

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de Leustatin solution à diluer pour perfusion contient 1 mg de cladribine.

Excipient à effet notoire : sodium (38,2 mg/10 ml).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour perfusion.

Solution limpide, incolore

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Leustatin est indiqué pour une utilisation chez les adultes dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Le traitement indiqué pour la leucémie à tricholeucocytes (LT) consiste en une cure unique de Leustatin administrée en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs. La dose est de 0,09 mg/kg/jour. Il est déconseillé de s'écarter de cette posologie. En cas d'apparition de neurotoxicité ou de toxicité rénale, le médecin doit envisager un ralentissement ou une interruption du traitement.

On n'a pas défini de facteurs de risque spécifiques susceptibles d'augmenter la toxicité de Leustatin.

Compte tenu de la toxicité connue de cette classe de médicaments, la prudence s'impose chez les patients atteints d'insuffisance rénale confirmée ou suspectée ainsi que chez les patients atteints de maladies graves de la moelle osseuse, quelle qu'en soit l'étiologie. Il faut suivre les patients de près, afin de détecter toute toxicité hématologique et non hématologique éventuelle (voir également rubrique 4.4).

Préparation et administration de la solution intraveineuse : avant d'administrer Leustatin, il faut d'abord diluer la solution dans un solvant approprié. Compte tenu du fait que le médicament ne contient ni substances antimicrobiennes, ni substances bactériostatiques, la solution de Leustatin doit être préparée dans des conditions aseptiques (voir rubrique 6.6).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la cladribine chez les enfants n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 4.4.10.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
Grossesse et allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Leustatin est un antitumoral puissant qui peut entraîner des effets indésirables toxiques éventuellement significatifs. Le médicament doit être administré sous la surveillance d'un médecin habilité, familiarisé avec les traitements antitumoraux.

Leucémie lymphatique chronique (LLC). Des données indiquent qu'un patient dont la LLC à lymphocytes B continue d'évoluer au cours d'un traitement par la fludarabine, ne réagira probablement pas à un traitement par Leustatin. L'utilisation de ce médicament est dès lors déconseillée chez ces patients.

Il a été fait mention d'infections graves (telles qu'une infection respiratoire, une pneumonie et une infection cutanée virale), y compris des infections fatales (notamment une septicémie) (voir rubrique 4.8).

Les infections actives doivent d'abord être traitées avant l'instauration du traitement par Leustatin. Les patients qui sont ou qui deviennent positifs au test de Coombs doivent être suivis de près dans la perspective d'une hémolyse possible. Chez les patients présentant un nombre élevé de leucocytes au départ, une administration d'allopurinol et une hydratation adéquate seront envisagées pour contrecarrer les éventuels effets indésirables du syndrome de lyse tumorale associé au traitement. Les patients doivent être étroitement surveillés en raison des infections éventuelles. Les patients souffrant d'une infection herpétique doivent être traités par l'aciclovir.

Ce médicament contient 38,2 mg de sodium par flacon d'injection, ce qui équivaut à 1,91% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte.

Le traitement des patients âgés doit être fondé sur une évaluation individuelle et sur une surveillance attentive de la numération sanguine ainsi que de la fonction rénale et hépatique. Une évaluation strictement spécifique au patient est nécessaire.

4.4.1 Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

Des cas de LEMP, dont certains d'issue fatale, ont été rapportés après utilisation de cladribine. Des cas de LEMP ont été rapportés de six mois à plusieurs années après un traitement par cladribine. Une association avec la lymphopénie prolongée a été rapportée dans un certain nombre de ces cas. Un diagnostic différentiel de LEMP doit être envisagé chez les patients présentant des signes ou symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux ou une aggravation de ces signes ou symptômes.

Le diagnostic d'une LEMP repose sur un examen par un neurologue, une imagerie par résonance

magnétique du cerveau et un dosage de l'ADN du virus JC (JCV) dans le liquide céphalo-rachidien par réaction en chaîne par polymérisation (PCR) ou une biopsie cérébrale suivie d'un test de dépistage du JCV. Une analyse négative par PCR ne permet pas d'écarter une LEMP. Une surveillance et des analyses complémentaires seront éventuellement justifiées si un diagnostic alternatif ne peut être établi. Les patients pour lesquels une LEMP est suspectée ne devraient plus recevoir de traitement par cladribine.

4.4.2 Insuffisance médullaire

Il convient de tenir compte d'une insuffisance de la fonction médullaire, en ce compris une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie. Cet effet semble proportionnel à la dose et est habituellement réversible. Dans les études cliniques, on a observé une diminution du nombre moyen de thrombocytes, du nombre absolu de neutrophiles et de la concentration d'hémoglobine au cours des 2 premières semaines de traitement. Ces valeurs ont ensuite augmenté et sont redevenues normales respectivement après 15 jours, 5 semaines et 8 semaines. Les effets myélosuppresseurs de Leustatin sont le plus marqués pendant le premier mois suivant le traitement. Un contrôle hématologique attentif est surtout indiqué pendant les 4 à 8 premières semaines qui suivent le traitement. Il convient d'envisager des précautions particulières chez les patients atteints d'un trouble sévère de la moelle osseuse, indépendamment de la cause, étant donné que l'on peut s'attendre à une aggravation de la myélosuppression (voir rubriques 4.4.7 et 4.8).

