

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrCLOLAR®

Clofarabine pour injection

Solution pour perfusion intraveineuse à 1 mg/mL

Agent antinéoplasique

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval, Québec H7V 0A3

Date d'autorisation initiale :
16 juillet 2009

Date de révision :
25 novembre 2022

Numéro de contrôle de la présentation : 265390

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	11/2022
4 Posologie et administration, 4.2 Dose recommandée et modification posologique	11/2022
7 Mises en garde et précautions, 7.1.1 Femmes enceintes	11/2022

TABLE DES MATIÈRES

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Adultes et personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.4 Administration	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	8
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques	13

8.3	Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques	17
8.4	Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché	23
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.4	Interactions médicament-médicament	24
9.5	Interactions médicament-aliment	24
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	24
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	24
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
10.1	Mode d'action	25
10.2	Pharmacodynamie	25
10.3	Pharmacocinétique	26
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES	28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	28
14.2	Résultats de l'étude	29
15	MICROBIOLOGIE.....	32
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	32
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	40

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

CLOLAR® (clofarabine) est indiqué pour :

- le traitement des patients pédiatriques âgés de 1 à 21 ans qui présentent une leucémie aiguë lymphoblastique récidivante ou réfractaire après au moins deux schémas thérapeutiques antérieurs.

Cette utilisation se fonde sur l'induction de réponses complètes. L'approbation se base sur des taux de réponse objective. Aucun avantage sur la survie n'a été démontré et l'avantage du point de vue palliatif n'a pas été évalué.

1.1 Enfants

Enfants (âgés de 1 à 21 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de CLOLAR dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada a autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique (voir [1 INDICATIONS](#)).

1.2 Adultes et personnes âgées

Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population gériatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à la clofarabine ou à l'un ou l'autre des ingrédients (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).
- Atteinte symptomatique du système nerveux central (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- Antécédents de maladie cardiaque, hépatique, rénale ou pancréatique grave (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).
- Insuffisance hépatique grave (définie par des transaminases [AST et/ou ALT] élevées > 5 x LSN, et/ou une bilirubine élevée > 3 x LSN) ou insuffisance rénale grave (définie par une clairance de la créatinine < 30 mL/min).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

CLOLAR® (clofarabine) doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié qui connaît bien l'utilisation des traitements antinéoplasiques.

CLOLAR est associé au :

- Syndrome de lyse tumorale (SLT) (voir Hyperuricémie ci-dessous)
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)/syndrome de fuite capillaire y compris des cas mortels (voir Syndrome de réponse inflammatoire systémique [SRIS] et syndrome de fuite capillaire ci-dessous)

- Entérocolite, y compris des cas mortels (voir Gastro-intestinal ci-dessous)
- Hémorragie, y compris des cas mortels (voir Hématologie ci-dessous)
- Syndrome de Stevens-Johnson et épidermolyse bulleuse toxique, y compris des cas mortels (voir Peau ci-dessous)
- Hépatotoxicité, y compris des cas mortels (voir Hépatique/biliaire/pancréatique ci-dessous)
- Insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë causée par des infections, une sepsie et un SLT; certains cas ont eu une issue fatale (voir Rénal ci-dessous)
- Grave suppression de la moelle osseuse (voir Hématologique ci-dessous)
- Infection, y compris une sepsie grave (voir Immunitaire ci-dessous)
- Risque de génotoxicité (voir Femmes enceintes ci-dessous)
- Maladie veino-occlusive hépatique (voir Hépatique/biliaire/pancréatique ci-dessous)

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Médicaments concomitants recommandés

- Prévoir des perfusions IV de liquides pendant les cinq jours d'administration de CLOLAR (clofarabine) afin d'atténuer les effets de la lyse tumorale et autres effets indésirables. Envisager des médicaments antiémétiques prophylactiques, puisque CLOLAR est modérément émétogène. L'utilisation de corticostéroïdes en prophylaxie (p. ex., 100 mg/m² d'hydrocortisone des Jours 1 à 3) peut être bénéfique dans la prévention des signes ou symptômes du SRIS ou du syndrome de fuite capillaire (p. ex., hypotension, tachycardie, tachypnée et œdème pulmonaire).
- L'administration intraveineuse de liquides alcalinisés, d'allopurinol et/ou d'autres agents réducteurs de l'acide urique peut être envisagée avant l'administration de clofarabine afin de prévenir le syndrome de lyse tumorale. Suivre les directives de l'établissement en ce qui a trait à la posologie et au calendrier d'administration de ces agents.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Calendrier posologique et administration

- La dose pédiatrique (de 1 à 21 ans) de 52 mg/m² de surface corporelle est administrée en perfusion intraveineuse sur une période de deux heures chaque jour pendant cinq jours consécutifs.
 - Il faut envisager des temps de perfusion plus longs chez les enfants de < 20 kg (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**, Pharmacocinétique).
- Le cycle de traitement comprend un schéma de cinq jours de CLOLAR suivi d'une période de récupération de deux à six semaines (médiane quatre semaines) à partir du premier jour du cycle précédent.
- Les cycles sont répétés après la période de récupération ou le retour du fonctionnement tel qu'il était au départ. Dans les études cliniques sur les leucémies aiguës pédiatriques, la durée médiane d'un cycle était de 28 jours (de 12 à 55 jours) (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)).
- La majorité des patients qui répondent à CLOLAR obtiennent une réponse après un ou deux cycles de traitement (voir [14 ESSAIS CLINIQUES](#)). Par conséquent, les médecins traitants

doivent soupeser les avantages et risques potentiels associés à la poursuite du traitement chez les patients qui ne manifestent aucune amélioration hématologique ou clinique après deux cycles de traitement.

- On conseille une surveillance étroite du bilan liquidien et des fonctions rénale et hépatique durant les cinq jours d'administration de CLOLAR (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). CLOLAR ne doit pas être administré chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique grave ou d'une insuffisance rénale grave (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).
- On conseille une surveillance étroite des patients qui prennent des médicaments connus pour affecter la tension artérielle ou la fonction cardiaque durant l'administration de CLOLAR.

Modifications des doses et reprise du traitement

- Toxicité hématologique
 - Ne pas administrer les cycles subséquents avant 14 jours suivant le jour du début du cycle précédent, dans la mesure où la NAN du patient se situe à $\geq 0,75 \times 10^9/L$.
 - Si un patient manifeste une neutropénie de grade 4 ($NAN < 0,5 \times 10^9/L$) pendant ≥ 4 semaines, réduire la dose de 25 % pour le cycle suivant.
- Toxicité non hématologique
 - Suspendre l'administration de CLOLAR si un patient développe une infection cliniquement significative jusqu'à ce que l'infection rentre cliniquement dans l'ordre, puis redébuter à la dose complète.
 - Suspendre l'administration de CLOLAR en présence d'une toxicité ni infectieuse ni hématologique de grade 3 (à l'exclusion des nausées/vomissements contrôlés au moyen d'antiémétiques). Reprendre l'administration de CLOLAR en réduisant la dose de 25 % après résolution ou retour aux valeurs de départ.
 - Cesser l'administration de CLOLAR si une élévation d'un grade ≥ 3 des taux d'enzymes hépatiques se produit.
 - Cesser l'administration de CLOLAR si une toxicité non infectieuse et non hématologique de grade 4 se produit.
 - Suspendre l'administration de CLOLAR si un patient montre des signes ou symptômes précoces de SRIS ou de fuite capillaire (p. ex., hypotension, tachycardie, tachypnée et œdème pulmonaire) et appliquer les mesures d'appoint appropriées. Reprendre CLOLAR lorsque le patient est stable, généralement au moyen d'une dose réduite de 25 %.
 - Il faut cesser CLOLAR si le patient présente de l'hypotension, peu importe la raison, durant les cinq jours d'administration du produit. Si l'hypotension est transitoire et rentre dans l'ordre sans intervention pharmacologique, on peut reprendre le traitement par CLOLAR, généralement en réduisant la dose de 25 %.
 - Suspendre l'administration de CLOLAR si une augmentation substantielle de la créatinine est notée. Reprendre CLOLAR lorsque le patient est stable ou que le fonctionnement est revenu à ce qu'il était au départ, en envisageant une réduction de dose de 25 %. Si l'on prévoit une hyperuricémie (lyse tumorale), administrer de l'allopurinol ou d'autres médicaments réducteurs de l'acide urique à titre prophylactique. Suivre les directives de l'établissement en ce qui a trait à la posologie et au calendrier d'administration de ces agents.
 - Utilisation chez des patients présentant une dysfonction hépatique et rénale : CLOLAR n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints de dysfonction rénale ou hépatique. Son utilisation chez de tels patients ne doit se faire qu'avec la plus grande prudence.
- Insuffisance rénale
 - Réduire la dose de 50 % chez les patients dont la clairance de la créatinine (ClCr) se situe entre 30 et 60 mL/min. Les données sont insuffisantes pour recommander une

dose de CLOLAR chez les patients dont la ClCr est inférieure à 30 mL/min (voir 7 **Error! Reference source not found.**).

4.4 Administration

CLOLAR doit être filtré au moyen d'une seringue munie d'un filtre stérile de 0,2 µm, puis dilué avec du dextrose à 5 % pour injection, USP ou du chlorure de sodium à 0,9 % pour injection, USP, avant la perfusion intraveineuse (IV) pour obtenir une concentration finale de 0,15 mg/mL et de 0,4 mg/mL. Utiliser la préparation diluée immédiatement.

N'administrer aucun autre médicament au moyen de la même ligne intraveineuse.

Comme avec tout autre médicament parentéral, avant l'administration, il faut procéder à l'inspection visuelle de l'injection de CLOLAR et de la perfusion IV diluée pour en vérifier la limpidité. Ne pas administrer la solution si sa couleur est anormale ou si elle est brouillée, si elle contient des précipités ou des particules ou s'il y a une fuite. Jeter toute portion inutilisée.

5 SURDOSAGE

Aucun cas connu de surdose de CLOLAR (clofarabine) n'a été signalé. La dose quotidienne la plus forte administrée chez un être humain à ce jour (en mg/m²) a été de 70 mg/m²/jour x 5 jours (deux patients atteints de LAL). Chez ces deux patients, les signes de toxicité ont entre autres été une hyperbilirubinémie de grade 4, des vomissements de grade 2 et 3 et un érythème maculopapulaire de grade 3.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Injection/1 mg/mL	Solution saline non tamponnée normale (eau pour injection USP et chlorure de sodium USP)

Description

CLOLAR (clofarabine) pour injection (1 mg/mL) est présenté en flacons unidoses de 20 mL. Le flacon de 20 mL renferme 20 mg de clofarabine préparée dans 20 mL de solution physiologique non tamponnée (composée d'eau pour injection, USP, de chlorure de sodium, USP).

Offert en cartons individuels et en cartons de quatre flacons. Les différentes tailles des flacons ne sont peut-être pas toutes commercialisées.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

CLOLAR doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié qui connaît bien l'utilisation des traitements antinéoplasiques.

Déshydratation/hypotension

Comme avec tout autre agent chimiothérapeutique, les patients qui reçoivent CLOLAR peuvent présenter des vomissements et de la diarrhée. Il faut donc leur prodiguer des conseils relatifs aux mesures appropriées pour éviter la déshydratation. Il faut aviser les patients de consulter un médecin s'ils manifestent des symptômes tels étourdissements, vertiges ou évanouissements ou si leur débit urinaire diminue. Il faut cesser CLOLAR si le patient présente de l'hypotension, peu importe la raison, durant les cinq jours d'administration du produit. Si l'hypotension est transitoire et rentre dans l'ordre sans intervention pharmacologique, on peut reprendre le traitement par CLOLAR à une dose moindre (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et syndrome de fuite capillaire

Évaluer et surveiller les patients traités par CLOLAR pour déceler tous signes et symptômes de libération de cytokines (p. ex., tachypnée, tachycardie, hypotension, œdème pulmonaire) susceptibles de progresser vers un syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS), un syndrome de fuite capillaire et la défaillance pluriviscérale. Cesser CLOLAR immédiatement si des signes ou symptômes cliniquement significatifs de SRIS ou de syndrome de fuite capillaire se manifestent, car les deux peuvent être fatals, et envisager le recours à des corticostéroïdes, à des diurétiques et à l'albumine. Reprendre la perfusion de CLOLAR lorsque le patient est stable (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). L'utilisation prophylactique de corticostéroïdes serait bénéfique pour prévenir les signes et symptômes de libération de cytokines (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

Cancérogénèse et mutagenèse

Aucune étude de cancérogénicité n'a été réalisée. La clofarabine s'est révélée dotée d'un effet clastogène sur les cellules mammaliennes lors de tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* et lors du test du micronoyau *in vivo* chez le rat. La clofarabine n'a pas exercé d'effet mutagène sur les bactéries (test de Ames) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Endocrinien/métabolisme

Hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale)

L'administration de CLOLAR peut entraîner une destruction rapide des cellules leucémiques périphériques qui pourrait conduire à un syndrome de lyse tumorale. Évaluer et surveiller les patients traités pour déceler tous signes et symptômes de syndrome de lyse tumorale. Prévoir des perfusions intraveineuses de liquides pendant les cinq jours d'administration de CLOLAR afin d'atténuer les effets de la lyse tumorale et autres réactions indésirables. Envisager l'instauration de mesures de prévention du syndrome de lyse tumorale (p. ex., administration intraveineuse de liquides alcalinisés, d'allopurinol et/ou d'autres agents réducteurs de l'acide urique) avant d'administrer la clofarabine. Suivre les directives de l'établissement en ce qui a trait à la posologie et au calendrier d'administration de ces agents.

