

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Evoltra 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque ml de solution à diluer contient 1 mg de clofarabine. Chaque flacon de 20 ml contient 20 mg de clofarabine.

Excipients :

Chaque flacon de 20 ml contient 180 mg de chlorure de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution transparente, presque incolore : pH compris entre 4,5 et 7,5 et osmolarité comprise entre 270 et 310 mOsm/l.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) chez des patients pédiatriques en rechute ou réfractaires après au moins deux lignes de traitement et pour lesquels aucune alternative thérapeutique ne permet d'envisager une réponse durable. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients de ≤ 21 ans au moment du diagnostic initial (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement devra être mis en place et supervisé par un médecin expérimenté dans la prise en charge des patients atteints de leucémies aiguës.

Posologie

Population adulte (y compris chez le sujet âgé) : les données actuelles, ne permettent pas d'établir un profil concernant la sécurité et l'efficacité de la clofarabine chez le patient adulte (voir rubrique 5.2).

Population pédiatrique : La dose recommandée est de 52 mg/m² de surface corporelle administrée par perfusion intraveineuse de 2 heures par jour pendant 5 jours consécutifs. La surface corporelle sera calculée à partir de la taille et du poids réels du patient mesurés avant le début de chaque cycle. Les cycles thérapeutiques seront répétés toutes les 2 à 6 semaines (à partir du premier jour du cycle précédent) après reconstitution d'une hématopoïèse normale (à savoir, un nombre absolu de neutrophiles $\geq 0,75 \times 10^9/l$) et un retour aux valeurs initiales des fonctions organiques. Une réduction de dose de 25 % peut être légitime chez les patients souffrant de toxicités importantes (voir ci-dessous). L'expérience chez des patients recevant plus de 3 cycles thérapeutiques est actuellement limitée (voir rubrique 4.4).

La majorité des patients répondant à la clofarabine obtiennent une réponse après 1 ou 2 cycles de traitement (voir rubrique 5.1). Par conséquent, le rapport bénéfice/risque potentiel associé à la

poursuite du traitement chez des patients ne montrant aucune amélioration hématologique et/ou clinique après 2 cycles de traitement devra être évalué par le médecin traitant (voir rubrique 4.4).

Chez l'enfant (poids < 20 kg) : Un temps de perfusion > 2 heures devra être envisagé afin d'aider à une réduction des symptômes d'anxiété et d'irritabilité et d'éviter toute concentration maximale de clofarabine excessive chez ce type de patient (voir rubrique 5.2).

Chez l'enfant (âgé de < 1 an) : Aucune donnée concernant la pharmacocinétique, la sécurité ou l'efficacité de la clofarabine n'est disponible chez le nourrisson. Par conséquent, il reste encore à établir une recommandation de posologie efficace et sûre pour ce type de patients.

Chez le patient atteint d'insuffisance rénale : Les données limitées disponibles indiquent que la clofarabine peut s'accumuler chez les patients dont la clairance de la créatinine est diminuée (voir rubriques 4.4 et 5.2). L'utilisation de la clofarabine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3) et une attention particulière sera portée aux patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine 30 - <60 ml/min), la dose doit être réduite de 50 % (voir rubrique 5.2).

Chez le patient atteint d'insuffisance hépatique : Il n'y a pas d'expérience chez l'insuffisant hépatique (bilirubine sérique > 1,5 x LSN avec ASAT et ALAT > 5 x LSN), alors que le foie constitue un organe cible de la toxicité présumé. Par conséquent il est contre-indiqué d'utiliser la clofarabine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3) et une attention particulière sera portée aux patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubrique 4.4).

Réduction de dose chez les patients souffrant de toxicités hématologiques : Si le nombre absolu de neutrophiles n'est pas récupéré dans les 6 semaines suivant le début du cycle de traitement, une ponction/biopsie médullaire devra être effectuée afin de déterminer si la maladie est potentiellement réfractaire. En cas de leucémie persistante non évidente, il est recommandé que la dose du cycle suivant soit réduite de 25 % par rapport à la dose précédente une fois un nombre absolu de neutrophiles $\geq 0,75 \times 10^9/l$ récupéré. En cas de nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$ pendant une période supérieure à 4 semaines depuis le début du dernier cycle, il est recommandé de réduire de 25 % la dose du cycle suivant.

Réduction de dose chez les patients souffrant de toxicités non-hématologiques

Événements infectieux : En cas d'infection cliniquement significative développée par le patient, le traitement par clofarabine pourra être interrompu jusqu'à ce que l'infection soit cliniquement contrôlée. Une fois l'infection contrôlée, le traitement pourra être repris avec administration de la dose totale. En cas d'apparition d'une seconde infection cliniquement significative, le traitement par clofarabine sera interrompu jusqu'à ce que l'infection soit cliniquement contrôlée puis potentiellement repris avec une réduction de dose de 25 %.

Événements non-infectieux : Si un patient souffre d'une ou plusieurs toxicités sévères (Critères de Toxicité CTC-NCI – Toxicités de Grade 3 excluant les nausées et les vomissements), le traitement sera différé jusqu'à disparition des toxicités et retour aux paramètres initiaux ou jusqu'à l'obtention d'un grade non sévère avec bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par clofarabine supérieur au risque d'une telle poursuite thérapeutique. Il sera ensuite recommandé d'administrer la clofarabine selon une réduction de dose de 25 %.

Si un patient souffre de la même toxicité sévère une deuxième fois, le traitement sera différé jusqu'à ce que l'on observe un retour de la toxicité aux paramètres initiaux ou jusqu'à l'obtention d'un grade non sévère avec bénéfice potentiel de la poursuite du traitement par clofarabine supérieur au risque d'une telle poursuite thérapeutique. Il sera ensuite recommandé d'administrer la clofarabine selon une réduction de dose supplémentaire de 25 %.

Tout patient souffrant d'une toxicité sévère une troisième fois, d'une toxicité sévère ne disparaissant pas en 14 jours (voir critères d'exclusions ci-dessus) ou d'une toxicité menaçant le pronostic vital ou invalidante (Toxicité de Grade 4 – Critères CTC-NCI) devra interrompre le traitement par clofarabine (voir rubrique 4.4).

Mode d'administration

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6. La posologie recommandée devra être administrée par perfusion intraveineuse, bien que le produit soit administré par cathéter veineux central au cours des études cliniques actuelles. Evoltra ne doit pas être mélangé ou administré de manière concomitante avec d'autres médicaments sur la même ligne de perfusion intraveineuse (voir rubrique 6.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la clofarabine ou à l'un des excipients (voir rubrique 6.1).

Utilisation chez le patient atteint d'insuffisance rénale sévère ou d'insuffisance hépatique sévère.