À la suite de l'immunosuppression à long terme associée aux analogues nucléosidiques tels que Leustatin, il existe un risque potentiel de tumeurs malignes secondaires. Les affections malignes hématologiques primaires sont également un facteur de risque de tumeurs malignes secondaires.

LT. Pendant les deux premières semaines de traitement, on a observé une diminution du nombre moyen de thrombocytes, du nombre absolu de neutrophiles et de la concentration d'hémoglobine. Ces valeurs ont ensuite augmenté et sont redevenues normales respectivement après 15 jours, 5 semaines et 8 semaines. Les effets myélosuppresseurs de Leustatin sont le plus marqués pendant le premier mois du traitement. Il est recommandé d'effectuer des contrôles hématologiques réguliers, surtout pendant les 4 à 8 premières semaines du traitement par Leustatin (voir rubrique 4.8).

LLC. Le nadir de la concentration d'hémoglobine, du nombre de thrombocytes et du nombre absolu de neutrophiles pendant les 2 premiers cycles du traitement par Leustatin est atteint pendant le deuxième cycle. Aucune toxicité cumulative ne se produit lors de l'administration de plusieurs cycles de traitement. Il est recommandé d'effectuer des contrôles hématologiques réguliers au cours du traitement.

4.4.3 Neurotoxicité

Une toxicité neurologique sévère (y compris paraparésie et quadriparésie irréversibles) a été décrite chez des patients traités en perfusion continue par des doses élevées de Leustatin (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes). La toxicité neurologique semble être fonction de la dose, mais avec la dose recommandée, des cas de neurotoxicité sévère ont été rarement signalés. En cas de neurotoxicité, il doit être envisagé de différer ou d'arrêter le traitement.

4.4.4 Fièvre/ infection

LT. Dans les études cliniques, environ 72% des patients (89/124) ont développé une fièvre en association avec Leustatin. Les cas de fièvre ont été observés pour la plupart au cours du premier mois de traitement

et n'étaient pas liés à une infection documentée.

LLC. De la fièvre a été rapportée chez 22 à 24% des patients atteints de LLC pendant le premier cycle du traitement par Leustatin, et chez moins de 3% des patients dans les cycles subséquents. Quarante patients sur 123 (32,5%) ont signalé au moins une infection au cours du premier cycle. Les infections suivantes ont été observées chez 5% ou plus des sujets : infection/inflammation respiratoire (8,9%), pneumonie (7,3%), infection bactérienne (5,7%) et infection cutanée virale (5,7%). Environ 70% des patients ont contracté au moins une infection au cours de la période d'étude d'une durée de 6 ans, laquelle comprenait le traitement et le suivi.

Comme la plupart des cas de fièvre sont survenus chez des patients neutropéniques, le patient doit être étroitement surveillé pendant le premier mois du traitement et une antibiothérapie empirique doit être instaurée lorsque c'est indiqué cliniquement. Les cas de fièvre doivent être étudiés au moyen de tests diagnostiques cliniques appropriés. Les risques et les avantages de ce médicament doivent être rigoureusement mis en balance chez les patients atteints d'une infection active. Comme la fièvre peut s'accompagner d'une perte liquidienne accrue, le patient doit être suffisamment hydraté (voir rubrique 4.8).

4.4.5 Syndrome de lyse tumorale

Des rares cas de syndrome de lyse tumorale ont été signalés chez des patients traités par la cladribine et atteints d'hémopathies malignes à charge tumorale élevée.

4.4.6 Effet sur les fonctions rénale et hépatique

Une insuffisance rénale aiguë a été signalée chez certains patients recevant de fortes doses de Leustatin. Comme il n'y a pas de données suffisantes concernant la posologie chez des patients atteints d'insuffisance rénale ou hépatique, la prudence est de mise lorsque de tels patients reçoivent ce médicament. Comme c'est le cas avec d'autres agents chimiothérapeutiques puissants, la surveillance des fonctions rénale et hépatique doit s'effectuer en fonction de l'indication clinique, notamment chez les patients présentant un trouble sous-jacent de la fonction rénale ou hépatique. En cas de néphrotoxicité, il doit être envisagé de différer ou d'arrêter le traitement (voir rubriques 4.8 et 4.9).

4.4.7 Analyses de laboratoire

Pour déterminer le degré de dépression hématopoïétique, il convient de contrôler régulièrement le profil hématologique du patient, aussi bien pendant le traitement qu'après. Dans les études cliniques, il s'est produit une baisse réversible de toutes les numérations globulaires, après quoi le nombre moyen de plaquettes a atteint $100 \times 10^9/l$ après 15 jours, le nombre absolu moyen de neutrophiles a atteint $1500 \times 10^6/l$ à la semaine 5 et le taux moyen d'hémoglobine a atteint 12 g/dl à la semaine 8.

