

Mentions légales

**LEUSTATINE® 1 mg/ml, solution pour perfusion
(Cladribine)**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LEUSTATINE 1 mg/ml, solution pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cladribine..... 10,00 mg
Pour un flacon

Excipient à effet notoire : sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution pour perfusion.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose usuelle : le traitement recommandé consiste en une cure unique de LEUSTATINE administrée en perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours consécutifs à raison de 0,1 mg/kg/jour (3,6 mg/m²/jour). Il n'est pas conseillé de s'écarter de cette posologie.

Si le patient ne répond pas à une première cure de LEUSTATINE en traitement d'une leucémie à tricholeucocytes, il est peu vraisemblable qu'il tire un quelconque bénéfice d'une cure ultérieure.

Cependant, l'expérience limitée disponible semble indiquer qu'un résultat supplémentaire peut être obtenu par un deuxième traitement chez les patients qui rechutent après avoir répondu au traitement initial.

Mode d'administration

LEUSTATINE doit être diluée avec du chlorure de sodium 0,9 % pour préparations injectables avant administration. L'emploi de dextrose à 5 % comme diluant est déconseillé en raison d'une intensification de la dégradation de la cladribine.

Utiliser des récipients, poches et tubulures à perfusion en PVC (voir rubrique 6.2).

En cas d'utilisation d'une même tubulure en vue de la perfusion séquentielle de différents produits, la tubulure doit être rincée avec du chlorure de sodium pour préparation injectable avant et après la perfusion de LEUSTATINE.

Préparation d'une dose journalière unique :

La solution de LEUSTATINE doit être filtrée à travers un filtre pour seringue stérile, hydrophile, jetable, de 0,22 µm de porosité, avant introduction dans une poche pour perfusion.

- Ajouter la dose calculée de LEUSTATINE, à travers le filtre stérile, dans une poche pour perfusion contenant 100 à 500 ml de chlorure de sodium injectable à 0,9 %.

- Perfuser en continu pendant 24 heures.
- Répéter l'opération chaque jour pendant une durée totale de 7 jours consécutifs.
-

En cas d'administration périverneuse accidentelle, une altération tissulaire locale est peu vraisemblable. En cas d'extravasation, interrompre immédiatement l'administration du produit et la réinitier dans une autre veine. On peut également surélever le bras et appliquer de la glace pour réduire l'œdème.

Modalités de manipulation

La préparation des solutions injectables de cytotoxiques doit être obligatoirement réalisée par un personnel spécialisé et entraîné ayant une connaissance des médicaments utilisés, dans des conditions assurant la protection de l'environnement et surtout la protection du personnel qui manipule. Elle nécessite un local de préparation réservé à cet usage. Il est interdit de fumer, de manger, de boire dans ce local. Les manipulateurs doivent disposer d'un ensemble de matériel approprié à la manipulation notamment blouses à manches longues, masques de protection, calot, lunettes de protection, gants à usage unique stériles, champs de protection du plan de travail, conteneurs et sacs de collecte des déchets. Les excréta et les vomissures doivent être manipulés avec précaution. Les femmes enceintes doivent être averties et éviter la manipulation des cytotoxiques. Tout contenant cassé doit être traité avec les mêmes précautions et considéré comme un déchet contaminé. L'élimination des déchets contaminés se fait par incinération dans des conteneurs rigides étiquetés à cet effet.

Ces dispositions peuvent être envisagées dans le cadre du réseau de cancérologie (circulaire DGS/DH/98 N°98/188 du 24 mars 1998) en collaboration avec toute structure adaptée et remplissant les conditions requises.

4.3. Contre-indications

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

Patients VIH positifs,

En association avec un vaccin vivant atténué et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions)

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

LEUSTATINE est un antinéoplasique puissant qui peut entraîner des effets indésirables sévères. Son administration doit être supervisée par un médecin ayant l'expérience de l'utilisation des traitements antinéoplasiques

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 plusieurs 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.

Myélosuppression

La myélosuppression qui entraîne neutropénie, anémie et thrombopénie, doit être anticipée. Elle est généralement réversible et dose-dépendante.