L'allaitement sera interrompu avant, pendant et après le traitement par Evoltra (voir rubrique 4.6).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Evoltra est un agent antinéoplasique puissant entraînant des réactions indésirables hématologiques et non-hématologiques potentiellement importantes (voir rubrique 4.8). Les paramètres suivants devront faire l'objet d'une surveillance étroite chez les patients sous traitement par clofarabine :

- Hémogramme et numération plaquettaire obtenus à intervalles réguliers, plus fréquemment chez le patient atteint de cytopénie.
- Surveillance de la fonction rénale et hépatique avant et au cours du traitement actif, ainsi qu'au terme de la thérapie. Une interruption immédiate du traitement par clofarabine aura lieu en cas d'augmentation prononcée de la créatinine ou de la bilirubine.
- Évaluation de l'état respiratoire, de la pression sanguine, de l'équilibre hydroélectrolytique et du poids tout au long de la période d'administration de clofarabine sur 5 jours et immédiatement après cette période.

La myélosuppression doit être anticipée. Elle est généralement réversible et semble dose-dépendante. Une myélosuppression sévère, incluant neutropénie, anémie et thrombocytopenie, a été observée chez les patients traités par clofarabine. En outre, au début du traitement, la plupart des patients dans les études cliniques présentaient une atteinte hématologique en rapport avec la leucémie. En raison de l'immuno-déficience préexistante de ces patients et d'une neutropénie prolongée pouvant résulter du traitement par clofarabine, les patients présentent un risque élevé d'infections opportunistes sévères, à type de septicémie sévère d'évolution parfois fatale. Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière des signes et symptômes d'une infection et doivent être traités immédiatement.

La survenue d'entéocolites, notamment de colite neutropénique et de colite *C. difficile*, a été rapportée au cours du traitement par clofarabine. Elles ont été constatées plus fréquemment dans les 30 jours après traitement, et en cas de polychimiothérapie.

L'administration de clofarabine s'accompagne d'une réduction rapide des cellules leucémiques périphériques.

Les patients sous clofarabine devront être évalués et leurs paramètres surveillés afin de détecter tout signe et symptôme de syndrome de lyse tumorale et de libération de cytokines (ex. tachypnée, tachycardie, hypotension, œdème pulmonaire) susceptible d'apparaître au cours d'un Syndrome de

Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) d'un syndrome de fuite capillaire et/ou d'un dysfonctionnement organique (voir rubrique 4.8).

- L'administration prophylactique d'allopurinol pourra être envisagée si une hyperuricémie est attendue (lyse tumorale).
- Les patients devront être hydratés par voie intraveineuse pendant les 5 jours de traitement par clofarabine, afin de réduire les effets de lyse tumorale et tout autre évènement.
- L'utilisation de stéroïdes prophylactiques (par ex., 100 mg/m² d'hydrocortisone du Jour 1 au Jour 3) pourra permettre de prévenir les signes ou symptômes de SRIS ou de fuite capillaire.

Le traitement par clofarabine sera immédiatement interrompu en cas d'apparition de signes ou de symptômes précoces du SRIS/du syndrome de fuite capillaire ou de dysfonctionnement organique prononcé et un traitement d'appoint adéquat sera mis en place. En outre, le traitement par clofarabine devra être interrompu si le patient présente une hypotension au cours des 5 jours d'administration, quelqu'en soit la cause. La poursuite du traitement par clofarabine (avec généralement administration d'une dose plus faible) peut être envisagée lorsque l'état des patients est stable et après retour aux valeurs normales des fonctions organiques.

La majorité des patients répondant à la clofarabine obtiennent une réponse après 1 ou 2 cycles de traitement (Cf. rubrique 5.1). Par conséquent, chez les patients ne montrant aucune amélioration hématologique et/ou clinique après 2 cycles de traitement, le rapport bénéfice/risque potentiel associé à la poursuite du traitement devra être évalué par le médecin traitant.

Les patients atteints d'une affection cardiaque ou recevant des médicaments connus pour leurs effets sur la pression sanguine ou la fonction cardiaque devront faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement par clofarabine (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Il n'y a pas d'étude clinique chez l'enfant atteint d'insuffisance rénale (définie dans les études cliniques par une créatinine sérique ≥ 2 x LSN par rapport à l'âge), alors que la clofarabine est principalement éliminée par le rein. Les données de pharmacocinétique indiquent que la clofarabine peut s'accumuler chez les patients présentant une diminution de la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2). Par conséquent, une attention particulière sera portée lors de l'utilisation de la clofarabine chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée (voir rubriques 4.2 pour les ajustements de dose). Le profil de tolérance de la clofarabine n'a pas été établi chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave ni chez les patients recevant une transplantation rénale (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et de produits éliminés par sécrétion tubulaire, tels que les AINS, l'amphotéricine B, le méthotrexate, les aminosides, les organoplatines, le foscarnet, les pentamidines, les immunosuppresseurs ciclosporine et tacrolimus, l'aciclovir et le valganciclovir, devra être évitée, en particulier au cours de la période de 5 jours d'administration de la clofarabine ; il est préférable de ne pas administrer de médicaments néphrotoxiques (voir rubriques 4.5 et 4.8).

Les patients traités par clofarabine peuvent présenter des vomissements et diarrhées ; ils doivent donc être informés des mesures appropriées à prendre pour éviter toute déshydratation. Il doit être indiqué aux patients de consulter un médecin en cas de vertiges, de syncopes répétées ou de baisse du débit urinaire. L'administration prophylactique d'antiémétiques doit être envisagée.

Il n'y a pas d'expérience chez l'insuffisant hépatique (bilirubine sérique $> 1,5$ x LSN avec ASAT et ALAT > 5 x LSN), alors que le foie constitue un organe cible de la toxicité présumé. Par conséquent, une attention particulière sera portée lors de l'utilisation de la clofarabine chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée (voir rubriques 4.2 et 4.3). L'utilisation concomitante de médicaments associés à une toxicité hépatique devra être évitée autant que possible (voir rubriques 4.5 et 4.8). Si un patient présente une toxicité hématologique de neutropénie de grade 4 (nombre absolu de neutrophiles $< 0,5 \times 10^9/l$) durant ≥ 4 semaines, la dose devra alors être réduite de 25 % au cours du cycle suivant.

Tout patient souffrant d'une toxicité non hématologique sévère (Toxicité de Grade 3 – Critères CTC-NCI) une troisième fois, d'une toxicité sévère ne disparaissant pas en 14 jours (à l'exception des nausées/des vomissements) ou d'une toxicité non hématologique et non infectieuse menaçant le pronostic vital ou invalidante (Toxicité de Grade 4 - Critères CTC-NCI) devra interrompre le traitement par clofarabine (voir rubrique 4.2).