4.4.8 Carcinogénèse / mutagenèse

Aucun potentiel oncogène n'a été observé dans une étude de carcinogénicité sur des souris auxquelles la cladribine avait été administrée par voie sous-cutanée. Ceci n'est pas la voie d'administration de Leustatin. Cependant le potentiel carcinogène de la cladribine ne peut pas être exclu sur la base de la génotoxicité démontrée. L'occurrence de cancers secondaires après le traitement par Leustatin ne peut pas être exclue.

4.4.9 Effet sur la fertilité

L'administration intraveineuse de cladribine à des singes cynomolgus a entraîné une suppression de

cellules à reproduction rapide, y compris de cellules testiculaires. Il convient de recommander aux hommes traités par Leustatin de ne pas engendrer d'enfant jusqu'à 6 mois après la dernière dose de Leustatin. Les femmes qui pourraient devenir enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Leustatin et poursuivre celle-ci durant 6 mois après la dernière dose du traitement (voir rubrique 4.6).

4.4.10 Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies. Dans une étude de phase I menée chez des patients de 1 an à 21 ans atteints de leucémie, Leustatin a été administré par perfusion intraveineuse continue à raison de 3 à 10,7 mg/m²/jour pendant 5 jours (0,5 à 2 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes). La toxicité limitant la dose a été déterminée par l'apparition d'une sévère myélosuppression accompagnée d'une neutropénie et d'une thrombocytopénie marquées. À la dose la plus élevée, 3 des 7 patients ont présenté une myélosuppression irréversible ainsi que des infections bactériennes ou fongiques systémiques fatales. Aucune toxicité exceptionnelle n'a été constatée.

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

La prudence est de rigueur lorsque l'on administre Leustatin après ou en même temps que d'autres médicaments dont on sait qu'ils provoquent une myélosuppression. Immédiatement après l'administration de Leustatin, la prudence est de rigueur si l'on veut administrer un autre traitement immunosuppresseur ou myélosuppresseur (voir rubriques 4.4.2 et 4.8 : insuffisance médullaire).

Étant donné qu'un risque accru d'infection est associé à une immunosuppression induite par la chimiothérapie, y compris par Leustatin, il est déconseillé d'administrer des vaccins vivants à des patients recevant Leustatin.

En conséquence du métabolisme intracellulaire comparable, une résistance croisée peut se produire avec des analogues nucléosidiques tels que la fludarabine et la 2'-désoxycoformycine. Par conséquent, l'administration concomitante d'analogues nucléosidiques et de cladribine est déconseillée.

Comme une interaction peut être attendue en cas d'administration concomitante de médicaments qui subissent une phosphorylation intracellulaire, comme c'est le cas des antiviraux, ou avec des médicaments inhibiteurs de l'absorption de l'adénosine (par ex. didanosine, ténofovir, adéfovir), l'utilisation de ces médicaments avec la cladribine est déconseillée.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Leustatin ne peut pas être utilisé pendant la grossesse. Les femmes qui peuvent devenir enceintes doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par Leustatin et la poursuivre durant 6 mois après la dernière dose du traitement. Si Leustatin est utilisé durant la grossesse ou que la patiente devient enceinte au cours du traitement, il faut l'avertir du risque potentiel pour le fœtus.

Leustatin est tératogène chez la souris et le lapin (voir rubrique 5.3).

On ne dispose d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par Leustatin ni durant les 6 mois qui suivent la dernière dose.

Fertilité

Il convient de recommander aux hommes traités par Leustatin de ne pas engendrer d'enfant jusqu'à 6 mois après la dernière dose de Leustatin (voir rubrique 4.4). Le cas échéant, les questions relatives à la fertilité doivent être discutées avec le patient.

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

Compte tenu de l'état médical du patient, la prudence est recommandée lorsque celui-ci entreprend durant le traitement des activités pour lesquelles une bonne condition physique est exigée.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

LT

L'innocuité de Leustatin a été évaluée chez 576 patients atteints de LT qui avaient été traités par Leustatin (études K90-091 et L91-048, n=576). Ces patients ont reçu au moins 1 injection de Leustatin et leurs résultats ont fourni les données de sécurité.

Le profil d'innocuité établi sur la base de ces études cliniques LT, les effets indésirables les plus souvent rapportés (soit une incidence $\geq 10\%$) étaient : pyrexie (33 %), fatigue (31 %), nausées (22 %), rash (16 %), maux de tête (14 %) et réaction au site d'injection (11%).

LLC

L'innocuité de Leustatin a été évaluée chez 266 patients atteints de LLC à lymphocytes B qui avaient été traités par Leustatin (études L91-999 et L091-048, n=266). Ces patients ont reçu au moins 1 injection de Leustatin et leurs résultats ont fourni les données de sécurité.