Pendant les 2 premières semaines qui suivent le début du traitement, le nombre moyen de plaquettes,

la numération absolue de neutrophiles, et la concentration en hémoglobine ont successivement diminué puis augmenté pour revenir à la normale après respectivement 15 jours, 5 semaines et 8 semaines. Les effets myélosuppresseurs de LEUSTATINE sont principalement observés au cours du premier mois suivant le traitement. Une surveillance hématologique stricte est recommandée pendant et après le traitement, en particulier pendant les 4 à 8 premières semaines suivant le traitement par LEUSTATINE. La prudence s'impose chez des patients ayant une insuffisance médullaire de quelque origine que ce soit, une hypoplasie prolongée étant prévisible (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

En raison de l'immunosuppression prolongée associée à l'utilisation d'analogues nucléosidiques tels que la cladribine, il existe un risque potentiel de tumeurs malignes secondaires. Des hémopathies malignes primaires sont également un facteur de risque de tumeurs malignes secondaires.

Immunodépression

Le traitement par LEUSTATINE entraîne une immunodépression durable avec diminution du taux de lymphocytes CD4, pouvant se compliquer d'infections opportunistes (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Hémolyse

Les patients qui ont un test de Coombs positif ou dont le test de Coombs devient positif doivent être surveillés attentivement en raison du risque d'hémolyse.

Neurotoxicité

Une toxicité neurologique grave de type sensitivo-motrice (incluant des paraparésies et des tétraparésies irréversibles) a été rapportée chez des patients recevant LEUSTATINE en perfusion continue à fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée dans les leucémies à tricholeucocytes). La toxicité neurologique semble en relation avec la dose administrée ; cependant, des neurotoxicités graves ont été rapportées dans de rares cas à la dose recommandée. En cas de neurotoxicité, le médecin doit envisager le report ou l'arrêt du traitement.

Fièvre/infection

Des cas graves d'infections (infection respiratoire, pneumonie et infections cutanées virales) incluant des infections d'issue fatale (septicémies) ont été rapportés (voir rubrique 4.8 Effets indésirables). Toute infection active doit être traitée avant de recevoir LEUSTATINE.

Dans des essais cliniques, une fièvre a été associée à l'utilisation de LEUSTATINE chez approximativement 72% des patients (89/124). La plupart des épisodes fébriles se sont produits durant le 1er mois et n'ont pas été associés à des infections documentées.

La majorité des épisodes fébriles survenant chez des patients neutropéniques, il convient de surveiller étroitement les patients pendant le premier mois de traitement et d'instaurer un traitement empirique par antibiothérapie s'il est cliniquement nécessaire.

Les épisodes fébriles doivent être explorés de façon appropriée.

Les patients présentant des infections à herpès doivent être traités par aciclovir.

Le prescripteur devra prudemment évaluer le rapport bénéfice/risque d'une administration de LEUSTATINE à des patients présentant une infection active.

La fièvre pouvant être accompagnée d'une augmentation des pertes liquidiennes, une bonne hydratation des patients devra être maintenue (voir rubrique 4.8 Effets indésirables).

Syndrome de lyse tumorale

De rares cas de syndrome de lyse tumorale ont été rapportés lors du traitement par cladribine chez des patients atteints d'hémopathies malignes avec une masse tumorale élevée.

Chez les patients présentant une numération leucocytaire initialement élevée, une hydratation appropriée et un traitement par allopurinol doivent être envisagés afin de réduire le risque de syndrome de lyse tumorale lié au traitement.

Effet sur les fonctions rénale et hépatique

Certains patients recevant de fortes doses de LEUSTATINE ont développé une insuffisance rénale aigue. En l'absence de données sur les doses à administrer chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, la prudence est conseillée lors de l'administration du médicament à ces patients. Comme

avec les autres agents puissants de chimiothérapie, la surveillance des fonctions rénale et hépatique doit être faite selon le contexte clinique, particulièrement chez les patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques sous-jacents. En cas de néphro- ou d'hépatotoxicité, le report ou l'arrêt du traitement devra être envisagé (voir rubrique 4.8 Effets indésirables et 4.9 Surdosage).

Sujet âgé

En l'absence de données pharmacocinétiques chez le sujet âgé, il convient de surveiller étroitement ces patients.