Chez les patients ayant reçu antérieurement une transplantation de cellules souches hématopoïétiques, un traitement par clofarabine (40 mg/m²) en association avec de l'étoposide (100 mg/m²) et du cyclophosphamide (440 mg/m²) est associé à un risque accru d'hépatotoxicité suggestive d'une maladie veino-occlusive (MVO). Des événements hépatotoxiques graves ont été observés lors d'une étude de phase 1/2 avec la clofarabine administrée en association chez des patients pédiatriques présentant une leucémie aiguë en rechute ou réfractaire.

Les données actuellement disponibles concernant la sécurité et l'efficacité de la clofarabine administrée pendant plus de 3 cycles de traitement sont limitées.

Chaque flacon d'Evoltra contient 180 mg de chlorure de sodium, ce qui équivaut à 3,08 mmol (ou 70,77 mg) de sodium : cette information devra donc être prise en considération par les patients suivant un régime pauvre en sel.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

A ce jour, aucune étude d'interaction officielle avec la clofarabine n'a été réalisée. Notons toutefois qu'aucune interaction cliniquement significative avec d'autres médicaments ou analyses de laboratoire n'est actuellement connue.

On n'a pas détecté que la clofarabine était métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP). Par conséquent, il est peu probable que la clofarabine puisse interagir avec des substances actives ayant une activité inhibitrice ou inductrice d'enzymes du cytochrome P450. En outre, il est peu probable que la clofarabine inhibe l'une des 5 isoformes principales du CYP humain (1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A4) ou qu'elle soit un inducteur de 2 de ces isoformes (1A2 et 3A4) aux concentrations plasmatiques obtenues suite à une perfusion intraveineuse de 52 mg/m²/jour. De ce fait, il n'est pas envisagé que la clofarabine puisse modifier le métabolisme de substances actives qui sont des substrats connus de ces enzymes.

La clofarabine est principalement éliminée par le rein. De ce fait, l'utilisation concomitante de médicaments néphrotoxiques et de produits éliminés par sécrétion tubulaire, tels que les AINS, l'amphotéricine B, le méthotrexate, les aminosides, les organoplatines, le foscarnet, les pentamidines, les immunosuppresseurs ciclosporine et tacrolimus, l'aciclovir et le valganciclovir, devra être évitée, en particulier au cours de la période de 5 jours d'administration de la clofarabine (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

Le foie constitue un organe cible potentiel de la toxicité. Par conséquent, l'utilisation concomitante de médicaments associés à une toxicité hépatique devra être évitée autant que possible (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Les patients recevant des médicaments connus pour leurs effets sur la pression sanguine ou la fonction cardiaque devront faire l'objet d'une surveillance étroite au cours du traitement par clofarabine (voir rubriques 4.4 et 4.8).

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge d'avoir des enfants et les hommes actifs sexuellement devront utiliser des méthodes de contraception efficaces tout au long du traitement.

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de la clofarabine chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction comprenant une tératogénicité (voir rubrique 5.3). La clofarabine est susceptible d'être à l'origine de malformations graves pour l'enfant lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. Par conséquent, Evoltra ne doit pas être utilisé au cours de la grossesse, en particulier au cours du premier trimestre, à moins d'une nécessité absolue (à savoir, uniquement si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur aux risques encourus par le fœtus). En cas de grossesse survenant au cours du traitement par clofarabine, la patiente devra impérativement être informée des dangers potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

La possibilité que la clofarabine ou ses métabolites puissent passer dans le lait maternel humain reste inconnue. Le passage de la clofarabine dans le lait n'a pas fait l'objet d'études chez l'animal. Néanmoins, étant donné la possibilité de réactions indésirables graves pour le nouveau-né, il est impératif d'interrompre l'allaitement avant, pendant et après le traitement par Evoltra (voir rubrique 4.3).

Fécondité

On a observé des toxicités proportionnelles à la dose administrée sur les organes reproducteurs mâles chez la souris, le rat et le chien, ainsi que des toxicités sur les organes reproducteurs femelles chez la souris (voir rubrique 5.3). Les conséquences du traitement par clofarabine sur la fertilité chez l'être humain étant inconnues, il est recommandé de discuter avec le/la patient(e) de ses intentions et de programmer la grossesse le cas échéant.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de la clofarabine sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, les patients devront être informés des effets indésirables potentiels du traitement, comme une sensation vertigineuse, des étourdissements ou des évanouissements. Il leur sera alors conseillé de ne pas conduire ni d'utiliser de machines dans de telles circonstances.

4.8 Effets indésirables

Les informations suivantes sont basées sur des données issues d'études cliniques au cours desquelles 115 patients (> 1 et ≤ 21 ans) souffrant soit de LAL, soit de leucémie aiguë myéloïde (LAM) ont reçu au moins une dose de clofarabine à la posologie recommandée de 52 mg/m² par jour x 5. Les réactions indésirables sont énumérées par classe de systèmes d'organes et par fréquence (très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) et très rare (<1/10 000)) dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont également inclus dans le tableau ci-dessous sous la catégorie de fréquence « indéterminée » (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Chez les patients atteints de LAL ou de LAM à un stade avancé la causalité des effets indésirables peut être difficile à évaluer étant donné la diversité des symptômes liée à l'affection sous-jacente, à sa progression et à la co-administration de nombreux médicaments.

La quasi totalité des patients (98 %) a présenté au moins un effet indésirable considéré comme lié à la clofarabine par l'investigateur de l'étude. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient les suivants: nausée (61 % des patients), vomissements (59 %), neutropénie fébrile (35 %),

céphalées (24 %), rash (21 %), diarrhée (20 %), prurit (20 %), pyrexie (19 %), syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire (15 %), fatigue (14 %), anxiété (12 %), inflammation muqueuse (11 %) et bouffées congestives (11 %). Soixante-huit patients (59 %) ont manifesté au moins un effet indésirable grave lié à la clofarabine. Un patient a arrêté le traitement en raison d'une hyperbilirubinémie de grade 4 considérée comme liée à la clofarabine, après avoir reçu une dose de 52 mg/m²/jour de clofarabine. Trois patients sont décédés suite à des effets indésirables considérés par l'investigateur de l'étude comme liés à la clofarabine : un de détresse respiratoire, lésions hépatocellulaires et syndrome de fuite capillaire ; un patient de sepsie à ERV et défaillance multiorganique et un patient de choc septique et défaillance multiorganique.