Gastro-intestinal

Des cas d'entérocolite, y compris de colite neutropénique, de typhlite et de colite à C. difficile, ont été signalés au cours du traitement par clofarabine. Ceux-ci ont été plus fréquents au cours des 30 jours suivant le traitement et dans le contexte d'une chimiothérapie d'association. Une entérocolite peut conduire à des complications prenant la forme d'une nécrose, d'une perforation, d'une hémorragie ou d'une sepsie et peut être mortelle (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source**

not found.) Les patients doivent être surveillés pour déceler tout signe et symptôme d'une entérocologie.

Hématologique

Il faut obtenir des formules sanguines complètes et des numérations plaquettaires à intervalles réguliers pendant le traitement par CLOLAR. Il faut prévoir une certaine myélosuppression. Chez des patients traités par CLOLAR, on a observé de graves cas de myélosuppression, incluant neutropénie, anémie et thrombocytopenie. Au début du traitement, la plupart des patients des études cliniques présentaient des symptômes hématologiques attribuables à leur leucémie.

Ces patients sont exposés à un risque de neutropénie prolongée lorsqu'ils sont traités par CLOLAR. Pour tous les cycles subséquents, on recommande d'attendre la remontée de la numération absolue des neutrophiles (NAN) à $> 0,5 \times 10^9/L$ avant de reprendre le traitement. Lors des études cliniques, aucune réduction de dose n'a été autorisée dans les cas de toxicité hématologique, y compris la thrombocytopenie, à l'exception de la neutropénie ($\leq 0,5 \times 10^9/L$) d'une durée de plus de 28 jours (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). Il faut soumettre les patients qui présentent une neutropénie prolongée (NAN $\leq 0,5 \times 10^9/L$ pendant > 28 jours) à un examen de la moelle osseuse afin d'exclure une progression de la maladie.

Des cas d'hémorragie (y compris d'hémorragie cérébrale, gastro-intestinale et pulmonaire) ont été signalés et peuvent être mortels. La majorité des cas ont été associés à une thrombocytopenie (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

Hépatique/biliaire/pancréatique

CLOLAR n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (bilirubine sérique $> 1,5 \times$ LSN plus ALT et AST $> 5 \times$ LSN). Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique de légère à modérée, il faut utiliser CLOLAR avec la plus grande prudence. Éviter l'utilisation concomitante de médicaments connus pour induire l'hépatotoxicité (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found., Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

Les patients qui ont déjà reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) seraient exposés à un risque plus élevé d'hépatotoxicité évoquant une maladie veino-occlusive (MVO) après un traitement par clofarabine en association (avec l'étoposide et le cyclophosphamide). On a signalé de graves complications hépatotoxiques lors d'une étude de phase I/II en cours sur un traitement d'association avec clofarabine chez des patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë récidivante ou réfractaire.

Une hépatotoxicité grave et fatale s'est produite avec l'utilisation de CLOLAR. Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique, y compris des cas fatals, ont été signalés avec le traitement par CLOLAR. Il faut surveiller la fonction hépatique ainsi que l'apparition de signes et de symptômes d'hépatite et d'insuffisance hépatique chez les patients. Il faut interrompre immédiatement le traitement par CLOLAR en cas d'élévation substantielle du taux d'enzymes hépatiques (\geq grade 3) et/ou du taux de bilirubine.

Immunitaire

L'utilisation de CLOLAR peut accroître le risque d'infection, y compris de sepsie sévère, par suite de la myélosuppression. Comme ces patients souffrent déjà d'une immunosuppression préexistante due à leur maladie et que le traitement par CLOLAR peut entraîner une neutropénie prolongée, ils se trouvent exposés à un risque accru d'infections opportunistes graves.

Surveillance et tests de laboratoire

Il faut surveiller étroitement les paramètres suivants chez les patients traités au moyen de CLOLAR :

- Formule sanguine complète et numération plaquettaire aux Jours 1, 3 et 5 de chaque cycle. Répéter une à deux fois par semaine, selon l'indication clinique (plus souvent chez les patients qui présentent une cytopénie) par la suite.
- Aspiration et/ou biopsie de la moelle osseuse : avant chaque cycle. Si la moelle osseuse n'a pas récupéré et qu'il n'y a aucun signe de leucémie, il faut refaire une aspiration et/ou une biopsie de la moelle osseuse dans les 14 jours.
- Fonction rénale et hépatique : tous les jours pendant les cinq jours d'administration de CLOLAR et à intervalles réguliers tout au long du cycle de traitement.
- Respiration, tension artérielle, bilan liquidien et poids, au moins une fois par jour pendant les cinq jours d'administration de CLOLAR et à intervalles réguliers tout au long du cycle de traitement.
- Acide urique, potassium, phosphate, signes et symptômes de SLT, de SRIS/syndrome de fuite capillaire (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).
- Électrolytes sériques (y compris le sodium).

Une surveillance étroite des patients qui prennent des médicaments connus pour affecter la tension artérielle ou la fonction cardiaque s'impose durant l'administration de CLOLAR (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

Rénal

CLOLAR n'a pas fait l'objet d'études chez des patients atteints d'insuffisance rénale (créatinine sérique $\geq 2 \times$ LSN) et il est principalement excrété par le rein. C'est pourquoi CLOLAR doit être utilisé avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance rénale de légère à modérée. Éviter les médicaments avérés néphrotoxiques durant les cinq jours d'administration de CLOLAR (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found., Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). CLOLAR ne doit pas être administré chez les patients avec une insuffisance rénale grave (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.; Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.,** Pharmacocinétique – Élimination).

Des cas d'insuffisance rénale/d'insuffisance rénale aiguë ont été observés à la suite d'infections, d'une sepsie et du syndrome de lyse tumorale; certains cas ont eu une issue fatale (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). Surveiller les patients pour détecter toute toxicité rénale et interrompre le traitement par CLOLAR au besoin.

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

On n'a procédé à aucune étude de fertilité avec la clofarabine chez les animaux. Les effets dégénératifs sur les organes reproducteurs lors des études de toxicité générale donnent à penser qu'elle pourrait exercer un effet sur la fertilité chez les mâles et les femelles (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement). L'effet du traitement par CLOLAR sur la fertilité humaine est inconnu.

- **Contraception masculine**

Les patients ayant des partenaires de sexe féminin aptes à procréer doivent être avisés qu'ils doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par CLOLAR et pendant au moins 3 mois après avoir reçu la dernière dose.

Les patients traités par CLOLAR ne doivent pas concevoir un enfant au cours du traitement ni durant les 3 mois qui suivent l'arrêt de ce dernier et doivent obtenir des conseils sur la conservation du sperme avant d'entreprendre le traitement par CLOLAR.

Peau

On a signalé des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'épidermolyse bulleuse toxique (ÉBT), y compris des cas mortels (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**). La prise de CLOLAR doit être interrompue en cas d'éruption exfoliative ou bulleuse, ou encore si un SSJ ou une ÉBT est suspecté.

7.1 Populations particulières

Adultes (> 21 et < 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les adultes. Une étude a été réalisée chez des patients adultes atteints de cancers hématologiques très réfractaires et/ou récidivants. La dose de CLOLAR utilisée durant la phase II a été fixée à 40 mg/m²/jour, administrée en perfusions IV quotidiennes d'une durée de 1 à 2 heures x 5 jours, tous les 28 jours.

7.1.1 Femmes enceintes

CLOLAR peut causer du tort à l'embryon ou au fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte.

La clofarabine s'est révélée tératogène chez le rat et le lapin à des doses beaucoup moindres que la dose recommandée chez l'être humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), Toxicologie pour la reproduction et le développement).

On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée sur des femmes enceintes ayant utilisé la clofarabine. Si ce médicament est utilisé durant la grossesse ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, elle doit être mise au courant du risque potentiel auquel le fœtus est exposé.

En raison du risque de génotoxicité associé à la clofarabine, les femmes aptes à procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement par la clofarabine et pendant les 6 mois suivant la fin du traitement.

- **Contraception masculine**

Les hommes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et être avisés de ne pas concevoir un enfant durant le traitement par la clofarabine et pendant les 3 mois qui suivent la fin du traitement.

7.1.2 Allaitement

On ignore si la clofarabine ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. L'excrétion de la clofarabine dans le lait n'a pas fait l'objet d'études chez l'animal. À cause du risque d'effets indésirables graves pour les nourrissons allaités, les femmes traitées par clofarabine ne doivent pas allaiter. Il faut aviser les patientes de cesser l'allaitement durant leur traitement par CLOLAR et pendant au moins les 2 semaines suivant l'administration de la dernière dose.

7.1.3 Enfants

Pédiatrie (1 à 21 ans) : L'innocuité et l'efficacité ont été établies chez les patients pédiatriques âgés de 1 à 21 ans souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique récidivante ou réfractaire.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : L'innocuité et l'efficacité de CLOLAR n'ont pas été établies chez les patients gériatriques de 65 ans et plus.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les toxicités les plus courantes durant l'exposition à CLOLAR ont été des effets indésirables touchant l'appareil digestif (y compris vomissements, nausées et diarrhée), des effets indésirables hématologiques (y compris anémie, leucopénie, thrombocytopenie, neutropénie et neutropénie fébrile) et l'infection. Il faut noter qu'un nombre important d'effets indésirables était déjà présent chez plusieurs patients au départ. On observe d'autres catégories importantes d'effets indésirables associés à CLOLAR qui touchent le système hépatobiliaire, l'appareil rénal et l'appareil digestif. De plus, on a signalé des cas de syndrome de lyse tumorale, de syndrome de fuite capillaire ou de SRIS.

Les effets indésirables graves suivants ont été observés avec CLOLAR (voir aussi **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**) :

- Entérocolite
- Grave suppression de la moelle osseuse
- Hémorragie
- Hépatotoxicité
- Hyperuricémie (syndrome de lyse tumorale)
- Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS) et syndrome de fuite capillaire
- Infection, y compris une sepsie grave
- Syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et épidermolyse bulleuse toxique (ÉBT)

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Études ouvertes comprenant un seul groupe : Étude de phase I ID99-383 (LAL/LAM), et de phase II CLO212 (LAL) et CLO222 (LAM)

Les données présentées ci-dessous font référence à l'exposition à CLOLAR chez 115 patients pédiatriques souffrant de LAL (70) ou de LAM (45) récidivantes ou réfractaires.

Cent quinze (115) des patients pédiatriques traités lors des études cliniques ont reçu au moins une perfusion de CLOLAR à raison de 52 mg/m². Les données relatives à ces patients ont été combinées dans une base de données intégrée. Les patients de la base de données intégrée ont participé aux trois études cliniques présentées (CLO-212, n = 61 LAL, CLO-222, n = 41 LAM et ID99-383 n = 13). Le cycle

thérapeutique reposait sur cinq jours d'administration de CLOLAR à raison de 52 mg/m²/jour, suivis de périodes de récupération d'environ deux à six semaines suivant le jour où avait débuté le cycle précédent (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**).

Le nombre médian de cycles a été de deux. La quantité cumulative médiane de CLOLAR administrée aux patients pédiatriques durant tous les cycles a été de 540 mg.

Les effets indésirables les plus courants de CLOLAR ont été : nausées, vomissements, diarrhée, neutropénie fébrile, céphalées, érythème, prurit, pyrexie, fatigue, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, anxiété, bouffées vasomotrices et inflammation des muqueuses. Parmi les 29 décès survenus en cours des études dans les 30 jours suivant la dernière dose de CLOLAR, 19 ont été liés à la maladie, sept ont été jugés multifactoriels (liés à la maladie et à CLOLAR) et trois ont été jugés en lien possible avec CLOLAR par l'investigateur.

Le Tableau 1 énumère la liste des effets indésirables par Système-Organe-Classe, y compris les réactions graves ou à potentiel fatal (NCI CTC grade 3 ou 4), signalés chez ≥ 5 % des 115 patients du groupe ayant reçu la dose de 52 mg/m²/jour (analyse regroupée des patients pédiatriques atteints de LAL et de LAM). Des renseignements plus détaillés et un suivi de certains événements sont présentés ci-dessous.

Le Tableau 2 donne l'incidence des anomalies aux résultats d'analyses de laboratoire liées au traitement après l'administration de CLOLAR à raison de 52 mg/m² chez les patients pédiatriques atteints de LAL et de LAM (n = 115).

Tableau 2 : Effets indésirables les plus couramment signalés (≥ 5 % globalement) par Système-Organes-Classe, indépendamment du lien de causalité (n = 115; analyse regroupée)

Système-Organes-Classe ¹	Termes préférés ¹	LAL/LAM (n = 115)		Pires grades des NCI CTC ¹					
		n	%	3		4		5	
				n	%	n	%	n	%
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Neutropénie fébrile	63	54,8	59	51,3	3	2,6	.	.
	Neutropénie	11	9,6	3	2,6	8	7,0	.	.
Troubles cardiaques	Épanchement péricardique	9	7,8	.	.	1	0,9	.	.
	Tachycardie	40	34,8	6	5,2
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	40	34,8	8	7,0
	Douleur abdominale haute	9	7,8	1	0,9
	Diarrhée	64	55,7	14	12,2
	Saignement des gencives	16	13,9	7	6,1	1	0,9	.	.
	Hémorragie buccale	6	5,2	2	1,7
	Nausées	84	73,0	16	13,9	1	0,9	.	.
	Pétéchies à la muqueuse buccale	6	5,2	4	3,5
	Proctalgie	9	7,8	2	1,7
	Stomatite	8	7,0	1	0,9
	Vomissements	90	78,3	9	7,8	1	0,9	.	.
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	Asthénie	12	10,4	1	0,9	1	0,9	.	.
	Frissons	39	33,9	3	2,6
	Fatigue	39	33,9	3	2,6	2	1,7	.	.
	Irritabilité	11	9,6	1	0,9
	Inflammation des muqueuses	18	15,7	2	1,7
	Œdème	14	12,2	2	1,7
	Douleur	17	14,8	7	6,1	1	0,9	.	.
	Pyrexie	45	39,1	16	13,9
Troubles hépatobiliaires	Ictère	9	7,8	2	1,7
Infections et infestations	Bactériémie	10	8,7	10	8,7
	Candidose	8	7,0	1	0,9
	Infection liée au cathéter	14	12,2	13	11,3
	Cellulite	9	7,8	7	6,1
	Colite à <i>Clostridium</i>	8	7,0	6	5,2
	Herpès simplex	11	9,6	6	5,2
	Zona	8	7,0	6	5,2
	Candidose orale	13	11,3	2	1,7
	Pneumonie	11	9,6	6	5,2	1	0,9	1	0,9

¹Les patients présentant plus d'un des termes préférés à l'intérieur d'un système ne sont comptabilisés qu'une fois dans les totaux. Les patients présentant plus d'une occurrence du même terme préféré sont comptabilisés une seule fois pour ce terme et selon le grade le plus élevé.