Ils doivent faire l'objet d'une évaluation individuelle et d'une surveillance attentive des numérations sanguines et des fonctions hépatique et rénale. En raison des risques, une évaluation au cas par cas est nécessaire

Analyses de laboratoire

Pendant et après le traitement, l'hémogramme doit être surveillé régulièrement pour déterminer le degré de myélosuppression. Dans les études cliniques, après une diminution réversible globale de la numération sanguine, la numération plaquettaire moyenne a atteint $100 \times 10^9/l$ après 15 jours, le nombre absolu moyen de polynucléaires neutrophiles a atteint $1500 \times 10^6/l$ après 5 semaines, et le taux moyen d'hémoglobine a atteint 12 g/dl après 8 semaines.

Grossesse et contraception

En raison des possibles effets génotoxiques et tératogènes de la cladribine, les patients des deux sexes en périodes d'activité génitale doivent suivre une contraception efficace pendant le traitement et durant 6 mois après le traitement.

Fertilité

Les patients hommes et femmes doivent être informés du risque d'atteinte des gamètes et des moyens de préserver leur fertilité avant la mise en route du traitement.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LEUSTATINE n'ont pas été établies chez l'enfant.

Interactions

Ce médicament est déconseillé avec la phénytoïne ou la fosphénytoïne, les analogues nucléosidiques et la lamivudine (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Liées aux excipients

Ce médicament contient 38,2 mg de sodium par flacon, ce qui équivaut à 1,91% de l'apport alimentaire quotidien maximal recommandé par l'OMS de 2 g de sodium par adulte. A prendre en compte chez les patients suivant un régime hyposodé strict.

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

Association contre-indiquée

- **Vaccins vivants atténués**

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.

La vaccination par un vaccin vivant atténué (VVA) est contre-indiquée pendant la chimiothérapie et jusqu'à au moins six mois après l'arrêt de la chimiothérapie.

Associations déconseillées

- **Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne).**

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou bien risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par augmentation de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.

- **Analogues nucléosidiques**

En raison des similitudes de métabolisme intracellulaire, des résistances croisées avec d'autres analogues nucléosidiques tels que la fludarabine ou la 2'-deoxycofomycine peuvent se produire, c'est

pourquoi l'administration simultanée d'analogues nucléosidiques et de cladribine n'est pas recommandée.

- **Lamivudine**

Risque de diminution de l'efficacité de la cladribine par la lamivudine.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

- **Antivitamine K**

Augmentation du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. De surcroît, possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie. Contrôle plus fréquent de l'INR.

Associations à prendre en compte

- **Immunosuppresseurs (ciclosporine, évérolimus, tacrolimus, temsirolimus, sirolimus)**

Immunodépression excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif.

LEUSTATINE doit être administrée avec prudence lorsqu'elle est utilisée en relai ou en association avec d'autres médicaments pouvant causer une myélosuppression. Après administration de LEUSTATINE, des précautions doivent être prises avant d'administrer d'autres traitements immunosuppresseurs ou myélosuppresseurs (voir rubriques 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et 4.8 Effets indésirables).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

En raison des possibles effets génotoxiques et tératogènes de la cladribine, les patients des deux sexes en périodes d'activité génitale doivent suivre une contraception efficace pendant le traitement. Il est préconisé de poursuivre ces mesures contraceptives durant 6 mois après le traitement.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet tératogène et génotoxique.

En clinique, il n'existe pas actuellement de données suffisamment pertinentes pour évaluer un éventuel effet malformatif ou foetotoxique de LEUSTATINE lorsqu'il est administré pendant la grossesse.

En conséquence LEUSTATINE est déconseillé pendant la grossesse. Cet élément ne constitue pas l'argument pour conseiller une interruption systématique de grossesse mais conduit à une attitude de prudence et à une surveillance prénatale.

Si LEUSTATINE est utilisé durant la grossesse ou si une patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament, elle devra être informée des risques potentiels encourus par le fœtus.

Allaitement

Le passage de la cladribine dans le lait maternel n'est pas connu. En conséquence, par mesure de prudence, il est souhaitable de suspendre l'allaitement pendant le traitement par LEUSTATINE.

Fertilité

Une étude de toxicité menée chez le singe Cynomolgus a montré que la cladribine entraîne des effets testiculaires (voir rubrique 5.3). Les patients hommes et femmes doivent être informés du risque d'atteinte des gamètes et des moyens de les préserver doivent être envisagés avant le début du traitement (voir rubrique 4.4).