Réactions indésirables considérées comme liées à la clofarabine et rapportées à des fréquences $\geq 1/100$ (c'est à dire chez $> 1/115$ patients) au cours des études cliniques et après commercialisation	
Infections et infestations	<i>Fréquent</i> : choc septique*, sepsis, bactériémie, pneumonie, herpes zoster, herpes simplex, candidose buccale <i>Fréquence indéterminée</i> : Colite <i>C. difficile</i>
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	<i>Fréquent</i> : syndrome de lyse tumorale*
Affections hématologiques et du système lymphatique	<i>Très fréquent</i> : neutropénie fébrile <i>Fréquent</i> : neutropénie
Affections du système immunitaire	<i>Fréquent</i> : hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	<i>Fréquent</i> : anorexie, diminution de l'appétit, déshydratation
Affections psychiatriques	<i>Très fréquent</i> : anxiété <i>Fréquent</i> : agitation, instabilité psychomotrice, modification de l'état mental
Affections du système nerveux	<i>Très fréquent</i> : céphalées <i>Fréquent</i> : somnolence, neuropathie périphérique, paresthésie, vertiges, tremblements
Affections de l'oreille et du labyrinthe	<i>Fréquent</i> : hypoacousie
Affections cardiaques	<i>Fréquent</i> : épanchement péricardique*, tachycardie*
Affections vasculaires	<i>Très fréquent</i> : bouffées congestives* <i>Fréquent</i> : hypotension*, syndrome de fuite capillaire, hématomes
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	<i>Fréquent</i> : détresse respiratoire, épistaxis, dyspnée, tachypnée, toux
Affections gastro-intestinales	<i>Très fréquent</i> : vomissements, nausées, diarrhée <i>Fréquent</i> : hémorragie buccale, saignement des gencives, hématomose, douleurs abdominales, stomatite, douleur de l'abdomen supérieur, proctalgie, ulcération buccale <i>Fréquence indéterminée</i> : Pancréatite élévation de l'amylase et de la lipase sériques, entérocolite, colite neutropénique
Affections hépatobiliaires	<i>Fréquent</i> : hyperbilirubinémie, ictère, maladie veino-occlusive, augmentation des aminotransférases ALT* (alanine) et AST* (aspartate)
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	<i>Très fréquent</i> : fatigue, pyrexie, inflammation muqueuse <i>Fréquent</i> : défaillance multiorganique, syndrome de réponse inflammatoire systémique*, douleurs, frissons, irritabilité, œdème, œdème périphérique, sensations de chaleur, sensation de mal-être,
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	<i>Très fréquent</i> : syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, prurit <i>Fréquent</i> : éruption maculopapulaire, pétéchies, érythème, rash prurigineux, exfoliation cutanée, rash généralisé, alopecie, hyperpigmentation cutanée, érythème généralisé, rash érythémateux, sécheresse cutanée, hyperhidrose <i>Fréquence indéterminée</i> : Syndrome de Stevens Johnson (SJS), syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique)

Affections musculo-squelettiques et systémiques	<i>Fréquent</i> : douleurs aux extrémités, myalgie, douleurs osseuses, douleurs de la paroi thoracique, arthralgie, douleurs au niveau du cou et du dos
Affections du rein et des voies urinaires	<i>Fréquent</i> : hématurie*
Investigations	<i>Fréquent</i> : perte de poids
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	<i>Fréquent</i> : contusions

* = voir ci-dessous

**Tous les effets indésirables survenant au moins deux fois (c.-à-d. 2 événements ou plus (1,7 %)) sont mentionnés dans ce tableau

Atteintes hématologiques et du système lymphatique : les anomalies hématologiques les plus fréquemment observées chez les patients traités par clofarabine ont été : anémie (83,3 % ; 95/114), leucopénie (87,7 % ; 100/114), lymphopénie (82,3 % ; 93/113), neutropénie (63,7 % ; 72/113), et thrombocytopénie (80,7 % ; 92/114). La majorité des ces effets indésirables ont été de grade ≥ 3 .

Affections vasculaires : soixante-quatre patients sur 115 (55,7 %) ont présenté au moins un événement indésirable vasculaire. 23 patients sur 115 ont présenté un trouble vasculaire considéré comme lié à la clofarabine, les plus fréquemment rapportés étant les bouffées congestives (13 événements ; non graves) et l'hypotension (5 événements ; tous considérés comme graves ; voir rubrique 4.4). Néanmoins, la majorité de ces poussées hypotensives ont été observées chez des patients atteints d'infections sévères confondantes.

Affections cardiaques : au moins un événement cardiaque a été rapporté par 50 % des patients. 11 événements survenus chez 115 patients ont été considérés comme liés à la clofarabine mais aucun d'entre eux n'a été jugé grave et l'affection cardiaque la plus fréquemment rapportée était la tachycardie (35 %) (voir rubrique 4.4) ; chez 6,1 % des patients (7/115), la tachycardie a été considérée comme liée à la clofarabine. La plupart des événements indésirables d'origine cardiaque ont été observés au cours des 2 premiers cycles de traitement.

L'épanchement péricardique et la péricardite ont été rapportés chez 9 % (10/115) des patients. Trois de ces événements indésirables ont été évalués par la suite comme étant liés à la clofarabine : épanchement péricardique (2 événements ; dont 1 grave) et péricardite (1 événement ; non grave). Chez la majorité des patients (8/10), l'épanchement péricardique et la péricardite ont été jugés asymptomatiques et d'importance clinique légère ou nulle d'après l'examen échocardiographique. L'épanchement péricardique était lui cliniquement significatif chez 2 patients présentant un état hémodynamique précaire.

Infections et infestations : Quarante-huit pour cent des patients présentaient une ou plusieurs infections persistantes avant le début du traitement par clofarabine. Au total, après traitement par clofarabine, 83 % des patients ont présenté au moins 1 infection, fongique, virale ou bactérienne (Cf. rubrique 4.4). 21 événements (18,3 %) ont été considérés comme liés à la clofarabine, parmi lesquels une infection liée au cathéter (1 événement), une septicémie (2 événements) et un choc septique (2 événements ; 1 décès (Cf. ci-dessus)) ont été considérés comme graves.

Affections du rein et des voies urinaires : au moins un événement rénal ou urinaire a été rapporté chez 41 patients sur 115 (35,7 %). La toxicité rénale la plus fréquente chez les patients pédiatriques était l'augmentation du taux de créatinine. Un taux accru de créatinine de grade 3 ou 4 a été observé chez 8 % des patients. Des médicaments néphrotoxiques ou un syndrome de lyse tumorale avec ou sans hyperuricémie peuvent contribuer à une toxicité rénale (Cf. rubriques 4.3 et 4.4). Une hématurie a été observée chez 13 % de l'ensemble des patients. Quatre événements indésirables rénaux survenus chez 115 patients ont été considérés comme liés à la clofarabine ; aucun n'a été jugé grave : hématurie (3 événements) et insuffisance rénale aiguë (1 événement) (Cf. rubriques 4.3 et 4.4).