Système-Organe-Classe ¹	Termes préférés ¹	LAL/LAM (n = 115)		Pires grades des NCI CTC ¹					
		n	%	3		4		5	
				n	%	n	%	n	%
Infections et infestations (suite)	Sepsie	11	9,6	5	4,4	2	1,7	4	3,5
	Choc septique	8	7,0	1	0,9	2	1,7	5	4,4
	Bactériémie staphylococcique	7	6,1	5	4,4	1	0,9	.	.
	Sepsis staphylococcique	6	5,2	5	4,4	1	0,9	.	.
	Infection des voies respiratoires supérieures	6	5,2	1	0,9
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	34	29,6	6	5,2	8	7,0	.	.
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	10	8,7	3	2,6
	Dorsalgie	12	10,4	3	2,6
	Douleur osseuse	11	9,6	3	2,6
	Myalgie	16	13,9
	Douleur des extrémités	34	29,6	6	5,2
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	Syndrome de lyse tumorale	7	6,1	7	6,1
Troubles du système nerveux	Céphalées	49	42,6	6	5,2
	Léthargie	12	10,4	1	0,9
	Somnolence	11	9,6	1	0,9
Troubles psychiatriques	Agitation	6	5,2	1	0,9
	Anxiété	24	20,9	2	1,7
Troubles rénaux et urinaires	Hématurie	15	13,0	2	1,7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	15	13,0	6	5,2	2	1,7	.	.
	Épistaxis	31	27,0	15	13,0
	Épanchement pleural	14	12,2	4	3,5	2	1,7	.	.
	Détresse respiratoire	12	10,4	5	4,4	4	3,5	1	0,9
	Tachypnée	10	8,7	4	3,5	1	0,9	.	.
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème	13	11,3
	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo- plantaire	18	15,7	8	7,0
	Pétéchies	30	26,1	7	6,1
	Prurit	49	42,6	1	0,9
	Érythème	44	38,3	8	7,0
	Érythème prurigineux	9	7,8
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices	22	19,1
	Hypertension	15	13,0	6	5,2
	Hypotension	33	28,7	13	11,3	9	7,8	.	.

¹Les patients présentant plus d'un des termes préférés à l'intérieur d'un système ne sont comptabilisés qu'une fois dans les totaux. Les patients présentant plus d'une occurrence du même terme préféré sont comptabilisés une seule fois pour ce terme et selon le grade le plus élevé.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables moins courants suivants ont été signalés chez 1 à 4 % des 115 patients pédiatriques atteints de LAL ou de LAM :

Troubles gastro-intestinaux : Typhlite

Troubles généraux : SRIS

Troubles hépatobiliaires : Hyperbilirubinémie, ictère, MVO

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité

Infections et infestations : Infection bactérienne, bactériémie entérococcique, bactériémie à *Escherichia*, sepsie à *Escherichia*, infection fongique, sepsie fongique, gastro-entérite à adénovirus, infection, grippe, infection à *H. parainfluenzæ*, pneumonie fongique, pneumonie primaire atypique, infection par le virus syncytial respiratoire, sinusite, infection staphylococcique

Analyses de laboratoire : Augmentation de la créatinine sanguine

Troubles psychiatriques : Changement de l'état de santé mentale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Œdème pulmonaire

Troubles vasculaires : Syndrome de fuite capillaire

De rares cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'épidermolyse bulleuse toxique (ÉBT) ont été signalés chez les patients qui recevaient ou avaient récemment reçu d'autres médicaments (p. ex., allopurinol ou antibiotiques) connus pour causer ces syndromes.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Tableau 3 : Incidence des anomalies aux analyses de laboratoire liées au traitement après l'administration de CLOLAR

Paramètre	Tout grade	Grade 3 ou plus
Hématologie		
Anémie (n = 114)	95 (83,3 %)	86 (75,4 %)
Leucopénie (n = 114)	100 (87,7 %)	100 (87,7 %)
Lymphopénie (n = 113)	93 (82,3 %)	93 (82,3 %)
Neutropénie (n = 113)	72 (63,7 %)	72 (63,7 %)
Thrombocytopénie (n = 114)	92 (80,7 %)	91 (79,8 %)
Créatinine élevée (n = 115)	57 (49,5 %)	9 (7,8 %)
SGOT élevé (n = 100)	74 (74,0 %)	36 (36,0 %)
SGPT élevé (n = 113)	91 (80,5 %)	49 (43,4 %)
Bilirubine totale élevée (n = 114)	51 (44,7 %)	15 (13,2 %)

Étude de phase II ouverte comprenant un seul groupe, BIOV-111

Dans une autre étude sur la LAL pédiatrique intitulée « *A phase II, open-label study of clofarabine in pediatric patients with refractory/relapsed acute lymphoblastic leukemia* » (étude de phase II ouverte sur la clofarabine chez des patients pédiatriques souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire ou récidivante), l'étude BIOV-111, 71 patients ont reçu CLOLAR. Parmi ces patients, 65 ont reçu au moins un cycle complet de CLOLAR et 32 ont reçu au moins deux cycles complets, à la dose recommandée de 52 mg/m² par jour × 5 jours. Peu de patients (6, 4, 1) ont commencé respectivement un troisième, quatrième et sixième cycles.

Dans cette étude, 43 patients sur 71 (61 %) ont présenté des réactions graves ou à potentiel fatal (NCI CTC grade 3 ou 4) en lien avec CLOLAR. La réaction indésirable la plus courante a été la neutropénie fébrile (43,7 %).

Les réactions indésirables les plus fréquentes (incidence > 50 %) ont été : vomissements chez 52 patients (73,2 %), céphalées chez 40 patients (56,3 %), pyrexie chez 38 patients (53,5 %) et nausées et neutropénie fébrile, chacune chez 37 patients (52,1 %). Soixante-deux patients sur 71 (87,3 %) sont décédés au cours de l'étude; 42 de ces décès sont survenus > 30 jours après la dernière dose de CLOLAR. Sept décès (9,9 %) ont été jugés liés à CLOLAR au cours de cette étude.

Le [Tableau 4](#) dresse la liste des effets indésirables par Système-Organe-Classe, y compris des réactions graves ou à potentiel fatal (NCI CTC grade 3 ou 4), signalés chez ≥ 5 % des 71 patients.

Tableau 4 : Effets indésirables les plus couramment signalés (≥ 5 % globalement) par Système-Organe-Classe, indépendamment du lien de causalité (n = 71)* lors de l'étude BIOV-111

Système-Organe-Classe ¹	Termes préférés ¹	LAL/LAM (n = 71)		Pires grades des NCI CTC ¹					
		n	%	3		4		5	
				n	%	n	%	n	%
Troubles des systèmes sanguin et lymphatique	Anémie	5	7,0	3	4,2	1	1,4	.	.
	Neutropénie fébrile	37	52,1	31	43,7	5	7,0	.	.
	Neutropénie	7	9,9	3	4,2	4	5,6	.	.
	Thrombocytopénie	6	8,5	.	.	6	8,5	.	.
Troubles cardiaques	Tachycardie	5	7,0	1	1,4
Troubles de l'oreille et du labyrinthe	Otalgie	4	5,6
Troubles gastro-intestinaux	Douleur abdominale	26	36,6	6	8,5
	Constipation	10	14,1
	Diarrhée	27	38,0	5	7,0	1	1,4	.	.
	Nausées	37	52,1	5	7,0
	Vomissements	52	73,2	3	4,2

Système-Organe-Classe ¹	Termes préférés ¹	LAL/LAM (n = 71)		Pires grades des NCI CTC ¹					
				3		4		5	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Troubles généraux et problèmes au point d'administration	Asthénie	6	8,5	2	2,8
	Frissons	5	7,0
	Fatigue	11	15,5
	Inflammation des muqueuses	13	18,3	4	5,6
	Douleur	7	9,9	4	5,6
	Pyrexie	38	53,5	9	12,7	1	1,4	.	.
Troubles du système immunitaire	Hypersensibilité	7	9,9	4	5,6
Infections et infestations	Aspergillose bronchopulmonaire	4	5,6	2	2,8	1	1,4	1	1,4
	Zona	5	7,0	1	1,4
	Sepsie	7	9,9	3	4,2	2	2,8	1	1,4
Analyses de laboratoire	Augmentation de l'alanine aminotransférase	5	7,0	4	5,6
	Augmentation de l'aspartate aminotransférase	4	5,6	1	1,4	1	1,4	.	.
	Baisse de la numération plaquettaire	5	7,0	.	.	4	5,6	.	.
	Baisse du poids	6	8,5
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie	11	15,5	3	4,2
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs	Arthralgie	6	8,5	4	5,6
	Dorsalgie	8	11,3	1	1,4
	Douleur osseuse	12	16,9	6	8,5
	Douleur musculosquelettique	5	7,0	2	2,8
	Douleur des extrémités	18	25,4	3	4,2
Néoplasies bénignes, malignes et non spécifiées (incluant kystes et polypes)	Progression de la néoplasie maligne	13	18,3	13	18,3
Troubles du système nerveux	Convulsions	6	8,5	2	2,8
	Céphalées	30	42,3	7	9,9
Troubles psychiatriques	Anxiété	7	9,9	3	4,2
	Dépression	6	8,5	2	2,8
	Altération de l'humeur	7	9,9	1	1,4
Troubles respiratoires,	Toux	13	18,3

Système-Organe-Classe ¹	Termes préférés ¹	LAL/LAM (n = 71)		Pires grades des NCI CTC ¹					
				3		4		5	
		n	%	n	%	n	%	n	%
thoraciques et médiastinaux	Dyspnée	4	5,6	1	1,4
	Épistaxis	10	14,1	3	4,2
	Douleur pharyngolaryngée	5	7,0

Système-Organe-Classe ¹	Termes préférés ¹	LAL/LAM (n = 71)		Pires grades des NCI CTC ¹					
				3		4		5	
		n	%	n	%	n	%	n	%
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Érythème	4	5,6
	Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire	5	7,0	4	5,6
	Pétéchies	4	5,6
	Prurit	20	28,2	1	1,4
	Érythème	27	38,0	4	5,6
Troubles vasculaires	Bouffées vasomotrices	5	7,0
	Hypertension	8	11,3	2	2,8
	Hypotension	10	14,1	2	2,8

¹Les patients présentant plus d'un des termes préférés à l'intérieur d'un système ne sont comptabilisés qu'une fois dans les totaux. Les patients présentant plus d'une occurrence du même terme préféré sont comptabilisés une seule fois pour ce terme et selon le grade le plus élevé.

Les sections suivantes fournissent une information plus détaillée sur l'incidence des effets indésirables et/ou des anomalies aux analyses de laboratoire les plus souvent observées dans toutes les études cliniques pédiatriques mentionnées précédemment :

Toxicité hématologique

Dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), les effets indésirables hématologiques le plus souvent signalés chez les patients pédiatriques ont été : neutropénie fébrile (55 %) et neutropénie (10 %). Un (1) cas de myélosuppression de grade 4 et un (1) cas de thrombocytopénie de grade 4 ont été jugés en lien avec le médicament étudié.

Lors de l'étude BIOV-111, plus de 90 % des patients ont présenté une leucopénie, une lymphopénie, une neutropénie ou une thrombocytopénie de grade 3 ou 4.

Infection

Dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), au départ, 48 % des patients pédiatriques atteints de LAL et de LAM souffraient d'une infection concomitante ou plus. En tout, 83 % des patients ont présenté au moins une infection après un traitement par CLOLAR, y compris des infections fongiques, virales et bactériennes.

Les infections sont survenues chez 25,4 % des patients de l'étude BIOV-111.

Réaction hépatique

Le foie est un organe cible potentiel de CLOLAR et dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), 25 % des patients ont manifesté au moins une réaction indésirable liée à des troubles hépatobiliaires. Une élévation de grade 3 ou 4 des taux d'aspartate aminotransférase (AST) est survenue chez 36 % des patients et une élévation de grade 3 ou 4 des taux d'alanine aminotransférase (ALT) est survenue chez 43 % des patients. Une élévation de grade 3 ou 4 de la bilirubine est survenue chez 13 % des patients, deux rapports faisant mention d'une hyperbilirubinémie de grade 4 (2 %), dont l'un a justifié l'arrêt du traitement et un patient a présenté une défaillance pluriviscérale et est décédé. Un cas (1 %) de maladie veino-occlusive (MVO) a été jugé en lien avec le médicament de l'étude.