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

Etant donné la pathologie sous-jacente des patients, la prudence est nécessaire lorsqu'un patient sous LEUSTATINE pratique des activités nécessitant de bonnes conditions physiques.

4.8. Effets indésirables

La sécurité de LEUSTATINE a été évaluée chez 576 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes traités par LEUSTATINE (études K90-091 et L91-048, n=576). Ces sujets ont reçu au moins une injection de LEUSTATINE et ont fourni des données de sécurité. Sur la base de données compilées de sécurité issues des essais cliniques sur le traitement de la leucémie à tricholeucocytes, les effets

indésirables les plus fréquemment rapportés (ayant une incidence $\geq 10\%$) étaient : pyrexie, fatigue, nausées, éruptions cutanées, céphalées et réaction au site d'administration.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables rapportés dans les essais cliniques lors de l'utilisation de LEUSTATINE chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et depuis la commercialisation de LEUSTATINE. Les catégories de fréquences sont définies selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10000$), inconnue (ne peut être estimée sur la base des données disponibles issues des essais cliniques).

Tableau A : Effets indésirables rapportés au cours des essais cliniques dans la leucémie à tricholeucocytes et après commercialisation

Classes de systèmes d'organes	Effets indésirables			
	Catégories de fréquence			
	Très fréquent ($\geq 1/10$)	Fréquent: ($\geq 1/100$ à $< 1/10$)	Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$)	Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)
Infection et infestation		Choc septique ^a	Infections opportunistes ^a	
Tumeurs		Tumeurs secondaires ^a , hémopathies malignes ^a		
Affections hématologiques et du système lymphatique		Anémie hémolytique ^{a, b} , Anémie, Neutropénie fébrile	Myélosuppression avec pancytopenie 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, Insomnie		
Affections du système nerveux	Céphalées	Sensations vertigineuses	Diminution du niveau de conscience ^a , Toxicité neurologique ^{a, d}	
Affections oculaires		Conjonctivites ^a		
Affections cardiaques		Tachycardie, ischémie myocardique		Insuffisance cardiaque, arythmie
Affections respiratoires, thoraciques et		Infiltrats pulmonaires interstitiels ^{a, e} , Bruits respiratoires		

médiastinales		anormaux, Toux, Dyspnées ^f , Râles		
Affections Gastrointestinales	Nausées	Douleur abdominale ^g , Constipation, Diarrhée, Flatulences, Vomissements		
Affections Hépatobiliaires			Augmentation de la bilirubine ^a , Augmentation des transaminases ^a	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Eruptions cutanées ^h	Urticaire ^a , Ecchymoses, Hyperhydrose, Pétéchies, Prurit	Syndrôme de Stevens-Johnson ^a	
Affections musculo-squelettiques, systémiques		Arthralgie, Douleur ⁱ , Myalgie		
Affections du rein et des voies urinaires		Insuffisance rénale ^{a,j}		
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Réactions au site d'administration ^k , Pyrexie, Fatigue	Asthénie, Frissons, Diminution de l'appétit, Malaise, Faiblesse musculaire, Œdème périphérique		Douleur thoracique
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures		Contusion		

a Événements rapportés comme effets indésirables après commercialisation

b Les anémies hémolytiques incluent des anémies hémolytiques d'origine auto-immune

c La confusion inclue une désorientation

d La toxicité neurologique inclue neuropathie périphérique sensitive, neuropathie motrice (paralyse), polyneuropathie et paraparésie. Dans de rares cas, une neurotoxicité sévère a été rapportée.

e Les infiltrats pulmonaires interstitiels incluent infiltration pulmonaire, maladie interstitielle pulmonaire, pneumonie et fibrose pulmonaire. Dans la plupart des cas, ces infiltrats pulmonaires étaient d'origine infectieuse.

f Les dyspnées incluent dyspnées, dyspnées d'effort et râles sibilants

g Les douleurs abdominales incluent gêne abdominale et douleur abdominale (douleur haute et basse)

h Les éruptions cutanées incluent érythème et éruption cutanée (éruption maculaire, maculo-papulaire, papulaire, prurigineuse, pustuleuse et érythémateuse)

i Les douleurs incluent douleur, mal de dos, douleur de poitrine, douleur arthritique, douleur osseuse, et douleur des extrémités

j L'insuffisance rénale inclue une insuffisance rénale aigue et une atteinte de la fonction rénale

k Les réactions au site d'administration incluent réactions au site d'injection, réactions sur la zone du cathéter (cellulite, érythème, hémorragie et douleur) et réaction au site de perfusion (érythème, œdème et douleur)