Affections hépatobiliaires : le foie constitue un organe cible potentiel de la toxicité de la clofarabine. 25,2 % des patients ont présenté au moins un événement hépatobiliaire (Cf. rubriques 4.3 et 4.4). Six événements ont été considérés comme liés à la clofarabine, parmi lesquels : cholécystite aiguë (1 événement), cholélithiase (1 événement), lésion hépatocellulaire (1 événement ; décès du patient (voir ci-dessus)) et hyperbilirubinémie (1 événement ; avec interruption du traitement (voir ci-dessus)) a été considéré comme grave. Deux cas de maladie veino-occlusive (MVO) chez des patients pédiatriques (1,7 %) ont été considérés comme liés au médicament à l'étude

De plus, 50 des 113 patients sous clofarabine ont présenté une élévation de grade ≥ 3 du taux d'ALAT, 36 patients sur 100 ont montré des taux d'ASAT élevés et 15 patients sur 114 des taux de bilirubine élevés. La majorité des augmentations d'ALAT et d'ASAT ont eu lieu dans les 10 jours ayant suivi l'administration de clofarabine et sont revenus à un grade ≤ 2 dans les 15 jours. Lorsque des données de suivi sont disponibles, la majorité des augmentations de la bilirubine revient à un grade ≤ 2 dans les 10 jours.

Syndrome de Réponse Inflammatoire Systémique (SRIS) ou syndrome de fuite capillaire : le SRIS et le syndrome de fuite capillaire (signes et symptômes de libération de cytokine par ex., tachypnée, tachycardie, hypotension, œdème pulmonaire) ont été rapportés comme événements indésirables chez 5 % (6 sur 115) des patients pédiatriques (5 LAL, 1 LAM) (Cf. rubrique 4.4). Treize cas de syndrome de lyse tumorale, de syndrome de fuite capillaire ou de SRIS ont été rapportés ; SRIS (2 événements, tous deux considérés comme graves), syndrome de fuite capillaire (4 événements, dont 3 considérés comme graves et associés) et syndrome de lyse tumorale (7 événements, dont 6 considérés comme associés et 3 comme graves).

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Des symptômes de surdosage sont néanmoins considérés comme possibles, à savoir : les nausées, les vomissements, la diarrhée et la myélosuppression sévère. A ce jour, la dose quotidienne la plus forte administrée à l'être humain est de 70 mg/m² pendant 5 jours consécutifs (2 patients pédiatriques LAL). Les toxicités observées chez ces patients comprenaient : les vomissements, une hyperbilirubinémie, des transaminases élevées et une éruption maculopapulaire.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Une interruption immédiate du traitement, une surveillance étroite du patient et un maintien des fonctions vitales approprié sont recommandées.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, antimétabolites, code ATC : L01BB06

Mécanisme d'action : La clofarabine est un antimétabolite nucléoside purique. Son activité antitumorale serait due à 3 mécanismes :

- Inhibition de l'ADN polymérase α entraînant la terminaison de l'élongation d'une chaîne d'ADN et/ou la synthèse/réparation de l'ADN.
- Inhibition de la ribonucléotide réductase avec réduction de la concentration cellulaire en désoxynucléotide triphosphate (dNTP).
- Rupture de l'intégrité de la membrane mitochondriale avec libération du cytochrome C et d'autres facteurs pro-apoptotiques entraînant l'apoptose même chez des lymphocytes non en division.

La clofarabine doit tout d'abord se répandre ou être transportée dans les cellules cibles où elle va être séquentiellement phosphorylée en mono- et diphosphate par des kinases intracellulaires pour

finalement donner le conjugué actif : le clofarabine 5'-triphosphate. La clofarabine montre une forte affinité pour l'une des enzymes phosphorylantes d'activation, la désoxycytidine kinase, dépassant celle du substrat naturel, la désoxycytidine.

En outre, la clofarabine présente une résistance plus forte à la dégradation cellulaire par l'adénosine désaminase et une sensibilité moindre au clivage phosphorolytique comparé aux autres substances actives de sa classe. Par contre, l'affinité du clofarabine triphosphate pour l'ADN polymérase α et la ribonucléotide réductase est similaire, voire supérieure à celle de la désoxyadénosine triphosphate.

Effets pharmacodynamiques : Les études *in vitro* ont montré que la clofarabine inhibe la croissance cellulaire et qu'elle est cytotoxique envers un grand nombre de lignées cellulaires de tumeurs solides et de tumeurs hématologiques prolifératives. On a également observé son activité contre les lymphocytes et les macrophages en phase de quiescence. En outre, on a observé que la clofarabine retardait la croissance tumorale et, dans certains cas, entraînait la régression tumorale chez toute une gamme de xénogreffes tumorales murines et humaines implantées chez la souris.

Efficacité et sécurité clinique :

Efficacité clinique : Afin de permettre une évaluation systématique des réponses observées chez les patients, un comité indépendant chargé de l'analyse des réponses en ouvert (*Independent Response Review Panel - IRRP*) a déterminé les taux de réponse suivants en se basant sur les définitions du *Children's Oncology Group* :

RC = Rémission complète	Patients répondant à chacun des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Pas d'argument en faveur de blastes circulants ou d'affection extramédullaire • Moelle osseuse M1 ($\leq 5\%$ de blastes) • Récupération des taux systémiques (plaquettes $\geq 100 \times 10^9/l$ et nombre absolu des neutrophiles $\geq 1,0 \times 10^9/l$)
RCp = Rémission complète en l'absence de récupération totale des plaquettes	• Patients répondant à tous les critères de RC à l'exception d'une récupération de la numération plaquettaire à $> 100 \times 10^9/l$
RP = Rémission partielle	Patients répondant à chacun des critères suivants : <ul style="list-style-type: none"> • Disparition totale des blastes circulants • Moelle osseuse M2 ($\geq 5\%$ et $\leq 25\%$ de blastes) et apparition de cellules progéniteurs normales • Moelle M1 ne pouvant être classifiée RC ou RCp
Taux de Rémission Globale (RG)	• (Nombre de patients en RC + Nombre de patients en RCp) \div Nombre de patients éligibles ayant reçu de la clofarabine

La sécurité et l'efficacité de la clofarabine ont été évaluées au cours d'une étude non-comparative en ouvert de phase I à doses croissantes portant sur 25 patients pédiatriques atteints de leucémie en rechute ou réfractaire (17 LAL ; 8 LAM) ayant connu un échec au traitement standard ou chez qui aucun autre traitement n'existait. L'administration de doses a débuté à 11,25 avec une progression à 15, 30, 40, 52 et 70 mg/m²/jour par perfusion intraveineuse pendant 5 jours toutes les 2 à 6 semaines selon la toxicité et la réponse. 9 des 17 patients atteints de LAL ont été traités par clofarabine, à raison d'une dose de 52 mg/m²/jour. Sur les 17 patients atteints de LAL, 2 ont réussi à obtenir une rémission complète (12 % ; RC) et 2 une rémission partielle (12 % ; RP) à des doses variables. Les facteurs dose-limitants de cette étude étaient l'hyperbilirubinémie, des transaminases élevées et une éruption maculopapulaire apparus à une dose de 70 mg/m²/jour (2 patients LAL ; voir rubrique 4.9).