Chez les patients pour lesquels on disposait de données de suivi, les élévations de l'AST et de l'ALT ont été transitoires et d'une durée \leq 15 jours en général. La majorité des élévations de l'AST et de l'ALT se sont produites dans les 10 jours suivant l'administration de CLOLAR et sont revenues à un grade \leq 2 dans les 15 jours, tandis que la majorité des élévations de la bilirubine sont revenues à un grade \leq 2 à l'intérieur de 10 jours. Huit patients ont présenté des élévations de grade 3 ou 4 de leur bilirubine sérique à la dernière étape de mesure; ces patients sont décédés des suites de sepsie et/ou de défaillance pluriviscérale.

Dans l'étude BIOV-111, l'élévation de l'ALT (60,9 %) a été l'anomalie biochimique la plus souvent signalée, tandis que les autres anomalies de la fonction hépatique (hausse de l'AST : 41,1 %, hausse de la bilirubine totale : 7,6 %) sont également survenues à des fréquences moindres.

Réactions rénales

Dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), chez 53 % des patients en tout (61/115), la créatinine a commencé à augmenter ou l'augmentation s'est accentuée. Des élévations de grade 3 ou 4 de la créatinine sont survenues chez 8 % des patients. Les médicaments néphrotoxiques, la lyse tumorale et la lyse tumorale accompagnée d'hyperuricémie pourraient contribuer à la toxicité rénale. On a observé des cas d'hématurie chez 13 % des patients globalement. Cette réaction est probablement le reflet d'une thrombocytopenie préexistante chez ces patients.

Lors de l'étude BIOV-111, une augmentation de la créatinine est survenue chez 8,9 % des patients. L'insuffisance rénale et la dysfonction rénale ont toutes les deux été signalées chez deux patients (2,8 %) et considérées en lien avec CLOLAR chez un des deux patients dans chaque cas (1,4 %).

Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)/syndrome de fuite capillaire

Dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), d'autres problèmes de santé concomitants, dont la sepsie, la progression de la maladie et/ou des traitements antérieurs, peuvent aussi avoir contribué à l'incidence du syndrome de fuite capillaire.

On n'a dénombré aucun cas de SRIS ou de syndrome capillaire lors de l'étude BIOV-111.

Troubles gastro-intestinaux

Dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), les troubles gastro-intestinaux ont été les plus fréquents, puisque dans l'ensemble, 97 % des patients ont manifesté au moins une réaction indésirable affectant ce système. Les vomissements (78 %) ont été la réaction indésirable la plus fréquente, suivis des nausées (73 %), de la diarrhée (56 %) et de la douleur abdominale (35 %), de la constipation (17 %) et des saignements gingivaux (14 %).

Lors de l'étude BIOV-111, 78,9 % des patients ont éprouvé des problèmes de nature digestive. Chez ces patients, les vomissements, les nausées, la diarrhée, les douleurs abdominales et l'anorexie sont survenus à des taux de 66,2 %, 47,9 %, 26,8 %, 21,1 % et 41,1 %, respectivement.

Troubles cardiovasculaires

Dans la population regroupée des études d'innocuité (n = 115), le trouble cardiaque le plus souvent signalé a été la tachycardie (35 %), qui était toutefois déjà présente chez 35 % des patients au moment de leur admission à l'étude. La plupart des effets indésirables cardiaques ont été signalés au cours des deux premiers cycles de traitement par CLOLAR. L'épanchement péricardique a été observé chez ces patients lors des études post-thérapeutiques (9/115 [8 %]). L'épanchement était de minime à léger dans presque tous les cas et aucun ne s'est révélé significatif sur le plan hémodynamique.

Lors de l'étude BIOV-111, sept patients sur 71 (9,9 %) ont présenté des troubles cardiaques. La terminologie préférée pour ces effets indésirables selon la classification par Système-Organe-Classe inclut tachycardie, dysfonction VG, arythmie sinusale et insuffisance cardiaque.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

La liste suivante des effets indésirables signalés après la mise en marché se fonde sur un ou plusieurs des facteurs suivants : (1) gravité de la réaction, (2) fréquence signalée de la réaction ou (3) solidité du lien causal avec CLOLAR.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : insuffisance médullaire, cytopénies (thrombocytopénie, anémie, neutropénie et lymphopénie), pancytopénie. Des événements hémorragiques ont été observés dans le contexte d'une thrombocytopénie. Des cas d'hémorragies (y compris d'hémorragies cérébrales et pulmonaires) ont été signalés et peuvent être mortels.

Cardiaque : épanchement péricardique et tachycardie

Troubles gastro-intestinaux : Des cas d'hémorragies gastro-intestinales ont été observés et peuvent être associés à une issue fatale. Des cas d'entérocolite, y compris de colite neutropénique, de typhlite et de colite à *C. difficile* ont été signalés; une entérocolite peut conduire à des complications prenant la forme d'une nécrose, d'une perforation ou d'une sepsie et peut être associée à une issue fatale.

Troubles généraux : inflammation des muqueuses, SRIS

Troubles hépatobiliaires : Anomalies de la fonction hépatique, hépatotoxicité et hyperbilirubinémie. Des réactions hépatotoxiques graves de MVO ont été signalées chez des patients qui avaient déjà subi une GCSH et qui avaient reçu des schémas de conditionnement incluant du busulfan, du melphalan et/ou des associations de cyclophosphamide et d'irradiation du corps entier. Des cas d'hépatite et d'insuffisance hépatique, y compris des cas fatals, ont été signalés (voir **Error! Reference source not found. Error! Reference source not found.**, Hépatique).

Troubles du système immunitaire : Hypersensibilité

Infections et infestations :

Systémiques :

- *Sepsie* : Sepsie neutropénique causée par des infections bactériennes (p. ex., *Streptococcus*, *Enterococcus*, *Klebsiella*) ou fongiques (p. ex., *Candida*), bactériémie (p. ex., *Streptococcus*).

Respiratoires : Infection fongique bronchopulmonaire (à *Aspergillus*), abcès pulmonaire, pneumonie bactérienne (à *Klebsiella*), infection des voies respiratoires inférieures, infection fongique des voies respiratoires

Gastro-intestinales : Amygdalite, infection fongique hépatosplénique (à *Candida*), colite à *Clostridium difficile*

Neurologiques : Abcès cérébral, infection du système nerveux central

Musculosquelettiques : Fasciite nécrosante

Cutanées : Infection de plaie bactérienne (à staphylocoques)

Non spécifiées : CMV, *Fusarium*, *Pseudomonas*, infection de la ligne centrale, cellulite vaginale, herpès simplex, zona

Troubles métaboliques et nutritionnels : Hyponatrémie.

Troubles du système nerveux : Syncope

Troubles psychiatriques : État confusionnel, agitation, changements de l'état de santé mentale.

Troubles rénaux : Des cas d'insuffisance rénale/d'insuffisance rénale aiguë ont été observés à la suite d'infections, d'une sepsie et du syndrome de lyse tumorale; certains cas ont eu une issue fatale.

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Des cas mortels de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ) et d'épidermolyse bulleuse toxique (ÉBT) ont été signalés chez les patients qui recevaient ou avaient récemment reçu de la clofarabine et d'autres médicaments (p. ex., allopurinol ou antibiotiques) connus pour causer ces syndromes. D'autres troubles exfoliatifs ont également été signalés.

Troubles vasculaires : Des cas de syndrome de fuite capillaire ont été signalés, ce syndrome peut être mortel.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Les interactions avec d'autres médicaments n'ont pas été établies. Toutefois, l'emploi concomitant de produits médicinaux qui ont été associés à une toxicité hépatique et/ou rénale est à éviter dans la mesure du possible. Il faut surveiller étroitement les patients qui prennent des produits médicinaux connus pour affecter la tension artérielle ou la fonction cardiaque durant un traitement par clofarabine.

La clofarabine n'est pas métabolisée à un degré détectable par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP). Lors d'études *in vitro*, la clofarabine ne s'est pas révélée être un substrat de cinq isoformes humains du CYP (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4), ne les a pas inhibés significativement ni induit deux d'entre eux (1A2 et 3A4). Donc, la clofarabine ne devrait pas affecter le métabolisme des substances actives qui sont connues pour être des substrats de ces enzymes.

La clofarabine est principalement excrétée par les reins; la clairance rénale est plus élevée que la vitesse de filtration glomérulaire (VFG). Les études sur le mécanisme de la clairance dans le rein de rat isolé concordent avec l'élimination de la clofarabine par une combinaison des phénomènes de filtration, sécrétion tubulaire et réabsorption. Dans ce modèle, la coperfusion avec de la cimétidine a réduit la clairance de la clofarabine, un effet qui a pu être confirmé *in vivo* chez le rat. Donc, l'emploi concomitant de médicaments qui ont été associés à la néphrotoxicité et d'agents éliminés par sécrétion tubulaire ou réabsorption est à éviter, particulièrement pendant la période de cinq jours d'administration de la clofarabine.

9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plantes médicinales n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Il n'y a pas d'interactions cliniquement significatives connues entre CLOLAR et d'autres médicaments ou tests de laboratoire. Aucune étude n'a officiellement porté sur les interactions entre CLOLAR (clofarabine) et des médicaments ou tests de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La clofarabine est transportée vers les cellules cibles par diffusion et diffusion facilitée. La clofarabine intracellulaire est monophosphorylée par la désoxycytidine kinase (dCK), puis phosphorylée sériellement par d'autres kinases pour former le triphosphate de clofarabine, sa fraction active. La clofarabine a une forte affinité pour la dCK, qui est égale ou supérieure à celle de la désoxycytidine, le substrat naturel. La clofarabine est un promédicament et exerce son activité par le biais de métabolites actifs. Le triphosphate de clofarabine inhibe la synthèse de l'ADN comme suit : (1) réduction des réserves de désoxynucléotide triphosphate par inhibition de la ribonucléotide réductase; (2) inhibition compétitive de la polymérase alpha de l'ADN (CI50 = 3,9 µM), et (3) interruption de l'allongement du brin d'ADN. En plus, le triphosphate induit l'apoptose en perturbant l'intégrité de la membrane mitochondriale par la libération du cytochrome C et d'autres facteurs pro-apoptotiques. Le monophosphate de clofarabine s'est révélé capable d'inhiber la réparation de l'ADN en s'intégrant au brin d'ADN durant le processus de réparation.

10.2 Pharmacodynamie

Selon son mode d'action cellulaire, la clofarabine devrait manifester une activité anticancéreuse et produire également des effets négatifs, comme une atteinte des tissus à prolifération rapide (p. ex., moelle osseuse, tissus lymphoïdes et tractus digestif) (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

L'effet inhibiteur de la clofarabine sur la synthèse de l'ADN dans les blastocytes leucémiques a été observé chez quatre patients pédiatriques qui ont reçu des doses de 11,25, 15, 40 ou 52 mg/m². En général, la synthèse de l'ADN a décliné rapidement après chaque perfusion, avec une récupération de 10 % à 50 %, 24 heures plus tard. La reprise de la synthèse de l'ADN a semblé inversement proportionnelle à la dose de clofarabine. Les doses inférieures à la DMT, 52 mg/m², ont donné lieu à une percée de la synthèse de l'ADN avant la seconde perfusion. À la DMT, l'inhibition de la synthèse de l'ADN a persisté tout au long du cycle de traitement. L'administration de 52 mg/m² de clofarabine a entraîné une réduction considérable et rapide des cellules leucémiques périphériques chez 94 % (31/33) des patients pédiatriques atteints de LAL (33/61) qui présentaient des numérations absolues des blastocytes mesurables au départ. Aucun lien n'a été établi entre l'exposition à la clofarabine ou au triphosphate de clofarabine et l'efficacité ou la toxicité chez cette population.

On a signalé une inhibition dose-dépendante de la synthèse de l'ADN également chez des patients adultes atteints de leucémie aiguë traités par clofarabine. La capacité préthérapeutique des cellules mononucléaires à synthétiser l'ADN a été comparée à leur capacité après trois à quatre jours de traitement. À une dose de 22,5 mg/m²/jour, on a observé une diminution de 60 % de la synthèse de l'ADN. À une dose de 30 mg/m²/jour, l'inhibition de la synthèse de l'ADN s'est révélée quasi complète, mais non durable. Ce n'est qu'à la dose de 55 mg/m²/jour que l'on a obtenu une inhibition complète et soutenue de la synthèse de l'ADN. La diminution de la synthèse de l'ADN s'est accompagnée d'une baisse des numérations leucocytaires. Pour les 12 patients adultes, à la DMT de 40 mg/m²/jour, la numération leucocytaire préthérapeutique variait de 1 000 à 78 000/µL, avec un pourcentage de blastocytes de 80 à 97 %. Après cinq jours de traitement, les numérations leucocytaires ont été ramenées à une médiane de 97 % (entre 68 % et 99 %).

L'activité anticancéreuse de la clofarabine a semblé dépendante de la dose et du calendrier d'administration et on a observé une activité antitumorale plus marquée avec les doses plus fréquentes.

10.3 Pharmacocinétique

On a étudié la pharmacocinétique de population de la clofarabine chez 32 patients (M/F : 18/14). Parmi ces patients, 17 souffraient de LAL et 15, de LAM. Les patients âgés de 2,9 à 17,8 ans (âge médian 11,8 ans) étaient surtout de race blanche (n = 15) et il y avait un nombre égal de patients de race noire et hispanique (n = 6). Parmi les autres patients, l'un était d'origine asiatique et quatre appartenaient à d'autres ethnies. Le poids moyen des patients était de 45,0 kg (de 15,6 à 129,9 kg). La surface corporelle était en moyenne 1,32 m² (de 0,65 à 2,58 m²). Tous les patients ont reçu une dose ajustée selon leur surface corporelle de 52 mg/m². Les doses totales administrées allaient de 12,3 à 134 mg/jour. C'est un modèle à deux compartiments qui a le mieux décrit la pharmacocinétique. Dans cette analyse, parmi tous les principaux paramètres pharmacocinétiques, le poids a été le plus important prédicteur. Le sexe, le type de maladie et la race n'ont pas été des éléments prédictifs de la pharmacocinétique de la clofarabine. Bien que la numération leucocytaire ait été en corrélation négative avec la C_{max}, cet effet n'a pas semblé cliniquement pertinent pour individualiser le schéma posologique d'un patient en fonction de sa numération leucocytaire. La C_{max} a été inversement proportionnelle au poids des patients et par conséquent, les enfants de petite taille ont pu présenter une C_{max} plus élevée à la fin de la période de perfusion que les enfants typiques de 40 kg ayant reçu la même dose de clofarabine par m². Par conséquent, il faut envisager des temps de perfusion plus longs chez les enfants de < 20 kg.