Le profil d'innocuité établi sur la base de ces études cliniques LLC, les effets indésirables les plus souvent rapportés (soit une incidence $\geq 10\%$) étaient : pyrexie (28 %), fatigue (22 %), réaction au site d'injection (21 %) et maux de tête (11 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Le tableau 1 indique tous les effets indésirables signalés lors de l'utilisation de Leustatin chez des patients atteints de LT ou de LLC et traités dans le cadre des études cliniques ou de l'expérience acquise après la commercialisation.

Les catégories de fréquence affichées font usage de la convention suivante : Très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $<1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $<1/100$) ; rares ($\geq 1/10\ 000$, $<1/1\ 000$) ; très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 1 : Effets indésirables signalés lors des études cliniques et dans la période de post-commercialisation

Système/ classe d'organes	Effets indésirables			
	Catégorie de fréquence			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Infections et infestations		Choc septique ^a , bactériémie ^m , cellulite ^m , infection localisée ^m , pneumonie ^m	Des infections opportunistes ^a , des infections herpétiques (rétinite herpétique, zona) ont été observées jusqu'à des mois et des années après le traitement par Leustatin ^a	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Cancers secondaires ^{a,1}		
Affections hématologiques et du système lymphatique (voir également rubriques 4.4.2 et 4.8).		Anémie hémolytique ^{a,b} , anémie, neutropénie fébrile ⁿ , thrombocytopénie (avec saignements ou pétéchies) ^m	Myélosuppression avec pancytopénie prolongée ^a , anémie aplasique ^a , hyperéosinophilie ^a , syndrome myélodysplasique ^a	
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité ^a		
Troubles du métabolisme et de la nutrition			Syndrome de lyse tumorale ^a	
Affections psychiatriques		Confusion ^{a, c} , anxiété ⁿ , insomnie ⁿ		
Affections du système nerveux	Céphalée	Sensation vertigineuse ⁿ	Baisse du niveau de conscience ^a , neurotoxicité ^{a,d}	
Affections oculaires		Conjonctivite ^a		
Affections vasculaires		Phlébite ^m		
Affections cardiaques		Tachycardie ⁿ , ischémie myocardique ⁿ		Décompensation cardiaque ⁿ , arythmie ⁿ

Tableau 1 : Effets indésirables signalés lors des études cliniques et dans la période de post-commercialisation

Système/ classe d'organes	Effets indésirables			
	Catégorie de fréquence			
	Très fréquent (≥ 1/10)	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Infiltrats interstitiels dans les poumons ^{a,e} , bruits respiratoires, toux anormale, dyspnée ^f , râle		
Affections gastro-intestinales	Nausée	Douleurs abdominales ^{g,n} , constipation ⁿ , diarrhée, flatulence ⁿ , vomissements		
Affections hépatobiliaires			Augmentation de la bilirubine ^a et des transaminases ^a	
Affections de la peau et des tissus sous-cutanés	Rash ^h	Urticaire ^a , ecchymose ⁿ , hyperhidrose ⁿ , pétéchies ⁿ , prurit ⁿ , purpura ^m	Syndrome de Stevens-Johnson ^a	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Arthralgie ⁿ , myalgie ⁿ , douleur ⁱ		
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale ^{a,j}		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration (voir également rubriques 4.4.4 et 4.8).	Réaction au site d'application ^k , fatigue, pyrexie	Asthénie, crépitations ^m , œdème localisé ^m , œdème ^m , frissons ⁿ , diminution de l'appétit ⁿ , malaise ⁿ , faiblesse musculaire, œdème périphérique		
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion ⁿ		

^a Cas signalés comme effets indésirables durant l'expérience acquise après la commercialisation

^b L'anémie hémolytique comprend l'anémie hémolytique auto-immune

^c La confusion comprend la désorientation

^d La toxicité neurologique comprend : neuropathie sensorielle périphérique, neuropathie motrice (paralysie), polyneuropathie et paraparésie

^e Les infiltrats interstitiels dans les poumons comprennent : infiltration pulmonaire, pneumopathie interstitielle, pneumopathie inflammatoire et fibrose pulmonaire

^f La dyspnée comprend : dyspnée, dyspnée à l'effort et respiration sifflante

^g La douleur abdominale comprend : gêne abdominale, douleur dans l'abdomen et douleurs dans l'abdomen (inférieur et l'abdomen supérieur)

^h Le rash comprend : érythème, rash et éruption cutanée (maculaire, maculopapulaire, papulaire, prurigineuse, pustuleuse et érythémateuse)

ⁱ La douleur comprend : douleur, dorsalgie, douleur thoracique, arthralgie, douleur osseuse et douleur dans les extrémités

- ^j L'insuffisance rénale comprend : insuffisance rénale aiguë et diminution de la fonction rénale
- ^k La réaction au site d'administration comprend : réaction au site d'administration, réaction au site d'un cathéter (cellulite, érythème, hémorragie et douleur) et réaction au site de perfusion (érythème, œdème et douleur)
- ^l À la suite de l'immunosuppression à long terme associée aux analogues nucléosidiques tels que Leustatin, il existe un risque potentiel de tumeurs malignes secondaires. Les affections malignes hématologiques primaires constituent également un facteur de risque de tumeurs malignes secondaires.
- ^m Cas rapportés comme effets indésirables dans les études cliniques en cas de LLC
- ⁿ Cas rapportés comme effets indésirables dans les études cliniques en cas de LT