Les données de sécurité suivantes sont basées sur un sous-groupe de 124 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes qui ont été inclus dans l'étude pivot (K90-091). Au cours du premier mois, une neutropénie sévère a été rapportée chez 70% des patients et une infection chez 31% des patients. Une fièvre a été rapportée chez 72% des patients. La plupart des effets indésirables non hématologiques étaient de sévérité faible à modérée.

La plupart des épisodes de nausées étaient de faible sévérité, ne s'accompagnaient pas de vomissements et ne nécessitaient pas de traitement par antiémétique. Chez les patients nécessitant des antiémétiques, les nausées étaient facilement contrôlées, le plus souvent par de la chlorpromazine.

La majorité des cas d'éruptions cutanées étaient d'intensité légère.

Myélosuppression

Dans l'étude K90-091, une myélosuppression a été fréquemment observée durant le premier mois suivant l'initiation du traitement par LEUSTATINE. Une neutropénie (polynucléaires neutrophiles inférieurs à 500/mm³) a été observée chez 69% des patients (comparé à 25% lors de l'initiation du traitement). Une anémie sévère (hémoglobine inférieure à 8,5 g/dl) est apparue chez 41% des patients (comparé à 12% lors de l'initiation du traitement) et une thrombopénie (plaquettes inférieures à 20 x 10³/mm³) est apparue chez 15% des patients (comparé à 5% lors de l'initiation du traitement). Au cours du 1^{er} mois, 43% des patients ont reçu des transfusions de globules rouges et 13% ont reçu des transfusions de plaquettes.

Le traitement par la cladribine est associé à une diminution prolongée du taux de lymphocytes CD4 et à une diminution transitoire du taux de lymphocytes CD8. Au cours de l'examen de 78 des 124 patients inclus dans l'essai clinique, le taux de CD4 avant le traitement était de 766/μL. Le Nadir moyen de CD4, qui est survenu 4 à 6 mois après le traitement, était de 272/μL. Quinze mois après le traitement le taux moyen de CD4 restait inférieur à 500/μL. Bien que le taux de CD8 soit initialement diminué, une augmentation de ce taux a été observée après 9 mois. La signification clinique de cette lymphopénie CD4 prolongée n'est pas établie.

Une hypocellularité prolongée de la moelle osseuse (< 35 %) a été observée. On ne sait pas si cette hypocellularité est due à la fibrose de la moelle associée à la pathologie ou à un effet toxique de LEUSTATINE.

Fièvre/infection

La fièvre fut un évènement indésirable fréquemment observé au cours du premier mois de l'étude K90-091. Au cours du 1^{er} mois, 12% des patients ont présenté une fièvre sévère (supérieure ou égale à 40°C). Parmi les 124 patients de l'étude, 11 présentaient une infection documentée au cours du mois précédant le traitement. 31% des patients fébriles avaient une infection documentée : 13,7% des patients présentaient des infections bactériennes, 6,5% des infections virales et 6,5% des infections fongiques. 70% de ces patients ont été traités de manière empirique par des antibiotiques.

Des infections graves, parfois fatales (septicémies, pneumonies) ont été observées chez 7 % des patients.

Au cours du second mois, le taux global d'infections documentées était de 8%. Ces infections étaient légères à modérées et aucune infection systémique sévère n'a été rapportée. Après le 3^{ème} mois, l'incidence mensuelle des infections était inférieure ou égale à celle des mois précédant le traitement par LEUSTATINE.

Parmi les 124 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes et inclus dans les 2 essais, il y eut 6 morts suite au traitement : 1 cas était dû à une infection, 2 cas à une maladie cardiaque sous-jacente, et 2 cas à la persistance de la leucémie à tricholeucocytes avec des complications infectieuses. Un patient est décédé d'une progression de la maladie après avoir reçu un traitement supplémentaire par un autre agent de chimiothérapie.