Les paramètres pharmacocinétiques de la clofarabine ont été mesurés chez 22 patients atteints de LAL (M/F : 12/10) qui avaient en moyenne 12,3 ans, un poids de 48,1 kg et une surface corporelle de 1,38 m². Tous les patients ont reçu 52 mg/m² de clofarabine par jour. La clofarabine a été administrée en perfusion IV d'une durée de deux heures pendant cinq jours consécutifs.

Les paramètres pharmacocinétiques ont été estimés au Jour 1 et au Jour 5 du cycle 1, de même qu'à l'état d'équilibre (typique*). Les concentrations plasmatiques de clofarabine atteignaient généralement leur maximum à la fin de la perfusion. On a noté peu d'accumulation plasmatique à la fin du cycle de cinq jours.

Tableau 5. Pharmacocinétique chez des patients pédiatriques souffrant de LAL récidivante/réfractaire après l'administration IV de clofarabine à raison de 52 mg/m² au Jour 1, au Jour 5 et typique entre les journées.

	C _{max} (ng/mL)	t _{½ α} (h)	t _{½ β} (h)	ASC _{0-∞} (ng.h/mL)	Clairance (L/h)	Volume de distribution (L)
Jour 1						
Moyenne	452,9	0,434	6,2	2480	34,0	195
É.-T.	186,7	0,171	3,7	1290	15,8	118,2
Jour 5						
Moyenne	600,6	0,430	4,3	2379	33,0	145
É.-T.	280,7	0,186	1,3	995	13,4	80,3
Typique*						
Moyenne		0,432	5,3	2451	31,8	173,4
É.-T.	S.O.	0,172	1,5	828	13,3	87,4

* Moyenne des valeurs quotidiennes.

Distribution

La clofarabine se lie à 47 % seulement aux protéines du plasma humain et principalement à l'albumine. La clofarabine manifeste une forte distribution tissulaire. On ne note aucun signe que l'absorption intracellulaire de la clofarabine soit spécifique aux cellules.

Métabolisme

La clofarabine n'est pas métabolisée à un degré détectable par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP). La clofarabine subit une phosphorylation intracellulaire graduelle. Les études *in vitro* donnent à penser qu'une fois le triphosphate de clofarabine formé, il demeure captif de la cellule jusqu'à ce qu'il soit intégré à l'ADN. On note un métabolisme très léger, voire nul, du triphosphate. Les voies métaboliques de la clofarabine chez l'être humain n'ont pas été caractérisées. Aucune étude n'a estimé les paramètres pharmacocinétiques du métabolite actif, le triphosphate de clofarabine. On a mesuré les concentrations de triphosphate dans les cellules mononucléaires périphériques de 10 patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë. Des concentrations intracellulaires soutenues de triphosphate de clofarabine (moyenne de 15,7 µM, de 2,9 à 42,3 µM) ont rapidement été atteintes et ont persisté sur une période de 24 heures sans signe de déclin des concentrations de triphosphate.

Élimination

La clairance rénale moyenne de la clofarabine a été de 15,1 L/h (IC à 90 % : 11,1 à 20,6 L/h) avec un minimum et un maximum observés de 1,34 et 55,0 L/h, respectivement.

Environ 60 % de la dose de clofarabine se trouvent éliminés par excrétion rénale sous forme de médicament inchangé dans les 24 heures suivant l'administration de la dose. Les taux de clairance rénale de la clofarabine semblent beaucoup plus élevés que les taux de filtration glomérulaire, ce qui suggère un mécanisme d'élimination rénale par filtration et sécrétion tubulaire. Selon les études réalisées à l'aide d'un modèle de reins de rats perfusés isolés, l'hOCT2 (pour *human Organic Cation Transporter Type 2*) pourrait être le véhicule responsable de la sécrétion tubulaire. On ignore quelles sont les voies d'élimination non rénales des 40 % restants de la dose administrée.

Bien que l'on n'ait pas étudié la pharmacocinétique de la clofarabine chez des patients atteints de dysfonction rénale grave, compte tenu du pourcentage de la dose excrétée dans l'urine sous forme inchangée, il est recommandé de ne pas administrer la clofarabine chez cette sous-population.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Il faut conserver les flacons de CLOLAR à 25 °C (77 °F); variations permises entre 15 et 30 °C (59 et 86 °F).

Il faut utiliser immédiatement les mélanges dilués.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

CLOLAR ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.

Il faut faire preuve de prudence lors de la manipulation, de la préparation et de la mise au rebut de CLOLAR (clofarabine). On recommande le port de gants et d'autres vêtements protecteurs pour prévenir tout contact cutané. Il faut également utiliser les techniques aseptiques adéquates.

Consulter les directives sur la manipulation et la mise au rebut adéquates des médicaments antinéoplasiques.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

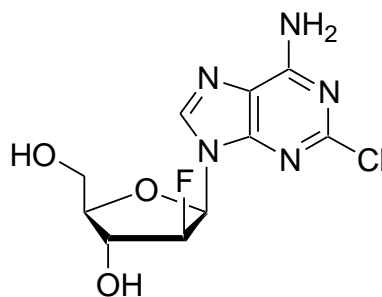
Substance pharmaceutique

Nom propre : Clofarabine

Nom chimique : 2-chloro-9-(2-désoxy-2-fluoro-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purine-6-amine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₁ClFN₅O₃ et 303,68

Formule de structure :



Clofarabine

Propriétés physicochimiques :

pH :	Le pH de la clofarabine dans une solution physiologique à une concentration de 1 mg/mL se situe à environ 6,5-7,0.
Solubilité : ambiante	Soluble en solution physiologique jusqu'à 1,5 mg/mL à la température ambiante
Aspect :	Solide de blanc cassé à blanc
Rotation optique :	+ 39,93 °
Point de fusion :	237 °C
Stabilité thermique :	La clofarabine est stable thermiquement à l'état sec et dans les solutions aqueuses.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Soixante-dix-huit (78) patients pédiatriques atteints de LAL ont été exposés à CLOLAR. Soixante-dix (70) de ces patients ont reçu la dose pédiatrique recommandée de CLOLAR, soit 52 mg/m² par jour x 5 jours en perfusions intraveineuses (IV).

14.2 Résultats de l'étude

Étude de phase I chez des patients pédiatriques atteints de néoplasies hématologiques

L'innocuité et l'efficacité de CLOLAR ont fait l'objet de recherches chez des patients pédiatriques souffrant de néoplasies hématologiques réfractaires ou récidivantes dans le cadre d'une étude ouverte non comparative portant sur l'augmentation des doses. La dose de départ de CLOLAR était de 11,25 mg/m²/jour en perfusions IV quotidiennes pendant cinq jours et elle passait à 70 mg/m²/jour en perfusions IV quotidiennes pendant cinq jours. Ce schéma posologique a été répété toutes les deux à six semaines selon la toxicité et la réponse. Neuf patients atteints de LAL sur 17 ont reçu CLOLAR à raison de 52 mg/m² par jour pendant cinq jours. Chez les 17 patients atteints de LAL, on a observé deux rémissions complètes (12 %) et deux rémissions partielles (12 %), avec des doses variées. Les toxicités limitant la dose (TLD) lors de cette étude ont été une hyperbilirubinémie et une hausse des taux de transaminases réversibles, ainsi qu'un érythème cutané, observés avec la dose de 70 mg/m². Par suite de cette étude, la dose recommandée pour une étude subséquente sur des patients pédiatriques a été fixée à 52 mg/m²/jour pendant cinq jours.

Étude de phase II comprenant un seul groupe de patients pédiatriques souffrant de leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire ou récidivante (Étude CLO212) :

On a évalué CLOLAR dans le cadre d'une étude ouverte comprenant un seul groupe de 61 patients pédiatriques atteints de LAL récidivante/réfractaire. Les patients ont reçu une dose de 52 mg/m² en perfusions quotidiennes d'une durée de deux heures pendant cinq jours consécutifs, répétées toutes les deux à six semaines, jusqu'à concurrence de 12 cycles. On a observé des réponses dans les immunophénotypes des lymphocytes pré-B et T de LAL. La dose cumulative médiane était de 530 mg (de 29 à 2 815 mg) pour un (41 %), deux (44 %) ou trois cycles ou plus (15 %). Le nombre médian de cycles était de deux (de 1 à 12). La durée médiane d'un cycle était de 28 jours, allant de 12 à 55 jours. Cette étude ne prévoyait aucune augmentation de dose.

Tous les patients avaient connu une rechute de la maladie ou leur maladie s'était révélée réfractaire à deux traitements antérieurs ou plus. La majorité des patients, 38/61 (62 %), avaient déjà reçu > 2 schémas antérieurs et 15 patients sur 61 (25 %) avaient subi au moins une greffe auparavant. L'âge médian des patients traités était de 12 ans, 61 % étaient de sexe masculin, 39 % de sexe féminin, 44 % étaient de race blanche, 38 %, d'origine hispanique, 12 %, d'origine afro-américaine, 2 % d'origine asiatique et 5 % appartenaient à d'autres ethnies.

On a évalué le taux de rémission globale (RG) (rémission complète [RC] + RC en l'absence de remontée plaquettaire complète [RPC], définie par l'absence de blastocytes circulants ou de maladie extramédullaire, un type myéloblastique M1 (≤ 5 % de blastocytes) et la remontée des numérations périphériques (plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$ et numération absolue des neutrophiles [NAN] $\geq 1,0 \times 10^9/L$) et de RPC, définie par la présence de tous les critères de RC, à l'exception de la remontée plaquettaire à $> 100 \times 10^9/L$. On a également évalué la réponse partielle (RP), définie par la disparition complète des blastocytes circulants, un type myéloblastique M2 (≥ 5 % et ≤ 25 % de blastocytes) et l'apparition de cellules progénitrices normales ou un type myéloblastique M1 ne répondant pas aux critères de RC ou de RPC. On a également évalué la durée de la rémission et la survie globale. Le taux de transplantation ne figurait pas parmi les paramètres de l'étude.

C'est un comité d'évaluation indépendant (CÉI) non aveugle qui a été chargé de calculer les taux de réponse lors de ces études.

Parmi les 35 patients réfractaires à leur schéma d'induction précédent, 6 (17,1 %) ont obtenu une RC ou une RPc. Parmi les 18 patients qui avaient déjà reçu au moins une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), 5 (27,8 %) ont obtenu une RC ou une RPc.

Parmi les 18 patients ayant obtenu au moins une RP, 13 ont connu une réponse plus marquée après un cycle de clofarabine, quatre ont nécessité deux cycles et un a obtenu une RC après trois cycles de traitement. Parmi ces 18 patients ayant manifesté une réponse, neuf ont subi une greffe de moelle osseuse après la clofarabine (3 RC, 3 RPc, 3 RP). Quatre des patients ayant obtenu une RC ou une RPc ont reçu une GCSH alors qu'ils se trouvaient en rémission continue, un patient a subi une greffe après une rechute. Un autre patient ayant obtenu une RPc a subi une greffe après avoir reçu une autre forme de traitement. Les données sur la durée de la réponse étaient censurées au moment de la greffe.

Le [Tableau 6](#) dresse la liste des résultats d'efficacité observés lors de l'étude CLO-212.

Tableau 6 : Résultats d'efficacité de l'étude CLO-212 chez des patients (≤ 21 ans au moment du diagnostic initial) souffrant de LAL récidivante ou réfractaire après au moins deux schémas thérapeutiques antérieurs

Catégorie de réponse	Meilleure réponse objective (CÉI) chez les patients en IdT* (n = 61)	Durée médiane de la rémission (semaines) (IC à 95 %)	Délai médian avant progression (semaines)** (IC à 95 %)	Survie médiane globale (semaines) (IC à 95 %)
Rémission globale (RC + RPc)	12 (20 %)	32,0 (9,7 à 47,9)	38,2 (15,4 à 56,1)	69,5 (58,6 à -)
RC	7 (12 %)	47,9 (6,1 à -)	56,1 (13,7 à -)	72,4 (66,6 à -)
RPc	5 (8 %)	28,6 (4,6 à 38,3)	37,0 (9,1 à 42,0)	53,7 (9,1 à -)
RP	6 (10 %)	11,0 (5,0 à -)	14,4 (7,0 à -)	33,0 (18,1 à -)
RC + RPc + RP	18 (30 %)	21,5 (7,6 à 47,9)	28,7 (13,7 à 56,1)	66,6 (42,0 à -)
Échec thérapeutique	33 (54 %)	S.O.	4,0 (3,4 à 5,1)	7,6 (6,7 à 12,6)
Non évaluable	10 (16 %)	S.O.		
Tous patients	S.O.	S.O.	5,4 (4,0 à 6,1)	12,9 (7,9 à 18,1)

*IdT = Intention de traiter
 **Les données relatives aux patients vivants et en rémission au moment du dernier suivi ont été censurées lors de cette étape pour l'analyse
 S.O. = Sans objet/non disponible

La survie globale médiane dans les cas de RC, RC + RPc ou RC + RPc + RP a été de 72,4, 69,5 et 66,6 semaines, respectivement. La survie médiane globale pour tous les patients (n = 61) a été de 12,9 semaines.