Description de quelques effets indésirables spécifiques

Insuffisance médullaire

LT (données basées sur un sous-groupe de 124 patients qui ont été inclus dans l'étude K90-091) :

Une myélosuppression a été fréquemment observée au cours du premier mois du traitement par Leustatin. Une neutropénie (nombre absolu de neutrophiles inférieur à $500 \times 10^6/l$) a été observée chez 69% des patients, comparativement à 25% chez qui la neutropénie avait été constatée initialement. Une anémie sévère (taux d'hémoglobine inférieur à 8,5 g/dl) a été observée chez 41% des patients contre 12% au départ, et une thrombocytopénie (numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/l$) a été observée chez 15% des patients contre 5% chez qui la thrombocytopénie avait été constatée initialement. Quarante-trois pour cent (43%) des patients ont reçu des transfusions de globules rouges et 13% ont reçu des transfusions de plaquettes pendant le premier mois.

Au cours du traitement par la cladribine, on observe une baisse de longue durée du nombre de lymphocytes CD4 et une baisse transitoire du nombre de lymphocytes CD8. Lors du suivi de 78 des 124 patients qui avaient été inclus dans les études cliniques, le taux de CD4 était de 766/ μ l avant le traitement. Le nadir dans le nombre de CD4, qui a été atteint 4 à 6 mois après le traitement, était de 272/ μ l. Quinze mois après le traitement, le nombre moyen de CD4 était toujours inférieur à 500/ μ l. Bien que les nombres de CD8 aient initialement diminué, des chiffres croissants ont été observés après 9 mois. La signification clinique de la lymphopénie CD4 prolongée n'est pas claire. Une hypocellularité médullaire prolongée (< 35%) a été observée. On ignore si cela résulte d'une fibrose médullaire associée à la maladie ou d'une toxicité associée à Leustatin.

LLC (données basées sur un sous-groupe de 124 patients qui ont été inclus dans l'étude L91-999) :

Les patients atteints de LLC traités par Leustatin présentaient avant le traitement une myélosuppression plus grave que les patients atteints de LT ; une myélosuppression accrue a été observée durant les cycles 1 et 2 du traitement, le nadir étant atteint au cours du cycle 2. Le pourcentage de patients montrant des taux d'hémoglobine inférieurs à 8,5 g/dl était de 16,9% au départ, de 37,9% au cycle 1 et de 46,1% au cycle 2. Le pourcentage de patients montrant une numération plaquettaire inférieure à $20 \times 10^9/l$ était de 4,0 % au départ, de 20,2 % au cycle 1 et de 22,5 % au cycle 2. Le nombre absolu de neutrophiles est inférieur à $500 \times 10^6/l$ chez 18,5% des patients au départ, chez 56,5% au cycle 1, 61,8% au cycle 2, 59,3% au cycle 3 et 55,9% au cycle 4. Il semble n'y avoir aucune toxicité cumulative lors de l'administration de plusieurs cycles de traitement. Des anomalies sanguines prononcées qui avaient été remarquées pendant l'étude étaient soit déjà présentes avant que l'étude ne commence, soit concernaient des anomalies isolées qui ont disparu, ou bien avaient un lien avec le décès résultant de la maladie sous-jacente.

Fièvre / Infection

LT (données basées sur un sous-groupe de 124 patients qui ont été inclus dans l'étude K90-091) :

La fièvre a été fréquemment observée en tant qu'effet indésirable pendant le premier mois de l'étude. Au cours du premier mois, 12% des patients ont développé une fièvre sévère (c'est-à-dire atteignant 40°C ou plus). Chez 11 des 124 patients inclus dans l'étude, une infection documentée a été constatée dans le mois précédant le traitement. 31% des patients fébriles souffraient d'une infection documentée : 13,7 % d'entre eux présentaient une infection bactérienne, 6,5 % une infection virale et 6,5 % une infection fongique. Soixante-dix pour cent (70 %) de ces patients ont été traités de manière empirique par antibiotiques.

Des infections graves, y compris fatales (telles que septicémie, pneumonie) ont été signalées chez 7% des patients. Pendant le deuxième mois, le pourcentage total des infections documentées était de 8 % ; leur sévérité était légère à modérée et aucune infection systémique grave n'a été observée. Après le troisième mois, l'incidence mensuelle des infections était inférieure ou égale à celle observée durant les mois précédant le traitement par Leustatin.

Sur les 124 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes qui ont participé aux deux études, il y a eu 6 décès après le traitement : un décès dû à une infection, deux à une cardiopathie sous-jacente, et deux à des cas réfractaires de leucémie à tricholeucocytes avec complications infectieuses. Un seul patient est décédé en raison de la progression de la maladie après un traitement complémentaire par un autre agent chimiothérapeutique.