Effets indésirables observés lors du suivi après commercialisation de la cladribine :

Tumeurs

L'immunosuppression prolongée associée à l'utilisation d'analogues nucléosidiques tels que la cladribine entraîne un risque potentiel de tumeurs secondaires. Les hémopathies malignes constituent également un facteur de risque de tumeurs secondaires.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de LEUSTATINE chez l'enfant n'ont pas été établies.

Au cours d'une étude de phase 1 incluant des patients de 1 à 21 ans atteints de leucémie, LEUSTATINE a été administré par perfusion à des doses comprises entre 3 et 10,7 mg/m²/ jour pendant 5 jours (une fois et demi à deux fois la dose recommandée dans la leucémie à tricholeucocytes). La toxicité dose-limitante était une myélosuppression sévère accompagnée d'une thrombopénie et d'une neutropénie profonde. A la dose la plus élevée, 3 des 7 patients ont développé une myélosuppression irréversible et des infections systémiques bactériennes ou fongiques d'issue fatale. Aucune toxicité spécifique n'a été observée.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent inclure : nausées, vomissements, diarrhée, myélosuppression sévère (incluant anémie, thrombopénie, leucopénie et agranulocytose), insuffisance rénale aiguë, toxicité neurologique irréversible (paraparésie, tétraparésie), syndromes de Guillain Barre et de Brown Sequard. Une neurotoxicité et une néphrotoxicité aiguës irréversibles ont été décrites chez des patients traités à des doses ≥ 4 fois la dose recommandée dans les leucémies à tricholeucocytes.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Les mesures indiquées en cas de surdosage en cladribine sont l'arrêt immédiat du traitement, une surveillance étroite et l'initiation de mesures de soutien appropriées (transfusions sanguines, dialyse, hémofiltration, traitement anti-infectieux...).

Les patients ayant fait un surdosage en cladribine doivent faire l'objet d'une surveillance hématologique.

Dans une étude où la LEUSTATINE a été administrée à fortes doses (4 à 9 fois la dose thérapeutique recommandée) pendant 7 à 14 jours, en association au cyclophosphamide et à une irradiation corporelle totale en vue d'une greffe médullaire, une néphrotoxicité aiguë (dysfonctionnement ou insuffisance rénale aiguë survenant une à deux semaines après l'instauration du traitement), une neurotoxicité d'apparition tardive (déficit moteur progressif et irréversible des extrémités à type de paraparésie, tétraparésie, survenant 5 à 12 semaines après le début du traitement à hautes doses) et une immunosuppression sévère avec neutropénie, anémie et thrombopénie ont été décrites.

Une polyneuropathie axonale périphérique a été observée à forte dose (environ 4 fois la dose thérapeutique) chez des patients ne recevant pas de cyclophosphamide ni soumis à une irradiation totale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antimétabolites, code ATC : L01BB04 (L: antinéoplasiques et immunomodulateurs)

LEUSTATINE est un analogue purique non métabolisé par l'adénosine-déaminase ; elle est phosphorylée en 2-CdATP (ou 2-chloro-2'-désoxy ATP) qui bloque la synthèse de l'ADN en inhibant la ribonucléotide-réductase et l'ADN polymérase alfa.

LEUSTATINE se distingue des autres agents chimio-thérapeutiques intervenant sur le métabolisme purique par le fait qu'elle est cytotoxique à la fois pour les cellules en phase de division active comme en phase de quiescence. Dans les cellules au repos, l'accumulation progressive de 2-CdATP (ou 2-chloro-2'-désoxy ATP) provoque un profond déséquilibre du pool de désoxyribonucléotides et empêche la réparation correcte de l'ADN.

Les lymphocytes et les monocytes sont plus sensibles que les autres cellules car leur rapport désoxycytidine-kinase sur désoxynucléotidase est plus élevé. La désoxycytidine-kinase est responsable de la phosphorylation de la désoxyadénosine en dérivés triphosphates. En raison de ce rapport plus élevé, ces cellules accumulent plus de 2 CdATP.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Les concentrations sériques moyennes à l'état d'équilibre sont d'environ 6 ng/ml avec une clairance corporelle totale estimée à environ 640 ml/h/kg après administration de LEUSTATINE par perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours. Il n'a été noté aucune accumulation de LEUSTATINE sur la période de traitement de 7 jours. Chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, il ne

semble pas exister de relation entre les concentrations sériques et l'évolution clinique.

