EL PRODUCTO (CUANDO CORRESPONDA)

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.

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Ámsterdam
Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/06/334/001 3 viales
EU/1/06/334/002 4 viales
EU/1/06/334/003 10 viales
EU/1/06/334/004 20 viales
EU/1/06/334/005 1 vial

13. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**15. INSTRUCCIONES DE USO****16. INFORMACION EN BRAILLE**

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CODIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:

SN:

NN:

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Evoltra 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión
clofarabina
Vía intravenosa

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento

3. FECHA DE CADUCIDAD

CAD:

4. NÚMERO DE LOTE DEL FABRICANTE

Lote:

5. CONTENIDO EN PESO, VOLUMEN O EN UNIDADES

20 mg/20 ml

6. OTROS

Sanofi B.V.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Evoltra 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión clofarabina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Evoltra y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Evoltra
3. Cómo usar Evoltra
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Evoltra
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Evoltra y para qué se utiliza

Evoltra contiene el principio activo clofarabina. Clofarabina forma parte de una familia de medicamentos denominados agentes antineoplásicos. Actúa dificultando el crecimiento de los glóbulos blancos anómalos, a los que posteriormente mata. Actúa con mayor eficacia sobre las células que se multiplican con gran rapidez, como las células cancerosas.

Evoltra se usa para tratar a niños (≥ 1 año de edad), adolescentes y adultos jóvenes hasta 21 años de edad con leucemia linfoblástica aguda (LLA) en los que los tratamientos previamente administrados no han funcionado o han dejado de hacerlo. La leucemia linfoblástica aguda se debe al crecimiento anómalo de algunos tipos de glóbulos blancos.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Evoltra

No use Evoltra

- **si es alérgico** a clofarabina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6);
- **si está dando el pecho a un bebé** (lea la sección “Embarazo y lactancia” incluida más adelante en este documento);
- **si padece problemas renales o hepáticos graves.**

Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas arriba. Si usted es el padre o la madre de un niño en tratamiento con Evoltra, **informe al médico si su hijo se encuentra en alguna de tales situaciones.**

Advertencias y precauciones

Informe a su médico si se encuentra en alguna de las situaciones descritas abajo. Es posible que Evoltra no sea un tratamiento adecuado para usted:

- **si ha sufrido algún tipo de reacción grave** con anterioridad tras el uso de este medicamento;
- **si padece alguna enfermedad renal** o la padeció en el pasado;
- **si padece alguna enfermedad hepática** o la padeció en el pasado;
- **si padece alguna enfermedad cardiaca** o la padeció en el pasado.

Informe inmediatamente a su médico o al profesional sanitario a su cargo si experimenta cualquiera de los siguientes problemas, ya que es posible que sea necesario suspender el tratamiento:

- si presenta fiebre o temperatura elevada: dado que clofarabina hace que la médula ósea fabrique un menor número de células sanguíneas, es posible que contraiga infecciones con mayor facilidad;
- si nota dificultades respiratorias, sensación de falta de aire o tiene que respirar más rápido;
- si nota algún cambio en su frecuencia cardíaca;
- si sufre mareos (sensación de que está a punto de perder el conocimiento) o desmayos: pueden ser un síntoma de que la presión arterial está demasiado baja;
- si tiene náuseas o diarrea (intestino “suelto”);
- si la orina presenta un aspecto más oscuro de lo habitual: es importante beber abundante agua para evitar la deshidratación;
- si le aparece un exantema con ampollas o úlceras bucales.
- si pierde el apetito, tiene náuseas (sensación de malestar), vómitos, diarrea, orina de color oscuro y heces de color claro, dolor de estómago, ictericia (coloración amarillenta de la piel y los ojos), o si en general no se siente bien, éstos pueden ser síntomas de inflamación del hígado (hepatitis), o daño hepático (fallo hepático).
- si produce poca orina o no orina, o si experimenta somnolencia, náuseas, vómitos, dificultad al respirar, pérdida de apetito y/o debilidad (estos pueden ser signos de fallo renal agudo o fallo renal).

Si usted es el padre o la madre de un niño en tratamiento con Evoltra, **informe al médico si su hijo se encuentra en alguna de las situaciones descritas arriba.**

Durante el tratamiento con Evoltra, su médico le realizará análisis de sangre y otras pruebas de forma periódica a fin de vigilar su estado de salud. Debido a su modo de acción, este medicamento producirá efectos sobre la sangre y sobre otros órganos.

Hable con su médico acerca de las medidas de anticoncepción. Los hombres y las mujeres jóvenes deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante y después del tratamiento. Consulte la sección “Embarazo y lactancia” incluida más adelante en este documento. Evoltra puede causar daños en los órganos reproductores tanto masculinos como femeninos. Pídale a su médico que le explique qué se puede hacer para protegerle o para permitirle tener familia.