Parmi les six sujets ayant répondu au traitement qui n'ont pas reçu de greffe, la durée de la rémission a varié de 4,3 semaines à 58,6 semaines, deux patients ayant maintenu une RC pendant 47,9 et

58,6 semaines. Trois patients ayant présenté une RC ont été exclus de l'étude : deux en raison d'une progression de leur maladie (durée de la RC ou de la RPC de 4,3 et 11,7 semaines, respectivement) et la troisième (durée de la RC de 6,1 semaines) en raison d'une hyperbilirubinémie. Un autre patient (durée de la RPC de 4,6 semaines) est décédé par suite d'une défaillance pluriviscérale 21 jours après la dernière dose de clofarabine.

Étude de phase II comprenant un seul groupe de patients pédiatriques atteints de leucémie aiguë lymphoblastique réfractaire ou récidivante (étude BIOV-111) :

CLOLAR a aussi fait l'objet d'une évaluation dans une seconde étude de phase II ouverte comprenant un seul groupe de 71 patients pédiatriques (≤ 21 ans au moment du diagnostic initial) souffrant de LAL récidivante/réfractaire. Les patients ont reçu une dose de 52 mg/m^2 en perfusions quotidiennes d'une durée de deux heures pendant cinq jours consécutifs (un traitement), répétée tous les 21 ± 7 jours, jusqu'à concurrence de 12 séries (le terme 'série' correspond ici au terme 'cycle' défini dans la section Calendrier posologique et administration). Cette étude ne prévoyait aucune augmentation de dose. Les patients admissibles devaient avoir connu un échec thérapeutique sur le plan de leur réponse primaire aux schémas classiques ou n'avoir pas répondu au traitement lors d'une première rechute. Les patients étaient également admissibles s'ils en étaient à une seconde rechute ou plus. Les 71 patients traités au moyen de n'importe laquelle des doses de médicament de l'étude ont été inclus dans les analyses d'innocuité, tandis que seulement 65 patients ayant reçu une série complète de cinq jours de clofarabine ont été inclus dans les analyses d'efficacité primaire.

La majorité des patients ($n = 69$) avaient déjà reçu au moins deux traitements et 20 patients sur 71 (28 %) avaient subi au moins une greffe de moelle osseuse. L'âge moyen des patients était de 10,4 ans, 63 % étaient de sexe masculin, 37 % de sexe féminin, 85 % étaient de race blanche, 3 %, d'origine afro-américaine, 6 %, d'origine asiatique et 7 % appartenaient à d'autres ethnies.

L'étude avait pour objectif principal de déterminer le taux de rémission globale (RG) définie selon les critères de l'étude CLO-212, décrits ci-haut. La réponse partielle (RP) a aussi été déterminée et définie selon les critères de l'étude CLO-212. Un comité d'évaluation indépendant (CÉI) était chargé de calculer les taux de réponse. Parmi les autres paramètres de l'étude, mentionnons l'évaluation de la durée de la rémission et de la survie globale, de même que le nombre de patients ayant subi une GCSH et le délai avant la greffe de moelle osseuse.

Parmi les neuf patients réfractaires à leur schéma d'induction précédent, un (11,1 %) a obtenu une RC ou une RPC. Parmi les 25 patients ayant subi au moins une GCSH, neuf (36 %) ont obtenu une RC ou une RPC.

À noter : parmi les 32 patients qui ont reçu deux cycles ou plus, 11 ont obtenu une réponse (RC, RPC ou RP) avec un taux de RG de 31,1 % : deux ont obtenu une RC (6,3 %), huit ont obtenu une RPC (25 %) et un, une RP (3,1 %).

Sept patients ont reçu une GCSH après leur première dose de clofarabine. Le temps médian avant la greffe a été de 40 jours et la survie médiane, de 358 jours.

Le [Tableau 7](#) dresse la liste des résultats d'efficacité observés lors de l'étude BIOV-111 :

Tableau 7 : Résultats d'efficacité de l'étude BIOV-111 chez des patients pédiatriques atteints de LAL récidivante ou réfractaire après au moins deux schémas thérapeutiques

Catégorie de	Meilleure réponse	Durée médiane	Délai médian	Survie globale
--------------	-------------------	---------------	--------------	----------------

réponse	objective (CÉI) chez les patients évaluable après cycle 1* (n = 65)	de la rémission (jours) (IC à 95 %)	avant progression (jours)** (IC à 95 %)	médiane (jours) (IC à 95 %)
Rémission globale (RC + RPc)	15 (23 %)	190,0 (92,0 à -)	240,0 (199,0 à -)	282,0 (199,0 à -)
RC	3 (5 %)	- (- à -)	- (- à -)	- (- à -)
RPc	12 (19 %)	129,0 (65,0 à 191,0)	199,0 (127,0 à 265,0)	211,0 (186,0 à -)
RP	1 (2 %)	43,0 (- à -)	64,0 (- à -)	192,0 (- à -)
RC + RPc + RP	16 (25 %)	170,0 (65,0 à -)	211,0 (127,0 à -)	263,0 (192,0 à -)
Échec thérapeutique	31 (48 %)	S.O.	28,0 (21,0 à 31,0)	67,0 (48,0 à 94,0)
Non évaluable	18 (28 %)	S.O.	S.O.	S.O.
Tous patients	S.O.	S.O.	33,0 (29,0 à 53,0)	86,0 (62,0 à 123,0)

*Population chez qui le paramètre d'efficacité était évaluable après 1 cycle

**Les données relatives aux patients vivants et en rémission au moment du dernier suivi ont été censurées lors de cette étape pour l'analyse

S.O. = Sans objet/non disponible

Les trois patients ayant présenté une RC étaient vivants et indemnes de progression de la maladie au moment du dernier suivi, avec des temps de survie suivant l'administration de la première dose de clofarabine de 358, 941 et 954 jours. Deux de ces patients avaient reçu une greffe de moelle osseuse entre la première dose de clofarabine et la date du dernier suivi.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les études de toxicologie sur la clofarabine chez la souris, le rat et le chien ont montré les effets attendus sur les tissus à prolifération rapide (p. ex., tractus digestif, cellules hématopoïétiques de la moelle osseuse, tissus lymphoïdes, testicules) et les cellules sanguines circulantes. Toutefois, les organes cibles touchés par des signes de toxicité chez le rat incluaient aussi le rein, le foie et le cœur (Tableau 8).

On a observé une toxicité cardiaque significative menant au décès chez les rats ayant reçu de la clofarabine à des taux posologiques égaux ou supérieurs à 150 mg/m², soit environ trois fois supérieurs à la dose proposée chez l'être humain de 52 mg/m². On a observé des effets cardiaques concordant avec une myocardiopathie chez le rat entraînant souvent des signes d'insuffisance cardiaque.

L'incidence et la gravité de la toxicité cardiaque se sont révélées dépendantes à la fois de la dose de

clofarabine administrée et de la durée du traitement. Des décès sont survenus tôt lors des études sur l'administration intraveineuse pendant cinq jours de doses de 300 et de 600 mg/m², tandis que la majorité des décès attribuables à la toxicité cardiaque ont débuté juste après la fin du troisième cycle posologique de 150 mg/m² dans l'étude portant sur des multicycles intraveineux chez le rat. On a observé une toxicité manifeste à 150 mg/m², à des taux d'exposition (C_{max}) de 6 722-14 979 ng/mL, et une ASC de 13 461 à 22 968 ng.h/mL.

On a signalé des cas de glomérulonéphropathie chez le rat lors de l'étude sur des multicycles intraveineux à 75 et 150 mg/m². La glomérulopathie a été caractérisée par un épaissement léger de la membrane glomérulaire basale accompagnée seulement d'une légère atteinte tubulaire et elle n'a été associée à aucune anomalie de la biochimie sérique ou de la protéinurie selon le cas.

On a observé des effets pathologiques hépatiques liés à la dose chez le rat après une administration intraveineuse multicycle à 37,5, 75 et 150 mg/m². Les signes histopathologiques liés au traitement incluaient l'éosinophilie hépatocellulaire, la dégénérescence/nécrose monocellulaire, la vacuolisation périportale, l'hypertrophie diffuse, la karyomégalie/cytomégalie, l'hyperplasie régénérative, de même que la fibrose hépatique et/ou l'hyperplasie du canal cholédoque ou des cellules pluripotentes. Ces phénomènes représentent probablement la surimposition d'effets dégénératifs et régénératifs sur le foie par suite des cycles de traitement et n'ont été associés à aucune anomalie persistante des marqueurs biochimiques sériques de l'intégrité hépatobiliaire. On n'a noté aucun signe histopathologique d'atteinte hépatique manifeste liée au traitement chez des chiens auxquels on avait administré de 0,375 à 1,5 mg/m² de clofarabine par voie intraveineuse lors de l'étude multicycle et aucune lésion hépatique à corroborer avec des cas occasionnels d'augmentation des transaminases sériques chez les chiens traités.

Des toxicités liées à la dose affectant les organes reproducteurs mâles ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces effets incluaient une dégénérescence bilatérale de l'épithélium séminifère, avec rétention de spermatides et atrophie des cellules interstitielles chez le rat à des taux d'exposition excessifs (150 mg/m²), et une dégénérescence cellulaire de l'épididyme et dégénérescence de l'épithélium séminifère chez le chien à des niveaux d'exposition cliniquement pertinents (≥ 7,5 mg/m²/jour de clofarabine). Une atrophie ou une dégénérescence ovarienne retardée et l'apoptose de la muqueuse utérine ont été observées chez les souris femelles à la seule dose utilisée de 225 mg/m²/jour de clofarabine.

On a observé des anomalies pathologiques dans la cornée de l'œil de rats ayant reçu 150 mg/m² par voie intraveineuse. Ces anomalies (généralement une nécrose monocellulaire minime) témoigneraient de l'activité pharmacologique de la clofarabine sur l'épithélium de la cornée.

On a observé des anomalies pathologiques dans la cornée de l'œil de rats ayant reçu 150 mg/m² par voie intraveineuse. Ces anomalies (généralement une nécrose monocellulaire minime) témoigneraient de l'activité pharmacologique de la clofarabine sur l'épithélium de la cornée.

Tableau 8 : Sommaire des études de toxicologie sur des doses répétées

Titre de l'étude	Espèces/N^{bre} d'animaux	Posologie/Voie d'administration	Principales observations
<i>Clofarabine Mouse Studies[§]</i>	Souris Balb/c 2 ou 3/groupe	9-600 mg/m ² IP 1 f.p.j. pendant 7 jours (mâles) 225 mg/m ² IP 1 f.p.j. pendant 7 jours (mâles et femelles).	Létalité à ≥ 300 mg/m ² , toxicité GI limitant la dose Dégénérescence des tubules séminifères ≥ 9 mg/m ² et atrophie ≥ 30 mg/m ² , atrophie ovarienne 225 mg/m ² (irréversible avec 28 jours d'arrêt). Dégénérescence et/ou atrophie de la

Titre de l'étude	Espèces/N ^{bre} d'animaux	Posologie/Voie d'administration	Principales observations
<i>Clofarabine : A Multicycle (Five Days' Dosing Plus 23 Days' Recovery Per Cycle) Intravenous Toxicity and Toxicokinetics Study in Fischer 344 Rats[†]</i>	Rats Fischer 344 / 15- 30/sexe/groupe	37,5, 75 ou 150 mg/m ² IV 1 f.p.j. pendant cinq jours, 23 jours d'arrêt, un cycle Phase A : Deux cycles et une posologie de cinq jours (5/sexe/groupe) Phase B : Cinq cycles et une posologie de cinq jours (5/sexe/groupe) Phase C : Cinq cycles et une posologie de cinq jours avec 17 jours d'arrêt (5/sexe/groupe) TC (15/sexe/groupe)	moelle osseuse et des tissus lymphoïdes à la fin de la posologie, réversible après 7-28 jours Létalité à 150 mg/m ² après 3 cycles due à la toxicité cardiaque Baisse dose-dépendante de légère à marquée des leucocytes, baisse des érythrocytes à toutes les doses persistant, après 17 jours d'arrêt Dégénérescence, atrophie et/ou cellularité réduite de la rate et du thymus à 37,5 mg/m ² et des tissus lymphoïdes et de la moelle osseuse à ≥ 75 mg/m ² et de l'épithélium du tractus digestif (rats sacrifiés et décédés prématurément) et des testicules à 150 mg/m ² Anomalies cardiaques (dégénérescence, nécrose, fibrose, hypertrophie et dilatation ventriculaire gauche) à 150 mg/m ² Effets hépatiques (nécrose et hypertrophie monocellulaire) à toutes les doses et Glomérulonéphropathie à 75 mg/m ² après 6 cycles et à 150 mg/m ²
<i>Clofarabine : A Multi-Cycle (Five Days' Dosing Plus 23 Days' Recovery Per Cycle) Intravenous Toxicity and Toxicokinetics Study in Beagle Dogs[†]</i>	Chiens Beagle/ 4-9/sexe/groupe	7,5, 15 ou 30 mg/m ² IV 1 f.p.j. pendant cinq jours, 23 jours d'arrêt, un cycle Phase A : Deux cycles et une posologie de cinq jours (2/sexe; 15 mg/m ²) Phase B : Cinq cycles et une posologie de cinq jours (2-3/sexe/groupe) Phase C : Cinq cycles et une posologie de cinq jours avec 17 jours d'arrêt (2- 3/sexe/groupe)	Létalité à 30 mg/m ² après 1 cycle due à la toxicité GI. Lésions histologiques également aux surrénales, foie, moelle osseuse, tissus lymphoïdes Baisse dose dépendante marquée des globules blancs et baisse modérée des globules rouges à ≥ 15 mg/m ² , signes de remontée durant les jours d'arrêt Baisse de la cellularité de la moelle osseuse et des tissus lymphoïdes à ≥ 7,5 mg/m ² Dégénérescence des tubules testiculaires séminifères à ≥ 15 mg/m ²

ξ Étude non BPL

† Étude BPL

TC = Toxicocinétique

Génotoxicité :

Comme le résume le [Tableau 9](#), la clofarabine a exercé une activité clastogène (aberrations chromosomiques structurales) lors des tests d'aberrations chromosomiques *in vitro* sur des cellules d'ovaires de hamsters chinois et *in vivo* lors du test du micronoyau chez le rat. La clofarabine n'a pas causé d'effet mutagène lors du test de mutagénicité *in vitro* (test de Ames).