Une étude multicentrique non-comparative de phase II en ouvert de la clofarabine a été menée afin de déterminer le taux de rémission globale (RG) chez des patients lourdement prétraités (≤ 21 ans au moment du diagnostic initial) avec LAL en rechute ou réfractaire selon la classification FAB (*French-American-British classification*). La dose maximum tolérée identifiée au cours de l'étude de phase I décrite ci-dessus de 52 mg/m²/jour de clofarabine a été administrée par perfusion intraveineuse

pendant 5 jours consécutifs toutes les 2 à 6 semaines. Le tableau ci-dessous résume les résultats d'efficacité clé de cette étude.

Les patients atteints de LAL ne devaient pas avoir été éligibles pour un traitement au potentiel curatif supérieur et devaient avoir vécu au moins deux récidives et/ou être réfractaire à deux traitements, c'est à dire qu'ils n'ont pas réussi à obtenir de rémission suite à au moins deux régimes thérapeutiques antérieurs. Avant d'être inclus dans cette étude, 58 des 61 patients (95 %) ont reçu entre 2 et 4 traitements d'induction différents et 18/61 (30 %) de ces patients ont reçu au moins 1 greffe antérieure de cellules souches hématopoïétiques. L'âge médian des patients traités (37 de sexe masculin, 24 de sexe féminin) était de 12 ans.

L'administration de la clofarabine a entraîné une réduction spectaculaire et rapide des cellules leucémiques périphériques chez 31 des 33 patients (94 %) dont le nombre absolu de blastes était mesurable initialement. Les 12 patients ayant obtenu une rémission globale (RC + RCp) montraient un temps de survie médian de 66,6 semaines à la date de recueil des données. Des réponses ont été observées chez les différents immunophénotypes de LAL, notamment ceux du type pré-B et T. Bien que le taux de transplantation ne constituait pas un critère d'évaluation pour cette étude, 10/61 patients (16 %) ont pu subir une greffe de cellules souches hématopoïétiques après le traitement par clofarabine (3 ayant obtenu une RC, 2 après une RCp, 3 après une RP, 1 patient considéré comme en échec du traitement par le comité indépendant d'analyse des réponses et 1 considéré comme impossible à évaluer par ce même comité). Les durées de réponse ne sont pas comparables car certains patients ont reçu une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

Résultats d'efficacité issus de l'étude pivot portant sur des patients (≤ 21 ans au moment du diagnostic initial) atteints de LAL en rechute ou réfractaire après au moins deux régimes thérapeutiques antérieurs				
Catégorie de Réponse	ITT* patients (n = 61)	Durée médiane de la rémission (semaines) (IC à 95 %)	Temps de progression médian (semaines)** (IC à 95 %)	Survie globale médiane (semaines) (IC à 95 %)
Rémission globale (RC + RCp)	12 (20 %)	<u>32,0</u> (9,7 à 47,9)	<u>38,2</u> (15,4 à 56,1)	<u>69,5</u> (58,6 à -)
RC	7 (12 %)	47,9 (6,1 à -)	56,1 (13,7 à -)	<u>72,4</u> (66,6 à -)
RCp	5 (8 %)	28,6 (4,6 à 38,3)	37,0 (9,1 à 42)	53,7 (9,1 à -)
RP	6 (10 %)	<u>11,0</u> (5,0 à -)	<u>14,4</u> (7,0 à -)	33,0 (18,1 à -)
RC + RCp + RP	18 (30 %)	<u>21,5</u> (7,6 à 47,9)	<u>28,7</u> (13,7 à 56,1)	66,6 (42,0 à -)
Échec au traitement	33 (54 %)	N/A	4,0 (3,4 à 5,1)	7,6 (6,7 à 12,6)
Impossibles à évaluer	10 (16 %)	N/A		
Totalité des patients	61 (100 %)	N/A	5,4 (4,0 à 6,1)	12,9 (7,9 à 18,1)

*ITT = en intention de traiter.
** Les patients en vie et en rémission au moment du dernier suivi ont été censurés dans l'analyse à ce même moment.

Durée de rémission individuelle et données de survie des patients ayant obtenu une RC ou RCp			
Meilleure réponse	Temps écoulé jusqu'à rémission globale (semaines)	Durée de rémission (semaines)	Survie globale (semaines)
Patients n'ayant pas subi de transplantation			
RC	5,7	4,3	66,6
RC	14,3	6,1	58,6
RC	8,3	47,9	66,6
RCp	4,6	4,6	9,1
RC	3,3	58,6	72,4
RCp	3,7	11,7	53,7
Patients ayant subi une transplantation alors qu'ils étaient en rémission continue*			
RCp	8,4	11,6+	145,1+
RC	4,1	9,0+	111,9+
RCp	3,7	5,6+	42,0
RC	7,6	3,7+	96,3+
Patients ayant subi une transplantation après un traitement alternatif ou une rechute*			
RCp	4,0	35,4	113,3+**
RC	4,0	9,7	89,4***
* Durée de rémission censurée au moment de la transplantation			
** Patient ayant subi une transplantation suite à un traitement alternatif			
*** Patient ayant subi une transplantation suite à une rechute			

Une autorisation de mise sur le marché « sous circonstances exceptionnelles » a été délivrée pour ce médicament. Cela signifie qu'en raison de la rareté de cette maladie il n'a pas été possible d'obtenir des informations complètes de cette spécialité pharmaceutique. L'Agence européenne du médicament réévaluera chaque année toute nouvelle information qui pourrait être disponible, et si nécessaire ce RCP sera mis à jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La pharmacocinétique de la clofarabine a été étudiée chez 40 patients âgés de 2 à 19 ans et atteints de LAL ou de LAM en rechute ou réfractaire. Les patients ont été inclus dans une étude unique de phase I (n = 12) et deux études de phase II (n = 14 / n = 14) de sécurité et d'efficacité au cours desquelles ils ont reçu des doses multiples de clofarabine par perfusion intraveineuse (voir rubrique 5.1).