Uso de Evoltra con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente:

- medicamentos para una enfermedad del corazón;
- cualquier medicamento que produzca cambios en la presión arterial;
- medicamentos que afecten al hígado o los riñones;
- otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

Embarazo y lactancia

Clofarabina no se recomienda durante el embarazo, a menos que sea claramente necesario.

Mujeres en edad fértil: debe usar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con clofarabina y durante los 6 meses posteriores a la finalización del tratamiento. La administración de clofarabina a mujeres embarazadas puede causar daños al feto. Si está embarazada o se queda embarazada durante el tratamiento con clofarabina, **consulte inmediatamente a un médico.**

Los hombres también deben usar 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.

Si está dando el pecho a un bebé, debe dejar de hacerlo antes de comenzar el tratamiento y seguir sin hacerlo durante el tratamiento y dentro de las 2 semanas posteriores a la finalización del mismo.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca ni maneje herramientas o máquinas si siente mareo, vértigo o que va a desmayarse.

Evoltra contiene sodio

Este medicamento contiene 72 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale al 3,6% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto. Consulte con su médico o farmacéutico si necesita 5 o más viales diarios durante su ciclo de tratamiento por un periodo prolongado, especialmente si le han recomendado una dieta baja en sal (sodio).

3. Cómo usar Evoltra

Un médico cualificado y experimentado en el tratamiento de la leucemia le ha prescrito Evoltra.

Su médico establecerá cuál es la dosis adecuada para usted en función de su peso, estatura y estado de salud. Antes de su administración, es necesario diluir Evoltra en una solución de cloruro sódico (sal y agua). Informe a su médico si está siguiendo una dieta con contenido restringido de sodio, ya que ello podría afectar al modo en que se le administrará el medicamento.

Su médico le administrará Evoltra una vez al día durante 5 días. Se le suministrará en forma de perfusión a través de un tubo largo y delgado que se introduce en una vena (un gotero) o en un pequeño dispositivo médico que se inserta debajo de la piel (*port-a-cath*), si usted (o su hijo) lo tiene implantado. La perfusión se administrará a lo largo de un intervalo de 2 horas. Si usted (o su hijo) pesa menos de 20 kg, el tiempo de perfusión puede ser mayor.

Su médico vigilará su estado de salud y puede modificar la dosis dependiendo de su respuesta al tratamiento. Es importante que beba abundante agua para evitar la deshidratación.

Si usa más Evoltra del que debe

Si cree que es posible que se le haya administrado más medicamento del debido, informe sin demora a su médico.

Si olvidó usar Evoltra

Su médico le indicará cuándo es preciso que se le administre este medicamento. Si cree que ha omitido una dosis, informe sin demora a su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas):

- ansiedad, dolor de cabeza, fiebre, cansancio;
- náuseas y vómitos, diarrea (intestino “suelto”);
- rubor (enrojecimiento), piel inflamada y pruriginosa (picor en la piel), inflamación de los revestimientos mucosos (húmedos) de la boca y de otras zonas del cuerpo;

- más infecciones de lo normal debido a que Evoltra puede reducir el número de ciertos tipos de células sanguíneas en su cuerpo;
- exantemas cutáneos que pueden picar, enrojecimiento, dolor o descamación de la piel que afecta también a las palmas de las manos y a las plantas de los pies, o pequeños puntos rojos o morados por debajo de la superficie de la piel.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infecciones de la sangre, neumonía, herpes zóster, infecciones en un implante, infecciones bucales tales como candidiasis o llagas causadas por un herpes;
- cambios en la bioquímica sanguínea, cambios en los glóbulos blancos;
- reacciones alérgicas;
- sensación de sed y orina de aspecto más oscuro o de menor cuantía de lo habitual, disminución o pérdida del apetito, pérdida de peso;
- agitación, irritabilidad o inquietud;
- adormecimiento o debilidad en piernas y brazos, adormecimiento de la piel, somnolencia, mareo, temblor;
- problemas auditivos;
- acumulación de agua alrededor del corazón, latido cardíaco acelerado;
- presión arterial baja, bultos debidos a magulladuras intensas;
- pérdida de sangre a través de vasos sanguíneos de muy pequeño calibre, respiración acelerada, hemorragias nasales, dificultades respiratorias, sensación de falta de aire, tos;
- vómitos de sangre, dolor de estómago, dolor en las nalgas;
- sangrado dentro de la cabeza, estómago, intestino o pulmones, boca o encías, úlceras bucales, inflamación del revestimiento de la boca;
- coloración amarilla de la piel y los ojos (también llamada ictericia) u otros trastornos hepáticos;
- moretones, caída del cabello, cambios en la coloración de la piel, aumento de la sudoración, sequedad de piel u otros problemas cutáneos;
- dolor en la pared del tórax o en los huesos, dolor de cuello o espalda, dolor en las extremidades, los músculos o las articulaciones;
- sangre en la orina;
- insuficiencias orgánicas, dolor, aumento de la tensión muscular, retención de líquidos e hinchazón de algunas partes del cuerpo incluidos los brazos y las piernas, cambios del estado mental, sensación de calor, de frío o sensación de encontrarse "raro";
- clofarabina puede alterar las concentraciones sanguíneas de ciertas sustancias. Su médico le efectuará análisis de sangre de forma periódica a fin de evaluar si su cuerpo está funcionando correctamente.
- daño hepático (fallo del hígado).
- poca o ninguna orina, somnolencia, náuseas, vómitos, dificultad al respirar, pérdida de apetito y/o debilidad (posibles signos de fallo renal agudo o fallo renal).

