



Antimetabolito nucleósido análogo de la purina que es usado en el tratamiento de la leucemia aguda recidivada o refractaria.

USO CLÍNICO

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 (**A**).

Niños <1 año de edad: no se han establecido pautas de dosificación seguras y eficaces (**E:** *off-label*).

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Dosis recomendada en monoterapia: 52 mg/m²/día durante 5 días cada 28 días.

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.

En pauta de poliquimioterapia: 20-40 mg/m²/día (asociado a ciclofosfamida y citarabina).

Pacientes con **insuficiencia renal** moderada (ClCr: 30-<60 ml/min) requieren una reducción del 50% de la dosis.

Preparación:

Se debe inspeccionar los viales antes de su elaboración o administración para comprobar ausencia de partículas extrañas o decoloración.

Se debe hacer pasar a través de un filtro para jeringa estéril de 0,2 micras, para a continuación diluirlo en suero fisiológico (SF) al 0,9% hasta obtener el volumen total necesario según la dosis (0,15-0,4 mg/ml) (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).

Administración:

Administrar en perfusión intravenosa durante 2 horas. Niños con peso <20 kg: tiempo de perfusión >2 h.

CONTRAINDICACIONES

- Pacientes con hipersensibilidad a clofarabina o a alguno de los excipientes
- Pacientes con insuficiencia renal grave o deterioro grave de la función hepática.

PRECAUCIONES

Es un potente agente antineoplásico con reacciones adversas hematológicas y no hematológicas.

Monitorizar estrechamente los siguientes parámetros:

- Recuentos sanguíneos completos, más frecuentes en aquellos que desarrollan citopenias.
- Control de la función hepática y renal.
- Función respiratoria, presión arterial, equilibrio hídrico y peso.
- Posible aparición de enterocolitis (incluida la colitis neutropénica y la colitis por *C. difficile*).
- Vigilar signos y síntomas indicativos de un posible síndrome de lisis tumoral y de liberación de citoquinas, que pudiera evolucionar hacia un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS), síndrome de extravasación capilar. Debe considerarse la administración de alopurinol si se prevé hiperuricemia (lisis tumoral). Administrar líquidos IV durante los 5 días de tratamiento con clofarabina. El uso de esteroides profilácticos (por ejemplo, 100 mg/m² de hidrocortisona los días 1-3) puede ser beneficioso para prevenir SRIS o la extravasación capilar. Interrumpir tratamiento si el paciente muestra signos de SIRS, fuga capilar o disfunción orgánica.
- Debe preverse la depresión de médula ósea y sus consecuencias, como aumento de infecciones oportunistas graves. Si neutropenia grado 4 de 4 o más semanas de duración, reducir la dosis de clofarabina en un 25% en el ciclo siguiente. Suspender tratamiento con clofarabina en todo paciente que presente si efecto tóxico no hematológico grave (grado 3) por tercera vez, efecto tóxico no recuperado en 14 días o un efecto tóxico potencialmente mortal o discapacitante.
- Los pacientes que han recibido previamente un trasplante de células madre hematopoyéticas presentan mayor riesgo de hepatotoxicidad y enfermedad venoclusiva cuando se utiliza clofarabina en combinación con etopósido y ciclofosfamida.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Se describen solo los frecuentes (1-10%), muy frecuentes (>10%) y los de relevancia clínica, para el resto consultar la ficha técnica.

- Infecciones.
- Síndrome lisis tumoral.
- Sistema cardiovascular: rubefacción, hipotensión, taquicardia, derrame pericárdico, edema.
- Sistema nervioso central: cefalea, somnolencia, mareo.
- Piel: síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, prurito, exantema. Aparato gastrointestinal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal. Hematológico: neutropenia febril.
- Trastornos musculoesqueléticos: mialgias, artralgias. Aparato respiratorio: tos, disnea, dificultad respiratoria.
- Otros: pérdida de audición, cansancio, fiebre, ansiedad, disminución apetito.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- No existe un metabolismo detectable del fármaco por el sistema enzimático del citocromo P450.
- El hígado es un posible órgano diana en lo que respecta a sus efectos tóxicos. Por ello se debe evitar el uso concomitante de aquellos medicamentos asociados a toxicidad hepática.
- Clofarabina se excreta a través de los riñones y se debe evitar el uso concomitante con medicamentos potencialmente tóxicos renales como ibuprofeno, anfotericina B, metotrexato, aminoglucósidos, derivados del platino, foscarnet, ciclosporina, aciclovir.
- Durante el tratamiento con clofarabina, monitorizar estrechamente a aquellos pacientes que tomen medicamentos con efectos conocidos sobre la presión arterial o la función cardiaca.

DATOS FARMACÉUTICOS

Para su manipulación y eliminación deben seguirse los procedimientos establecidos para medicamentos citotóxicos.

Excipientes: cada vial de 20 ml contiene 180 mg de cloruro sódico.

Estabilidad: el concentrado diluido es química y físicamente estable durante 3 días a una temperatura entre 2-8 °C y a temperatura ambiente.

Incompatibilidades: no mezclar con otros medicamentos.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Fichas técnicas del Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 10/11/2020]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/82174/FT_82174.html
- Evoltra. Ficha técnica del medicamento: The European Agency for the Evaluation of Medical Products (EMA). Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). European Public Assessment Report (EPAR): Evoltra <http://www.eudra.org/emea.html>
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Calvo C, Carbone A, Muñoz A. Antimetabolitos I. Sánchez de Toledo J (ed.). Oncopaidomecum. Publicaciones Permanyer; 2010. p. 30-38.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012. Disponible en: <http://www.thomsonhc.com/home/dispatch>
- UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2012 [consultado el 10/11/2020]. Disponible en: www.uptodate.com

- Villa LF (ed.). Medimecum, guía de terapia farmacológica. 24.^a edición. España: Springer Healthcare; 2019.

Fecha de actualización: noviembre de 2020.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).