LLC (données basées sur un sous-groupe de 124 patients qui ont été inclus dans l'étude L91-999) :

Au cours du cycle 1, 23,6% des patients ont montré une pyrexie et 32,5% au moins une infection documentée. Les infections suivantes ont été observées chez au moins 5% des patients au cours du cycle 1 : infection/ inflammation respiratoire (8,9%), pneumonie (7,3%), infection bactérienne (5,6%), et infection cutanée virale (5,7%).

Au cours des cycles 2 à 9 inclus, 71,3% des patients ont contracté au moins une infection. Les infections survenant chez au moins 10% des patients étaient les suivantes : pneumonie (28,7%), infection bactérienne (21,8%), infection cutanée virale (20,8%), infection des voies respiratoires supérieures (12,9%), autres infections/ inflammations intestinales (12,9%), candidose buccale (11,9%), infection des voies urinaires (11,9%) et autres infections cutanées (11,9%). Dans l'ensemble, 72,4% des patients ont contracté au moins une infection pendant le traitement par Leustatin. Parmi ces patients, 32,6% avaient reçu un traitement immunosuppresseur concomitant (prednisone).

Données disponibles sur la sécurité après l'administration intraveineuse ou sous-cutanée chez des patients atteints de sclérose en plaques

Bien que l'administration de la cladribine ne puisse pas être recommandée pour d'autres indications que la leucémie à tricholeucocytes et la leucémie lymphoïde chronique, et que l'administration sous-cutanée ne puisse pas non plus être conseillée, on dispose de certaines données issues des études suivantes qui sont en cours d'évaluation quant à l'activité possible du médicament dans le traitement de la sclérose en plaques. Dans deux études qui portaient sur la voie intraveineuse, la cladribine a été administrée en perfusion à des doses de 0,087 à 0,1 mg/kg/jour pendant sept jours, ce schéma étant répété au total pendant 4 à 6 mois. Les doses cumulées obtenues de cette façon ont varié de 2,8 à 3,65 mg/kg. Par ailleurs, dans trois études qui portaient sur la voie sous-cutanée, la cladribine a été administrée à des doses de 0,07 à 0,14 mg/kg/jour pendant 5 jours, ce schéma étant répété au total pendant 2 à 6 mois. Les doses cumulées totales ont ainsi varié de 0,7 à 2,1 mg/kg.

Le profil d'innocuité qui a pu être établi sur la base de ces études reflète les effets lymphocytotoxiques et myélosuppresseurs attendus du médicament. Le profil est cohérent avec le profil d'innocuité établi pour les indications actuellement recommandées de LLC et LT en cas d'administration intraveineuse.

Dans ces études, la plupart des effets indésirables signalés fréquemment, y compris les effets graves, étaient des cas à mettre typiquement en relation avec la maladie sous-jacente. La plupart de ces événements sont survenus à une fréquence similaire avec le placebo et la cladribine. Une inflammation et/ou de la douleur au site d'injection ont été observées en cas d'injection sous-cutanée

du médicament à l'étude. Les sujets qui avaient reçu de la cladribine ont eu une incidence plus élevée d'infections des voies respiratoires supérieures, de purpura, d'hypertonie et de faiblesse musculaire par rapport aux sujets ayant reçu un placebo. La différence entre les groupes en ce qui concerne l'incidence de faiblesse musculaire était principalement imputable aux résultats d'un seul des investigateurs. À l'exception d'une plus grande incidence de thrombocytopenie après un traitement répété (8%) comparativement au premier traitement (4%), il n'y a pas eu de différences notables entre le profil d'effets indésirables du premier traitement et celui de traitements répétés chez les 78 sujets qui avaient reçu plus d'un traitement par la cladribine.

Des effets indésirables moins courants mais cliniquement significatifs ont été entre autres les effets liés à une myélosuppression et à une diminution de la fonction immunitaire (pneumonie, anémie aplasique, pancytopenie, thrombocytopenie, infections herpétiques et zona), et ces effets sont survenus soit seuls, soit avec une incidence et une gravité croissante chez des sujets d'étude ayant reçu une dose cumulée de cladribine de 2,8 mg/kg ou plus, en particulier lorsque la dose totale avait été administrée sur une courte période de seulement 4 mois.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du médicament chez les enfants n'ont pas été établies. Dans une étude de phase I menée chez des patients de 1 an à 21 ans atteints de leucémie, Leustatin a été administré par perfusion intraveineuse continue à raison de 3 à 10,7 mg/m²/jour pendant 5 jours (de 0,5 à 2 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes). La toxicité limitant la dose s'est manifestée par une sévère myélosuppression accompagnée d'une neutropénie et d'une thrombocytopenie marquées. À la dose la plus élevée, 3 des 7 patients ont présenté une myélosuppression irréversible ainsi que des infections bactérienne ou fongique systémiques fatales. Aucune toxicité particulière n'a été constatée.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique :

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou (www.afmps.be ; adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, crpv@chru-nancy.fr, Tél. : (+33) 3 83656085 / 87, Fax : (+33) 3 83656133 ; ou la Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg, pharmacovigilance@ms.etat.lu, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615.