Pharmacocinétique des patients âgés de 2 à 19 ans atteints de LAL ou de LAM en rechute ou réfractaire suite à l'administration de doses multiples de clofarabine par perfusion intraveineuse		
Paramètre	Estimations fondées sur une analyse non-compartimentale (n = 14 / n = 14)	Estimations fondées sur une autre analyse
Distribution :		
Volume de distribution (état d'équilibre)	172 l/m ²	
Liaison des protéines plasmatiques		47,1 %
Albumine sérique		27,0 %
Élimination :		
β demi-vie de la clofarabine	5,2 heures	
Demi-vie du clofarabine triphosphate		> 24 heures
Clairance systémique	28,8 l/h/m ²	
Clairance rénale	10,8 l/h/m ²	
Dose éliminée par les urines	57 %	

Une analyse multidimensionnelle a montré que la pharmacocinétique de la clofarabine dépendait du poids et bien que la numération leucocytaire ait été identifiée comme ayant un impact sur la pharmacocinétique de la clofarabine, ce facteur n'a pas semblé suffisant pour permettre de déterminer

un régime posologique pour chacun des patients en fonction de leur numération leucocytaire. Une perfusion intraveineuse de 52 mg/m² de clofarabine a produit une exposition équivalente quel qu'ait été le poids des patients. Par contre, la C_{max} est inversement proportionnelle au poids du patient et, par conséquent, les enfants de faible poids pourront présenter une C_{max} plus élevée au terme de la perfusion par rapport à un enfant « typique » de 40 kg ayant reçu la même dose de clofarabine par m². De ce fait, des temps de perfusion plus longs devront être envisagés chez les enfants pesant < 20 kg (voir rubrique 4.2).

La clofarabine est éliminée à la fois par voie rénale et non-rénale. Après 24 heures, environ 60 % de la dose est éliminée dans les urines sous forme inchangée. Les taux de clairance de la clofarabine semblent être bien plus élevés que la filtration glomérulaire suggérant que la filtration et la sécrétion tubulaire font partie des mécanismes de l'élimination rénale. Par contre, étant donné que la clofarabine n'a pas été détectée comme étant métabolisée par le système enzymatique du cytochrome P450 (CYP), les voies d'élimination non-rénales restent actuellement inconnues.

Aucune différence apparente de la pharmacocinétique n'a été observée entre les patients atteints de LAL et les patients atteints de LAM ni entre les hommes et les femmes.

Aucun impact sur l'efficacité ou la toxicité n'a été établi dans cette population après exposition à la clofarabine ou au clofarabine triphosphate.

Populations spécifiques :

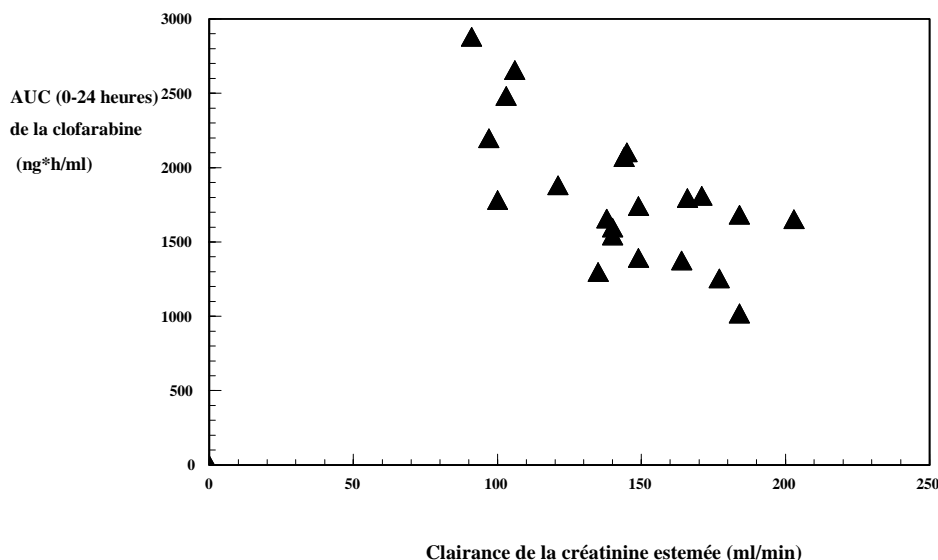
Adultes (> 21 et < 65 ans) : Les données actuellement disponibles étant insuffisantes, elles ne nous permettent pas d'établir un profil de sécurité et d'efficacité de la clofarabine chez le patient adulte. Cependant, la pharmacocinétique de la clofarabine chez l'adulte souffrant de LAM en rechute ou réfractaire suite à l'administration d'une dose unique de 40 mg/m² de clofarabine par perfusion intraveineuse sur 1 heure était comparable à celle décrite ci-dessus pour les patients âgés de 2 à 19 ans avec LAL et LAM en rechute ou réfractaire suite à l'administration de 52 mg/m² de clofarabine par perfusion intraveineuse sur 2 heures pendant 5 jours consécutifs.

Sujets âgés (≥ 65 ans) : Les données actuellement disponibles étant insuffisantes, elles ne nous permettent pas d'établir le profil de sécurité et d'efficacité de la clofarabine chez le sujet âgé.

Patients atteints d'insuffisance rénale : A ce jour, on ne dispose que de données limitées sur la pharmacocinétique de la clofarabine chez les patients pédiatriques présentant une diminution de la clairance de la créatinine. Ces données indiquent néanmoins que la clofarabine aurait tendance à s'accumuler chez ce type de patients (voir le schéma ci-dessous).

Les données de pharmacocinétiques de population obtenues chez des patients adultes et pédiatriques suggèrent que les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée stable (clairance de la créatinine 30 - <60 ml/min) recevant une dose réduite de 50 % présentent une exposition à la clofarabine similaire à ceux dont la fonction rénale est normale et qui reçoivent une dose standard.

AUC_{0-24 heures} de la clofarabine par rapport à la clairance de la créatinine estimée initialement chez des patients âgés de 2 à 19 ans avec LAL ou LAM en rechute ou réfractaire (n = 11 / n = 12) suite à l'administration de doses multiples de clofarabine par perfusion intraveineuse (estimation de la clairance de la créatinine d'après la formule de Schwartz)



Patients atteints d'insuffisance hépatique : Il n'y a pas d'expérience chez l'insuffisant hépatique (bilirubine sérique > 1,5 x LSN avec ASAT et ALAT > 5 x LSN), alors que le foie est un organe cible potentiel de la toxicité (voir rubriques 4.3 et 4.4).

5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicologie de la clofarabine chez la souris, le rat et le chien ont montré que les tissus à prolifération rapide étaient les organes cibles principaux de la toxicité.

Des effets cardiaques ont été observés chez le rat, lesquels répondaient à la définition d'une cardiomyopathie et ont entraîné l'apparition de signes d'insuffisance cardiaque suite à des cycles répétés de traitement. L'incidence de ces toxicités était à la fois dépendante de la dose de clofarabine administrée et de la durée du traitement. On a rapporté ces toxicités à des taux d'exposition (C_{max}) approximativement 7 à 13 fois supérieurs (après 3 cycles de doses ou plus) ou 16 à 35 fois supérieurs (après un ou plusieurs cycles de doses) aux taux d'expositions cliniques. Les effets minimes observés à des doses inférieures suggèrent qu'il existe un seuil de toxicité pour le cœur et que la pharmacocinétique plasmatique non linéaire du rat peut avoir joué un rôle dans les effets observés. Le risque potentiel pour l'être humain reste inconnu.