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- inflamación del hígado (hepatitis).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Evoltra

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y de la caja después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

No congelar.

Una vez preparado y diluido, Evoltra se debe utilizar de forma inmediata o en un plazo máximo de 24 horas si se conserva en la nevera (entre 2°C y 8°C).

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Evoltra

El principio activo es clofarabina. Cada ml contiene 1 mg de clofarabina. Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina.

Los demás componentes son cloruro sódico y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto del producto y tamaño del envase

Evoltra es un concentrado para solución para perfusión. Es una solución clara y casi incolora que se prepara y diluye antes de su uso. Se suministra en viales de vidrio de 20 ml. Los viales contienen 20 mg de clofarabina y se suministran embalados en una caja. Cada caja contiene 1, 3, 4, 10 ó 20 viales, pero puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización

Sanofi B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Ámsterdam

Países Bajos

Responsable de la fabricación

SANOFI WINTHROP INDUSTRIE

30-36, avenue Gustave Eiffel

37100 Tours

Francia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien/

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva

Swixx Biopharma UAB

Tel. +370 5 236 91 40

България

Swixx Biopharma EOOD

Тел: +359 (0) 2 4942 480

Luxembourg/Luxemburg

Sanofi Belgium

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

(Belgique/Belgien)

Česká republika

Sanofi s.r.o.

Tel: +420 233 086 111

Magyarország

sanofi-aventis Zrt.

Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l

Tel: +39 02 39394275

Danmark

Sanofi A/S

Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Tel.: 0800 52 52 010

Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ

Tel. +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη AEBE

Τηλ: +30 210 900 1600

España

sanofi-aventis, S.A.

Tel: +34 93 485 94 00

France

Sanofi Winthrop Industrie

Tél : 0 800 222 555

Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +385 1 2078 500

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI

Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l

Tel: 800536389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

Nederland

Sanofi B.V.

Tel: +31 20 245 4000

Norge

sanofi-aventis Norge AS

Tel: + 47 67 10 71 00

Österreich

sanofi-aventis GmbH

Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska

Sanofi Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.

Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL

Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.

Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.

Tel.: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy

Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB

Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado en «circunstancias excepcionales».

Esta modalidad de aprobación significa que debido a la rareza de su enfermedad no ha sido posible obtener información completa de este medicamento.

La Agencia Europea del Medicamento revisará anualmente la información nueva del medicamento que pueda estar disponible y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/> y en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>. También presenta enlaces con otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

La siguiente información está destinada únicamente a profesionales sanitarios:

Precauciones especiales para la administración

Evoltra 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 figura a continuación. No obstante, el volumen de dilución final puede variar en función del estado clínico del paciente y del criterio del médico. (Si no es posible utilizar un filtro para jeringa de 0,2 micras, el concentrado se debe prefiltrar a través de un filtro de 5 micras, diluir y, a continuación, suministrar a través de un filtro de 0,22 micras integrado en la línea de administración).

Cuadro de diluciones aconsejadas de acuerdo con la dosis recomendada de 52 mg/m²/día de clofarabina		
Área de superficie corporal (m²)	Concentrado (ml)*	Volumen total diluido
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 a 2,40	75,4 a 124,8	150 ml
2,41 a 2,50	125,3 a 130,0	200 ml

*Cada ml de concentrado contiene 1 mg de clofarabina. Cada vial de 20 ml contiene 20 mg de clofarabina. Por lo tanto, en los pacientes con un área de superficie corporal ≤ 0,38 m², 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 m², 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.

El concentrado diluido es química y físicamente estable durante 3 días de 2 °C a 8 °C y a temperatura ambiente (hasta 25 °C). Desde un punto de vista microbiológico, se debe utilizar inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de conservación en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no deberían superar las 24 horas a una temperatura de 2 °C a 8 °C, a menos que la dilución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. No congelar.

Instrucciones para la manipulación

Se debe obrar 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 Evoltra. 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 Evoltra.

Eliminación

Evoltra 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.