Tableau 9 : Sommaire des études de génotoxicité

Titre de l'étude	Espèces/N ^{bre} d'animaux	Posologie/Voie d'administration	Principales observations
In vitro <i>Mammalian Chromosome Aberration Test</i> †	Lignée cellulaire d'ovaires de hamster chinois	1, 5 et 10 µg/mL	Clofarabine positive pour l'induction d'aberrations chromosomiques structurales ≥ 5 µg/mL
In Vivo <i>Mammalian Erythrocyte Micronucleus Test</i> †	Rats Sprague Dawley 5/sexe/groupe	Dose IV simple de 0, 52,5, 105 et 210 mg/m ²	Clofarabine clastogène à ≥ 105 µg/m ²
In Vitro <i>Bacterial Reverse Mutation Assay</i> †	<i>Salmonella typhimurium</i> et <i>Escherichia coli</i>	≤ 5 000 µg/plaque	Clofarabine non mutagène dans les conditions où s'est déroulé le test

† Étude BPL

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

La clofarabine s'est révélée tératogène chez le rat et le lapin. Une toxicité développementale liée à la dose (réduction du poids corporel fœtal et augmentation des pertes post-implantation) et/ou incidence accrue de malformations et de variations (macroscopiques externes, tissus mous, squelettiques et retard d'ossification) ont été observées chez des rats à 18 mg/m²/jour et plus (environ 33 % de la dose clinique recommandée sur une base mg/m²) et chez le lapin à 3,6 mg/m²/jour et plus (environ 6 % de la dose clinique recommandée sur une base mg/m²).

Des études réalisées chez la souris, le rat et le chien ont démontré des effets indésirables liés à la dose touchant les organes reproducteurs mâles. Une dégénérescence et une atrophie des tubules séminifères et des testicules ont été observées chez les rats mâles recevant des doses intrapéritonéales (IP) de 3 mg/kg/jour (9 mg/m²/jour, environ 17 % de la dose clinique recommandée en mg/m²). Au cours d'une étude de 6 mois sur l'administration IV, une dégénérescence bilatérale de l'épithélium séminifère, avec rétention de spermatozoïdes et atrophie des cellules interstitielles ont été observées dans les testicules de rats recevant la dose de 25 mg/kg/jour (150 mg/m²/jour, environ 3 fois la dose clinique recommandée en mg/m²). Lors d'une étude de 6 mois sur l'administration IV réalisée chez le chien, une dégénérescence cellulaire de l'épididyme et une dégénérescence de l'épithélium séminifère ont été observées dans les testicules des chiens recevant la dose de 0,375 mg/kg/jour (7,5 mg/m²/jour, environ 14 % de la dose clinique recommandée en mg/m²). Une atrophie ou une dégénérescence ovarienne retardée et l'apoptose de la muqueuse utérine ont été observées chez les souris femelles à la seule dose utilisée chez elles, soit 75 mg/kg/jour (225 mg/m²/jour, environ 4 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/m²). L'effet sur la fertilité humaine est inconnu.

Aucune étude n'a spécifiquement évalué les effets sur la fertilité, mais compte tenu des effets dégénératifs sur les organes reproducteurs (toxicologie générale, ci-haut), une réduction de la fertilité est à prévoir. Les études de développement fœtal embryonnaire ont été réalisées chez le rat et le lapin avec une administration IV quotidienne durant l'organogenèse ([Tableau 10](#)).

Tableau 10 : Sommaire des études sur le développement fœtal embryonnaire

Titre de l'étude	Espèces/N ^{bre} d'animaux	Posologie/Voie d'administration	Principales observations
<i>Intravenous Developmental Toxicity Study of Clofarabine in Rats</i> [†]	25 rates Sprague-Dawley)/groupe (début connu de la gestation)	IV 1 f.p.j. des jours 6 à 17 de la gestation inclusivement, à 0, 6, 18 et 54 mg/m ²	54 mg/m ² : ↑ pertes post-implantation. ↓ n ^{bre} de rejetons et poids fœtal 19,7 % des fœtus porteurs d'anomalies (autres groupes : 1-2 %) Multiples malformations et variations externes, squelettiques et des tissus mous liées à la clofarabine 18 mg/m ² : Un fœtus porteur de malformations liées à la clofarabine 6 mg/m ² : Seuil de toxicité développementale
<i>Intravenous Developmental Toxicity Study of Clofarabine in Rabbits</i> [†]	20 lapines blanches de Nouvelle-Zélande/groupe (début connu de la gestation)	Administration quotidienne IV des jours 7 à 19 de la gestation inclusivement, à 0, 1,2, 3,6, et 12 mg/m ² .	12 mg/m ² : ↑ pertes post-implantation ↓ n ^{bre} de rejetons et poids fœtal 100 % des fœtus porteurs d'anomalies (11-16 %) Multiples malformations et variations externes, squelettiques et des tissus mous liées à la clofarabine 3,6 mg/m ² : Un fœtus porteur de malformations liées à la clofarabine 1,2 mg/m ² : Niveau de dose sans effet

[†] Étude BPL

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie non clinique

La clofarabine est un antimétabolite analogue des nucléosides puriques. Son activité antinéoplasique a été étudiée au moyen de modèles *in vitro* et *in vivo*. *In vitro*, la clofarabine a exercé une activité cytotoxique et inhibitrice sur la croissance de lignées cellulaires de tumeurs solides et de leucémies, avec des valeurs de CI50 allant de 0,028 à 0,29 µM. La clofarabine s'est également révélée efficace contre les lymphocytes et les macrophages quiescents et les lymphoblastes prolifératifs. Dans des modèles animaux, la clofarabine administrée par voie intrapéritonéale a démontré une activité significative contre une vaste gamme de xénogreffes de tumeurs humaines implantées par voie sous-cutanée à des souris immunodéprimées. La caractérisation de la cinétique de la clofarabine dans ces modèles est limitée. Dans les modèles murins, le lien entre l'effet et la dose administrée a donné à penser que les doses fractionnées plus fréquentes sont plus efficaces que les doses plus fortes à intervalles plus longs.

Pharmacologie d'innocuité non clinique

Les effets de l'administration d'une dose IV simple sur les fonctions respiratoire et rénale et sur les paramètres comportementaux et physiologiques ont été déterminés chez le rat. On a mesuré son impact sur la fréquence cardiaque et la tension artérielle après cinq injections IV quotidiennes chez des rats instrumentés. On n'a mesuré ni les intervalles ni la morphologie des ÉCG durant cette étude. Les données *in vitro* du test hERG n'indiquent pas que la clofarabine interagisse avec l'I_{Kr} puisqu'on n'a noté

aucun effet à des concentrations allant jusqu'à 300 µM (91,1 µg/mL). Le [Tableau 11](#) donne un aperçu du plan et des résultats des études.

Tableau 11 : Études de pharmacologie de l'innocuité

Brève description	Espèces/ N ^{bre} d'animaux	Posologie/Voie	Observations principales	Concentrations plasmatiques
Effets comportementaux	Rats Wistar/ 4 mâles/groupe	Dose IV simple en bolus à 37,5, 150 et 300 mg/m ² (6,25, 25 et 50 mg/kg)	Aucun effet aux doses faible et moyenne. À la dose de 300 mg/m ² , tremblements, sédation, signes moteurs marqués et hypothermie, généralement de 0 à 120 minutes suivant l'administration. Un mâle est décédé 30 minutes après avoir reçu la dose.	Non déterminées
Fonction respiratoire	Rats Wistar/ 8 mâles/groupe	Dose IV simple en bolus à 37,5, 150 et 300 mg/m ² (6,25, 25 et 50 mg/kg)	Aucun effet à la dose faible. Signes évocateurs de propriétés bronchodilatatrices transitoires aux doses de 150 et 300 mg/m ² . Un décès à la dose de 300 mg/m ² .	1 heure après la dose 37,5 mg/m ² – 1 210 ng/mL 150 mg/m ² – 5 101 ng/mL 300 mg/m ² – 13 880 ng/mL
Effets rénaux	Rats Wistar/ 12 mâles/groupe	Dose IV simple en bolus à 37,5, 150 et 300 mg/m ² (6,25, 25 et 50 mg/kg)	Aucun effet significatif sur le volume urinaire, le pH urinaire, l'excrétion du potassium ou de la créatinine. Baisse de l'excrétion du sodium à toutes les doses.	Non déterminées
Effets CV	Rats Fischer 344/ 11 mâles/groupe	Perfusion quotidienne de deux heures à 60 ou 150 mg/m ² (10 ou 25 mg/kg) chaque jour pendant cinq jours	Aux deux doses, la baisse maximum de la tension artérielle est survenue entre 1 heure suivant le début de la perfusion et 0,5 heure suivant sa fin. Le rétablissement a été noté 3 heures après la fin de la perfusion. Les baisses de tension artérielle ont été associées à des accélérations compensatoires de la fréquence cardiaque. Les effets sur la tension artérielle ont été similaires au cours des cinq jours d'administration.	60 mg/mg ² - 699 – 1 215 ng/mL à la fin de la perfusion 150 mg/mg ² - 65 – 2 816 ng/mL à la fin de la perfusion

Pharmacocinétique non clinique

Après administration IV, la clofarabine, est largement et rapidement distribuée chez la souris et le rat aux concentrations les plus fortes dans les tissus bien perfusés et/ou les organes excréteurs/métaboliques. Le volume de distribution est également élevé chez le rat et la souris, tout comme chez le chien et chez l'être humain, ce qui laisse supposer une large distribution chez toutes les espèces. On a détecté la clofarabine dans le cerveau, mais à des concentrations beaucoup moindres que dans les tissus et les organes bien perfusés. La clofarabine s'élimine en bonne partie sous forme inchangée (~ 75 %) et le reste sous forme de métabolites. On a caractérisé le métabolisme *in vivo* chez le rat : le métabolite le plus abondant est la 6-kétoclofarabine, formée par la désamination oxydative, une réaction qui n'est pas catalysée par le cytochrome P450. L'absence de métabolisme de la clofarabine par le CYP chez l'être humain, le rat et le chien est étayée par un certain nombre d'études *in vitro*. La clofarabine n'est pas un substrat du CYP, n'inhibe pas les réactions catalysées par le CYP et on n'a décelé aucun métabolite CYP-dépendant dans des cultures primaires d'hépatocytes isolés. Lors d'études précliniques, on a décelé les métabolites phosphorylés actifs uniquement *in vivo*, et ce, à de très faibles concentrations et ils ne se sont pas formés dans des préparations d'hépatocytes isolés. Des questions d'ordre méthodologique pourraient être soulevées relativement à la détection de métabolites phosphorylés dans les tissus versus l'absence réelle de phosphorylation, mais on ne dispose d'aucune donnée non clinique sur la corrélation entre la clofarabine plasmatique et les concentrations cellulaires des métabolites actifs. La clofarabine a été éliminée en trois phases lors de l'étude de radiomarquage, avec une demi-vie alpha de 0,3 h, une demi-vie bêta de 1,4 h et une demi-vie gamma de 18,4 h. Cela n'a entraîné aucune accumulation et l'élimination du produit radiomarqué était complète 30 heures après la perfusion, sans signes d'accumulation après une administration quotidienne pendant cinq jours. L'élimination de la clofarabine après l'administration IV se fait principalement par voie urinaire sous forme inchangée; la clairance rénale excède de loin la VFG aux taux posologiques thérapeutiques. La demi-vie bêta plasmatique chez la souris, le rat et le chien ont varié de 1 à 2 heures. Les études mécanistes indiquent que la clofarabine subit l'élimination rénale à la fois par filtration, excrétion tubulaire active et réabsorption. On a observé des augmentations de l'exposition à la clofarabine attribuables à une réduction de la clairance avec la cimétidine. Sa copercfusion avec d'autres nucléosides dans une préparation de reins isolés a donné lieu à une clairance accrue de la clofarabine, possiblement attribuable à une concurrence au niveau des transporteurs de la réabsorption des nucléosides dans le rein. Compte tenu de l'absence d'effet sur le CYP, aucune interaction n'est à prévoir avec les médicaments métabolisés par le CYP. On a observé une pharmacocinétique plasmatique linéaire chez la souris à des doses allant jusqu'à 39,9 mg/m², chez le rat à des doses allant jusqu'à 75 mg/m² et chez le chien, à des doses allant jusqu'à 60 mg/m². Une pharmacocinétique plasmatique non linéaire (mise en évidence par une baisse de la clairance et une augmentation de la C_{max}) a été observée entre les doses de 75 et de 150 mg/m²/jour chez des rates lors de l'étude de six mois (Tableau 12).