On a rapporté une néphropathie glomérulaire chez le rat à des taux d'exposition 3 à 5 fois plus élevés que l'AUC clinique après 6 cycles d'administration de doses de clofarabine. Cette affection se caractérisait par un épaississement mineur de la membrane basale glomérulaire avec lésion tubulaire uniquement légère et non associée à des modifications des paramètres sériques.

On a observé des effets hépatiques chez le rat suite à une administration chronique de clofarabine. Ces effets hépatiques illustrent probablement une superposition de modifications dégénératives et régénératrices résultant des cycles de traitement et n'étaient pas associés à des modifications des paramètres sériques. Un argument histologique en faveur de conséquences hépatiques a été observé chez le chien suite à une administration aiguë de doses élevées, lequel n'était pas non plus accompagné de modifications des paramètres sériques.

Des toxicités dose-dépendantes sur les organes reproducteurs mâles ont été observées chez la souris, le rat et le chien. Ces effets comprenaient une dégénérescence bilatérale de l'épithélium séminifère avec rétention des spermatozoïdes et atrophie des cellules interstitielles chez le rat à des taux d'exposition exagérés (150 mg/m²/jour), ainsi qu'une dégénérescence cellulaire de l'épididyme et une dégénérescence de l'épithélium séminifère chez le chien à des taux d'exposition cliniquement pertinents (> 7,5 mg/m²/jour de clofarabine).

Une atrophie retard de l'ovaire ou une dégénérescence et apoptose de la muqueuse utérine ont été observées chez la souris femelle à la dose uniquement utilisée de 225 mg/m²/jour de clofarabine.

La clofarabine était tératogène chez le rat et le lapin. Une augmentation des pertes post-implantatoires, une réduction des poids corporels fœtaux et une réduction des tailles des portées associée à une augmentation du nombre de malformations (externes marquées, tissus souples) et d'altérations du squelette (notamment un retard de l'ossification) ont été rapportées chez le rat recevant des doses produisant approximativement 2 à 3 fois l'exposition clinique (54 mg/m²/jour) et chez le lapin recevant 12 mg/m²/jour de clofarabine (absence de données sur l'exposition chez le lapin). Le seuil de toxicité congénitale a été considéré de 6 mg/m²/jour chez le rat et de 1,2 mg/m²/jour chez le lapin. Le taux d'effets non observables de toxicité maternelle chez le rat était de 18 mg/m²/jour et de plus de 12 mg/m²/jour chez le lapin. Aucune étude sur la fertilité n'a été réalisée.

Des études de la génotoxicité ont montré que la clofarabine n'était pas mutagène au cours du test de mutation reverse bactérienne, mais qu'elle entraînait des effets clastogènes au cours du test d'aberration chromosomique inactivé sur des cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) et du test du micronoyau *in vivo* chez le rat.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été réalisée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Eau pour préparations injectables

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

3 ans

Le médicament dilué est chimiquement et physiquement stable pendant 3 jours à une température comprise entre 2°C et 8°C et à température ambiante. D'un point de vue microbiologique, il doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation seront sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2°C et 8°C à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament dilué, voir rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I muni d'un bouchon en caoutchouc bromobutyl, d'un opercule de type « flip-off » en polypropylène et d'une bague de sertissage en aluminium. Les flacons contiennent 20 ml de solution à diluer pour perfusion et sont disponibles dans une boîte. Chaque boîte peut contenir 1, 3, 4, 10 ou 20 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Evoltra 1 mg/ml, solution à diluer pour perfusion, doit être reconstitué avant administration. La solution sera filtrée grâce à un filtre seringue stérile de 0,2 micromètre et ensuite diluée dans une solution pour perfusion intraveineuse de chlorure de sodium de 9 mg/ml (0,9 %) afin d'obtenir un volume total correspondant aux exemples présentés dans le tableau ci-dessous. Notons que le volume de dilution final dépendra de l'état clinique du patient et sera déterminé à la discrétion du médecin. (Si l'utilisation d'un filtre seringue de 0,2 micromètre n'est pas possible, la solution à diluer pour perfusion devra être pré-filtrée avec un filtre de 5 micromètres, diluée, puis administrée par l'intermédiaire d'un filtre de 0,22 micromètre pré-implanté sur la ligne de perfusion).

Suggestion d'un profil de dilution respectant la posologie recommandée de 52 mg/m ² /jour de clofarabine		
Surface corporelle (m ²)	Solution à diluer (ml)*	Volume dilué total
≤ 1,44	≤ 74,9	100 ml
1,45 à 2,40	75,4 à 124,8	150 ml
2,41 à 2,50	125,3 à 130,0	200 ml

* Chaque ml de solution à diluer contient 1 mg de clofarabine. Chaque flacon de 20 ml contient 20 mg de clofarabine. Par conséquent, pour les patients ayant une surface corporelle ≤ 0,38 m², le contenu partiel d'un seul flacon sera suffisant pour obtenir la posologie quotidienne recommandée de clofarabine. A l'inverse, pour les patients dont la surface corporelle est > 0,38 m², les contenus de 1 à 7 flacons seront nécessaires pour obtenir la posologie quotidienne recommandée de clofarabine.

Vérifiez que le médicament dilué est bien une solution transparente et incolore. Procédez à une inspection visuelle afin d'éliminer la possibilité de matière particulaire et de décoloration avant de pratiquer l'administration.

Evoltra est à usage unique seulement. Tout produit non utilisé devra être éliminé.

Les procédures concernant la manipulation des agents antinéoplasiques devront être strictement suivies. Les médicaments cytotoxiques devront être manipulés avec précaution.

Il est recommandé d'utiliser des gants jetables et un équipement de protection pour manipuler Evoltra. En cas de contact avec les yeux, la peau ou les muqueuses, procédez à un rinçage immédiat et abondant à l'eau claire.

Evoltra ne doit en aucun cas être manipulé par la femme enceinte.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411DD Naarden
Pays-Bas

Tél +31 (0)35 699 12 00
Fax: +31 (0) 35 694 32 14

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/06/334/005 1 flacon
CIP : 34009 575 677 7 4

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 29 mai 2006
Date de renouvellement de l'autorisation : 24 mars 2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

novembre 2011

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.

11. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I
Médicament réservé à l'usage hospitalier.
Prescription réservée aux spécialistes en oncologie, en hématologie ou en pédiatrie, aux médecins compétents en cancérologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

12. CONDITION DE PRISE EN CHARGE

Agréé collectivités.

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix
78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex
n° Indigo : 0 825 825 863 – Pharmacovigilance : n° Indigo : 0 825 801 051
Information médicale et pharmaceutique : n° Indigo : 0 825 801 403
n° indigo : 0,15 € TTC/min