Pour les patients ayant une fonction rénale normale, la demi-vie finale moyenne était de 5,4 heures. Les valeurs moyennes de la clairance et du volume de distribution à l'état d'équilibre étaient respectivement égales à 933 ± 403 ml/h/kg et $4,32 \pm 2,69$ l/kg.

La fixation de LEUSTATINE aux protéines plasmatiques est de l'ordre de 20 %.

En dehors du mécanisme de toxicité cellulaire, on ne dispose d'aucune autre information quant au métabolisme ou à la voie d'excrétion de LEUSTATINE chez l'homme. Les conséquences d'une insuffisance rénale et hépatique sur l'élimination de LEUSTATINE n'ont pas été étudiées chez l'homme.

5.3. Données de sécurité préclinique

Carcinogénèse/mutagénèse

Aucune étude de carcinogénèse n'a été réalisée avec la cladribine. Cependant, compte tenu de la génotoxicité démontrée de la cladribine, son pouvoir carcinogène ne peut être totalement écarté.

Sur des cellules de mammifères en culture, la cladribine cause un déséquilibre intracellulaire en triphosphate désoxyribonucléotide.

Ce déséquilibre engendre l'inhibition de la synthèse de l'ADN ou de sa réparation avec comme conséquence des cassures de brins d'ADN entraînant la mort cellulaire.

L'inhibition de l'incorporation de la thymidine dans les cellules lymphoblastiques humaines était de 90% à la concentration de $0,3 \mu\text{M}$. La cladribine était également incorporée dans l'ADN de ces cellules.

De plus, la cladribine s'est révélée capable d'induire des anomalies chromosomiques lors d'essais in vivo sur le micronucleus (moelle osseuse de souris) et in vitro sur les cellules ovariennes de hamster chinois.

La cladribine n'a pas été mutagène chez des bactéries et n'a pas induit de synthèse anormale d'ADN dans des cultures primaires d'hépatocytes de rat.

Toxicité de la reproduction

LEUSTATINE est tératogène chez la souris et le lapin.

Une augmentation significative des modifications fœtales a été observée chez des souris recevant 1,5 mg/kg/jour (4,5 mg/m², une dose proche de la dose de 3,6 mg/m² recommandée chez l'homme). Une augmentation des résorptions, une diminution de la taille des portées, et une augmentation des malformations fœtales ont été observées quand les souris recevaient 3,0 mg/kg/jour (9 mg/m²). Des malformations et une mort fœtale ont été observées chez des lapins qui recevaient 3,0 mg/kg/jour (33,0 mg/m²). Aucun effet indésirable touchant le fœtus n'a été rapporté chez la souris à la dose de 0,5 mg/kg/jour (1,5 mg/m²) ni chez le lapin à la dose de 1,0 mg/kg/jour (11,0 mg/m²).

Troubles de la fertilité

La cladribine inhibe les cellules à renouvellement rapide y compris les cellules testiculaires quand elle est administrée par voie IV chez le singe Cynomolgus.

Chez la souris, bien que la cladribine administrée par voie sous-cutanée à 30 mg/kg/j n'affecte pas la fertilité, elle induit une diminution de la mobilité et du dénombrement des spermatozoïdes (non statistiquement significatif) et une augmentation du nombre de spermatozoïdes non mobiles. Les effets sur la fertilité chez l'homme ne sont pas connus.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Chlorure de sodium, acide phosphorique, phosphate disodique heptahydraté, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

Les solutions renfermant LEUSTATINE ne doivent pas être mélangées avec d'autres produits intraveineux, médicaments ou autres, ni perfusées simultanément dans la même tubulure, les tests de compatibilité n'ayant pas été réalisés.

L'emploi de dextrose à 5 % comme diluant est déconseillé en raison d'une intensification de la dégradation de la cladribine.

Utiliser des récipients, poches et tubulures à perfusion en PVC.

Des données limitées en matière de compatibilité étant disponibles, il est conseillé d'adopter les solutés de dilution et le système de perfusion recommandés.

6.3. Durée de conservation

2 ans.

Les solutions diluées de LEUSTATINE peuvent être conservées entre 2°C et 8°C (au réfrigérateur) pendant un délai n'excédant pas 24 heures avant le début de l'administration.