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes de surdosage peuvent inclure nausées, vomissements, diarrhée, myélosuppression sévère (incluant anémie, thrombocytopenie, leucopénie et agranulocytose), insuffisance rénale aiguë, ainsi que toxicité neurologique irréversible (paraparésie/ quadriparésie). Un syndrome de Guillain-Barré aigu, un syndrome de Brown-Séquard ainsi qu'une neurotoxicité et une néphrotoxicité irréversible ont été décrits chez des patients individuels traités par une dose qui équivalait à ≥ 4 fois la posologie recommandée dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

On ne connaît pas d'antidote spécifique. Le traitement indiqué d'une surdose de cladribine consiste en l'arrêt immédiat du traitement, une surveillance étroite du patient et l'instauration de mesures de soutien appropriées (transfusions sanguines, dialyse, hémofiltration, thérapie anti-infectieux, etc). Les patients qui ont reçu une surdose de cladribine doivent faire l'objet d'un examen hématologique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : La cladribine est un médicament antitumoral synthétique.

Code ATC : L01BB04.

La toxicité sélective de cladribine vis-à-vis de certains lymphocytes et monocytes normaux et malins est basée sur l'activité relative de la désoxycytidine-kinase, de la désoxynucléotidase et de l'adénosine-désaminase. On suppose que les cellules présentant une forte activité désoxycytidine-kinase et une faible activité désoxynucléotidase sont tuées sélectivement par la cladribine, puisque des désoxynucléotides toxiques s'accumulent à l'intérieur des cellules. Les cellules présentant des concentrations élevées de désoxynucléotides ne peuvent réparer de manière adéquate des ruptures dans les brins simples d'ADN.

Leustatin se distingue des autres agents chimiothérapeutiques qui agissent sur le métabolisme des purines par sa cytotoxicité vis-à-vis des lymphocytes et des monocytes en division active mais aussi au repos, inhibant à la fois la synthèse et la réparation de l'ADN.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Lorsque Leustatin est administré en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours (0,09 mg/kg/jour) à des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et présentant une fonction rénale normale, la concentration sérique moyenne à l'état d'équilibre est estimée à ± 6 ng/ml et la clairance systémique à ± 640 ml/h/kg. Aucune accumulation n'a été constatée pendant les 7 jours de traitement par Leustatin. Chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, il n'existe apparemment aucun lien entre les concentrations sériques et le résultat clinique final. Chez les patients présentant une fonction rénale normale, la demi-vie terminale moyenne a été de 5,4 heures. Les valeurs moyennes pour la clairance et le volume de distribution à l'état d'équilibre étaient respectivement de 933 ± 403 ml/h/kg et de $4,32 \pm 2,69$ l/kg.

La quantité de Leustatin liée aux protéines plasmatiques est d'environ 20 %.

À l'exception de quelques connaissances relatives au mécanisme de toxicité cellulaire, on ne dispose pas d'autre information sur le métabolisme ou l'excrétion de Leustatin chez l'homme. On n'a pas étudié chez l'homme l'effet d'une insuffisance rénale et hépatique sur l'élimination de Leustatin.

5.3 Données de sécurité préclinique

Une augmentation significative du nombre d'anomalies fœtales a été observée chez des souris ayant reçu 1,5 mg/kg/jour (4,5 mg/m², une dose plus ou moins équivalente à la dose recommandée de 3,6 mg/m² chez l'homme). Une augmentation du taux de résorption, une diminution de la taille des portées et ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales ont été observées lorsque les souris recevaient 3,0 mg/kg/jour (9 mg/m²). Une mortalité et des malformations fœtales ont été observées

chez des lapins qui avaient reçu 3,0 mg/kg/jour (36,0 mg/m²). Aucun effet indésirable pour le fœtus n'a été observé chez des souris ayant reçu 0,5 mg/kg/jour (1,5 mg/m²) ni chez des lapins ayant reçu 1,0 mg/kg/jour (12,0 mg/m²).

Carcinogénèse / mutagénèse : on sait d'après la littérature que la cladribine possède des propriétés génotoxiques. Sur des cellules de mammifères en culture, la cladribine cause un déséquilibre du pool intracellulaire de triphosphate désoxyribonucléotide. Ce déséquilibre engendre l'inhibition de la synthèse de l'ADN et de sa réparation avec comme conséquence des cassures de brins d'ADN entraînant la mort cellulaire. L'incorporation de la thymidine dans les lymphoblastes humains a été inhibée à raison de 90% à des concentrations de 0,3 µM. La cladribine a également été incorporée dans l'ADN de ces cellules. La cladribine s'est révélée capable d'induire des aberrations chromosomiques aussi bien lors d'un test *in vivo* sur micronoyau de moelle osseuse chez des souris, que lors d'un test *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois. La cladribine n'a pas été mutagène pour des bactéries et n'a pas induit de synthèse d'ADN non programmée dans des cultures primaires d'hépatocytes chez le rat (voir aussi rubrique 4.4.8).