Tableau 12 : Valeurs cinétiques moyennes chez la souris, le rat et le chien

		C _{max} ng/mL		ASC(0-inf) ng.h/mL		ASC(0-12 h) ng.h/mL		Clairance (L/h/kg)		
mg/kg	mg/m ²	Jour	Mâle	Femelle	Mâle	Femelle	Mâle	Femelle	Mâle	Femelle
Souris										
1,3	3,9	1	N.D.	-	4 108,2	-	-	-	2,32	-
13,3	39,9	1	N.D.	-	5 091,6	-	-	-	2,61	-
Rat										

6,25	37,5	1	1 277	1 477	3 041	3 600	-	-	2,06	1,74
12,5	75	1	2 348	2 905	6 662	8 565	-	-	1,88	1,46
25	150	1	6 722	14 979	13 461	22 968	-	-	1,86	1,09
6,25	37,5	145	3 688	4 021	-	-				
12,5	75	145	6 114	6 409	-	-				
25	150	145	S.É.	S.É.						
Chien										
0,375	7,5	5	310	286	-	-	850	703	0,45	0,54
0,75	15	5	625	617	-	-	1 755	1 668	0,44	0,47
1,5	30	5	1 206	1 270	-	-	2 874	3 083	0,55	0,49
3	60	5	2 368	2 329	-	-	5 331	5 457	0,57	0,56
0,375	7,5	145	297	301	-	-	811	899		
0,75	15	145	563	563	-	-	1 484	1 370		
1,5	30	145	1 096	1 143	-	-	2 610	2 621		
3	60	145	N.D.	N.D.	-	-	N.D.	N.D.		

N.D. Non déterminée S.É. Aucun échantillon recueilli

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **CLOLAR**[®]

Clofarabine pour injection

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **CLOLAR** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **CLOLAR**.

Mises en garde et précautions importantes

CLOLAR vous sera administré / sera administré à votre enfant sous la supervision d'un professionnel de la santé ayant de l'expérience dans l'utilisation des médicaments contre le cancer.

L'emploi de CLOLAR est associé aux effets secondaires graves suivants, dont certains peuvent être mortels :

- **Syndrome de lyse tumorale (SLT)** : causé par une destruction rapide et soudaine de cellules cancéreuses provoquée par le traitement
- **Syndrome de réponse inflammatoire systémique (SRIS)/syndrome de fuite capillaire** : inflammation touchant le corps entier, accompagnée d'une perte de liquides, causant une baisse importante de la tension artérielle
- **Entérocolite** : inflammation intestinale
- **Hémorragie** : saignements du cerveau, de l'estomac, de l'intestin ou des poumons
- **Réactions cutanées graves** : syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), épidermolyse bulleuse toxique (ÉBT)
- **Graves problèmes de foie** : lésion au foie causant une enflure de celui-ci (hépatotoxicité) et maladie veino-occlusive du foie
- **Insuffisance rénale** : peut être causée par le SLT ou par des infections
- **Myélosuppression** : forte diminution de la production de globules sanguins par la moelle osseuse
- **Infections** : y compris la sepsie grave, une infection du sang

Consulter le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre**, ci-dessous, pour obtenir de plus amples renseignements sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : CLOLAR ne doit pas être utilisé si vous êtes enceinte. Il peut causer du tort à l'enfant à naître.

Pour quoi CLOLAR est-il utilisé?

CLOLAR est utilisé pour traiter de jeunes patients (âgés de 1 à 21 ans) atteints d'un type de cancer du sang appelé leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) lorsque des traitements antérieurs n'ont pas fonctionné ou ont cessé de fonctionner.

Comment CLOLAR agit-il?

CLOLAR est un médicament employé en chimiothérapie. Il est utilisé pour détruire les cellules qui se

divisent rapidement, comme les cellules cancéreuses.

Quels sont les ingrédients dans CLOLAR?

Ingrédients médicinaux : clofarabine

Ingrédients non médicinaux : chlorure de sodium, eau pour injection

CLOLAR est disponible sous les formes posologiques suivantes :

solution stérile pour perfusion : 1 mg/mL

Ne prenez pas CLOLAR si :

- vous ou votre enfant avez déjà présenté une réaction allergique à la clofarabine ou à l'un ou l'autre des ingrédients de CLOLAR (voir la section **Quels sont les ingrédients dans CLOLAR?**).
- vous ou votre enfant présentez des cellules leucémiques dans le liquide entourant le cerveau et la moelle épinière.
- vous ou votre enfant avez éprouvé de graves problèmes de cœur, de foie, de reins ou de pancréas.
- vous ou votre enfant avez souffert de graves maladies du foie ou du rein ayant entraîné une dysfonction de ces organes.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre CLOLAR, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- si vous ou votre enfant avez éprouvé des problèmes de foie et/ou de reins.
- si vous ou votre enfant présentez des numérations faibles de vos cellules sanguines.
- si vous ou votre enfant prenez des médicaments qui agissent sur la tension artérielle ou la fonction cardiaque.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse, allaitement et fertilité – Femmes :

- Si vous êtes enceinte, pensez l'être ou pourriez le devenir, vous devrez en discuter avec votre médecin parce que le traitement par CLOLAR pourrait comporter des risques particuliers.
- Ne prenez pas CLOLAR si vous êtes enceinte. Il peut causer du tort à l'enfant à naître.
- Si vous êtes apte à devenir enceinte :
 - évitez de devenir enceinte pendant le traitement par CLOLAR. Utilisez une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant au moins 6 mois après l'administration de la dernière dose.
 - informez immédiatement votre médecin si vous devenez enceinte ou pensez l'être pendant le traitement.
- On ignore si CLOLAR passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter durant le traitement ni pendant les deux semaines qui suivent l'administration de la dernière dose.
- CLOLAR peut nuire à la fertilité. Cela signifie que vous pourriez avoir de la difficulté à avoir un enfant. Pour toute question à ce sujet, communiquez avec votre médecin.

Grossesse et fertilité – Hommes :

- Évitez de concevoir un enfant durant le traitement par CLOLAR.

- Durant votre traitement, utilisez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme enceinte, qui pourrait être enceinte ou qui est apte à procréer. Continuez d'utiliser cette méthode de contraception pendant les 3 mois suivant l'administration de la dernière dose.
- Informez immédiatement votre professionnel de la santé si votre partenaire devient enceinte ou pense l'être pendant votre traitement par CLOLAR.
- CLOLAR peut nuire à la fertilité. Il est recommandé de discuter de la conservation du sperme avec votre professionnel de la santé avant d'entreprendre le traitement par CLOLAR.

Déshydratation : Comme c'est le cas avec d'autres médicaments utilisés en chimiothérapie, vous pourriez présenter des vomissements et de la diarrhée pendant le traitement par CLOLAR, ce qui pourrait causer une déshydratation menant à une baisse de la tension artérielle. Si vous pensez être déshydraté ou si vous présentez des étourdissements, des vertiges, un évanouissement ou si votre débit urinaire diminue, consultez immédiatement votre professionnel de la santé.

Examens et analyses : Des prélèvements sanguins seront faits régulièrement. Les résultats de ces analyses indiqueront les effets de CLOLAR sur votre sang, votre foie et vos reins à votre professionnel de la santé. Une analyse de la moelle osseuse sera réalisée avant le début de chaque cycle de traitement. Votre fonction pulmonaire, votre tension artérielle, vos taux sanguins d'électrolytes et votre poids seront également surveillés durant le traitement.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Comment prendre CLOLAR :

- CLOLAR sera administré, à vous ou à votre enfant, par un professionnel de la santé. Le médicament sera administré dans une veine du bras (administration intraveineuse).
- Environ 2 heures sont généralement nécessaires pour administrer CLOLAR. Cependant, vous pourriez recevoir d'autres médicaments avant ou après CLOLAR. Par conséquent, le traitement entier pourrait prendre plus de 2 heures.
- CLOLAR sera administré en cycles de traitement qui comprennent des périodes de repos entre les traitements. Ces périodes de repos donnent l'occasion au corps de produire de nouvelles cellules saines et de reprendre des forces avant le prochain traitement. CLOLAR est habituellement administré une fois par jour pendant 5 jours, suivis d'une période de repos de 2 à 6 semaines. Votre professionnel de la santé vous fournira le calendrier de vos traitements.
- Votre professionnel de la santé décidera pendant combien de temps vous aurez besoin de CLOLAR, selon votre maladie, les autres médicaments que vous recevez et la réponse de votre corps à ces médicaments.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la santé décidera de la dose de CLOLAR que vous ou votre enfant recevrez. La dose est différente d'un patient à l'autre et dépend de la taille, du poids et de la maladie traitée.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de CLOLAR, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre

centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à CLOLAR?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez CLOLAR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Nausées, vomissements et diarrhée pouvant entraîner une déshydratation.
- Constipation
- Céphalées
- Érythème
- Démangeaisons
- Fatigue, endormissement
- Perte d'appétit
- Douleur abdominale
- Anxiété, dépression, irritabilité
- Toux
- Bouffées vasomotrices
- Douleurs musculaires et articulaires, douleur au dos, douleur aux os, douleur rectale
- Douleurs aux extrémités (mains ou pieds)
- Faiblesse, sensation générale de malaise

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Myélosuppression (réduction importante de la production de cellules sanguines et de plaquettes par la moelle osseuse) : fatigue, faiblesse, ecchymoses et saignements (bleus) au moindre choc, saignements des gencives, sang dans l'urine, fatigue, frissons, fièvre, essoufflement ou autres signes d'infection		✓	
Infections (y compris la sepsie grave) : fièvre ou frissons, nausées, vomissements, diarrhée, sensation générale de malaise, étourdissements, température		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
corporelle élevée ou très basse, production d'urine faible ou nulle, tension artérielle basse, palpitations, respiration rapide, battements cardiaques rapides			
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, vertiges, essoufflement, battements cardiaques très rapides		✓	
Dyspnée : essoufflement ou gêne respiratoire		✓	
Hypotension (tension artérielle basse) : somnolence, étourdissements, maux de tête, vertiges, évanouissement, vision trouble (peuvent se produire au moment du passage de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	
Mucosite (inflammation et ulcération des muqueuses tapissant le tube digestif) : gencives douloureuses, rouges, luisantes ou enflées, lésions sur la langue ou dans la bouche ou la gorge, sang dans la bouche, difficulté à avaler ou douleur à la déglutition, difficulté à parler ou douleur au moment de parler, sécheresse de la bouche, sensation de brûlure légère ou douleur en mangeant		✓	
COURANT			
Hémorragie (saignements du cerveau, de l'estomac, de l'intestin ou des poumons) : <u>Cerveau</u> : maux de tête intenses et soudains, confusion, nausées, vomissements, convulsions, perte		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
de conscience <u>Estomac et intestins</u> : vomissements de sang, selles noires goudronneuses, sang dans les selles <u>Poumon</u> : fièvre, toux, toux sanglante, essoufflement			
Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (également appelé syndrome main-pied) : paumes des mains et plantes des pieds rouges ou enflées, callosités épaisses et cloques aux mains et aux plantes des pieds, engourdissement ou picotement, sensation de brûlure ou tiraillement de la peau	✓		
Troubles graves du foie (y compris l'hépatotoxicité et la maladie veino-occlusive) : ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urine foncée, selles pâles, douleur abdominale, nausées, vomissements, perte d'appétit, saignements rectaux, vomissements de sang, gain de poids et accumulation de liquide dans l'abdomen		✓	
Syndrome de lyse tumorale (destruction rapide et soudaine de cellules cancéreuses provoquée par le traitement) : respiration rapide, essoufflement, battements cardiaques rapides ou irréguliers, tension artérielle basse, spasmes ou secousses musculaires, faiblesse musculaire grave, douleur articulaire, fatigue, convulsions, peut mener à l'insuffisance rénale aiguë (enflure généralisée, diminution ou absence de la		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
production d'urine, urine brouillée)			
Épanchement péricardique (accumulation de liquide autour du cœur) : douleur vive, transperçante au centre ou du côté gauche de la poitrine, plus intense lors de l'inspiration, essoufflement, difficulté à respirer, évanouissement, palpitations, fièvre, fatigue, faiblesse ou sensation de malaise général, toux, enflure de l'abdomen ou des jambes		✓	
PEU COURANT			
Syndrome de Stevens-Johnson (SJS) ou épidermolyse bulleuse toxique (ÉBT) (réactions cutanées graves) : rougeur, cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des organes génitaux, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de douleurs corporelles ou d'enflure des ganglions		✓	
Réaction allergique : urticaire ou éruption cutanée, démangeaisons, difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	
Œdème pulmonaire (excès de liquide dans les poumons) : difficulté à respirer qui s'aggrave à l'effort ou en position couchée, essoufflement extrême, respiration rapide, douleur à la poitrine, respiration sifflante ou haletante,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
peau moite et froide, battements cardiaques irréguliers, toux accompagnée d'expectorations mousseuses, lèvres ayant une teinte bleue			
Syndrome de réponse inflammatoire systémique/ syndrome de fuite capillaire : respiration rapide, battements cardiaques rapides, fatigue, nausées, douleur abdominale, augmentation de la soif, tension artérielle très basse, température élevée ou basse, enflure, augmentation soudaine du poids, confusion mentale		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Entérocolite (inflammation intestinale) : douleur abdominale, nausées, vomissements, diarrhée, fièvre		✓	
Insuffisance rénale (graves problèmes de reins) : diminution du volume de l'urine ou absence d'urine, gonflement des pieds et des chevilles, gonflement du visage et des mains, fatigue, somnolence, nausées, vomissements, confusion, démangeaisons ou éruptions cutanées		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- en téléphonant sans frais au 1 866 234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

Votre professionnel de la santé conservera CLOLAR à une température se situant entre 15 et 30 °C. Il utilisera la solution immédiatement après l'avoir préparée.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de CLOLAR :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1 800 265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 25 novembre 2022