Effet sur la fertilité : l'administration intraveineuse de cladribine à des singes cynomolgus a entraîné une suppression de cellules à reproduction rapide, y compris de cellules testiculaires (voir aussi rubrique 4.4.9).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide phosphorique (E 338) et/ou hydrogénophosphate disodique heptahydraté (E 339) pour l'ajustement du pH entre 5,5 et 8,0 et eau pour injection.

6.2 Incompatibilités

Compte tenu du fait qu'on ne dispose que de données limitées concernant la compatibilité, il est conseillé de s'en tenir aux solvants et aux systèmes de perfusion recommandés. La solution de Leustatin ne peut pas être mélangée avec d'autres médicaments ou adjuvants intraveineux ni être administrée simultanément en perfusion par la même ligne intraveineuse.

Si l'on utilise la même ligne intraveineuse pour la perfusion séquentielle de différents médicaments, cette ligne doit être rincée au moyen d'un solvant approprié avant et après l'administration de Leustatin.

Il est déconseillé d'utiliser comme solvant une solution de dextrose à 5 %, en raison de la dégradation accélérée de la cladribine.

6.3 Durée de conservation

24 mois.

Après dilution : ne pas conserver plus de 8 heures au réfrigérateur (2°C-8°C).

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon pour injection dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. Conservés au

frais (2-8°C) et à l'abri de la lumière, les flacons pour injection de Leustatin non ouverts peuvent être utilisés jusqu'à la date de péremption mentionnée sur l'emballage. La congélation n'a pas d'effet néfaste sur l'activité ; le produit doit être ramené à température ambiante de manière naturelle. Il ne faut pas décongeler à la chaleur ou par micro-ondes ! Une fois décongelée, la solution doit être conservée au frais ; les flacons pour injection restent alors utilisables jusqu'à la date de péremption. Ne pas recongeler.

Après dilution, la solution Leustatin pour perfusion doit être administrée immédiatement ; éventuellement, elle peut encore être conservée au maximum pendant 8 heures au réfrigérateur (2-8°C) avant d'être administrée.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Solution stérile et tamponnée, exempte de conservateurs et fournie en flacons pour injection contenant 1 mg/ml de cladribine. Après dilution, la solution convient pour l'administration en perfusion intraveineuse continue.

Conditionnement multiple de 7 flacons pour injection de 10 ml (1 mg/ml).

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Préparation et administration de la solution intraveineuse :

Avant d'administrer Leustatin solution pour perfusion, il faut d'abord diluer la solution dans un solvant approprié. Comme le médicament ne contient ni substances antimicrobiennes, ni substances bactériostatiques, la solution de Leustatin doit être préparée dans des conditions aseptiques.

Avant d'administrer des médicaments parentéraux, il convient de vérifier s'ils ne présentent pas de particules ni de décoloration. Il peut se produire un dépôt pendant la conservation de Leustatin à basse température. Ce dépôt peut être dissous en ramenant la solution à température ambiante de manière naturelle et en la secouant énergiquement. Il ne faut pas utiliser de source de chaleur extérieure ni de micro-ondes !

La stérilité des solutions préparées doit être garantie avec le soin qui s'impose. Après dilution, la solution Leustatin pour perfusion doit être administrée immédiatement, ou elle peut être conservée pendant un maximum de 8 heures au réfrigérateur (2-8°C) avant d'être administrée. Les flacons pour injection de Leustatin sont destinés à un usage unique.

Les risques potentiels associés à l'utilisation d'agents cytotoxiques sont bien connus ; dès lors, il convient de prendre les mesures de précaution appropriées lors de la préparation et de l'administration de Leustatin. Il est indiqué d'utiliser des gants jetables et des vêtements de protection. Si Leustatin entre en contact avec la peau ou les muqueuses, la surface concernée doit immédiatement être abondamment rincée à l'eau.

Préparation d'une dose journalière :

Ajouter la dose calculée (0,09 mg/kg ou 0,09 ml/kg) de Leustatin solution à diluer pour perfusion à une poche de perfusion de 100 à 500 ml d'une solution de chlorure de sodium pour injection à 0,9 %. Administrer ce mélange en perfusion continue sur 24 heures et répéter pendant 7 jours consécutifs. Il n'est pas conseillé d'utiliser du dextrose à 5 % comme solvant, car cela accélère la dégradation de la cladribine. Le mélange de Leustatin est stable pendant au moins 24 heures à température ambiante, dans des conditions normales d'éclairage, dans la plupart des poches de perfusion en PVC disponibles sur le marché.

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

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

Janssen-Cilag SA
Antwerpseweg 15-17
B-2340 Beerse

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE 173573

Mode de délivrance

Médicament soumis à la prescription médicale.

9. DATE DE LA PREMIERE AUTORISATION/ DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de la première autorisation : 04/03/1996

10. DATE DE MISE À JOUR/DE L'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 08/2020

Date de l'approbation du texte : 09/2020