Après le début de la perfusion, la solution diluée de LEUSTATINE est stable au moins 24 heures (durée de la perfusion) à une température ne dépassant pas 25°C en lumière fluorescente ambiante normale.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver entre + 2°C et + 8°C (au réfrigérateur) et conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur d'origine, à l'abri de la lumière.

En cas d'exposition de LEUSTATINE à de basses températures, il peut se former un précipité ; celui-ci pourra être re-dissous en laissant le soluté se réchauffer naturellement à une température ne dépassant pas 25°C et en l'agitant énergiquement.

En cas de congélation, laisser décongeler naturellement à une température ne dépassant pas 25°C. NE PAS CHAUFFER OU PASSER au MICRO-ONDES ; une fois dégelé, le flacon de LEUSTATINE est stable jusqu'à la date limite de conservation indiquée sur le flacon, s'il est stocké entre + 2°C et +8°C (au réfrigérateur). NE PAS RECONGELER.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10 ml en flacon (verre).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les risques potentiels associés aux cytotoxiques ont été parfaitement définis et il convient de prendre les précautions qui s'imposent lors de la manipulation, de la préparation et de l'administration de LEUSTATINE par le personnel infirmier ou médical afin d'assurer la protection du manipulateur et de son environnement (voir rubrique 4.2). Au cas où LEUSTATINE entrerait en contact avec la peau ou les muqueuses, rincer aussitôt abondamment la surface impliquée à l'eau courante.

Les flacons de LEUSTATINE sont exclusivement à usage unique. Avant utilisation, vérifier l'absence de particules et de coloration. Toute fraction non utilisée doit être détruite conformément à la réglementation en vigueur.

Le produit ne renfermant aucun agent conservateur antimicrobien ni aucun bactériostatique, il est indispensable de respecter des conditions d'asepsie rigoureuses pour la préparation de la solution diluée de LEUSTATINE.

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

JANSSEN-CILAG

1, RUE CAMILLE DESMOULINS

TSA 91003

92787 ISSY LES MOULINEAUX CEDEX 9

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

- 34009 561 242 3 7 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 1
- 34009 558 495 1 3 : 10 ml en flacon (verre) ; boîte de 7

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

Date de première autorisation : 05 septembre 1994

Date de dernier renouvellement : 05 septembre 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

23 septembre 2020

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

PRIX ET REMBOURSEMENT

INDICATION :

Traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

CODE CIP/UCD	FORME PHARMACEUTIQUE ET DOSAGE	LISTE D'INSCRIPTION (SEC SOC / COLL / LISTE EN SUS / RETROCESSION)	TAUX DE REMBOURSEMENT	PFHT	PPTTC	CTJ (SI APPLICABLE)
34009 561 242 3 7/ 9168014	Solution pour perfusion – 1 mg/ml	Liste en sus/rétrocession	100%	230,00€	234,83€	NA

Janssen

Information médicale, Pharmacovigilance, Réclamations qualité,
Informations logistiques et commerciales, Approvisionnements d'urgence

0 800 25 50 75 Service & appel gratuits

Depuis les DROM-COM et l'étranger : +33 (0) 1 55 00 40 03
Accessible 24h/24 et 7j/7 pour les appels urgents

E-mail : medisource@its.jnj.com

Janssen-Cilag traite vos données personnelles conformément au Règlement Général à la Protection des Données (RGPD) n°2016/679 et à la loi Informatique et Libertés modifiée à des fins de suivi de notre relation professionnelle et à la satisfaction de ses obligations légales. Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de suppression de vos données pour motif légitime ainsi que du droit à la portabilité de vos données. Vous disposez également d'un droit à la limitation du traitement des données vous concernant et du droit de retirer votre consentement. Pour exercer vos droits, vous pouvez contacter notre service Information et Documentation Médicales par mail à "medisource@its.jnj.com" ou par courrier à l'adresse Janssen Cilag, 1 rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-Les-Moulineaux Cedex 9. Pour plus d'informations sur vos droits, nous vous invitons à consulter notre Politique de Protection de la Vie Privée sur notre site janssen.com/france rubrique « Nous contacter ».

JANSSEN-CILAG, Société par Actions Simplifiée au capital social de 2.956.660 Euros, immatriculée au Registre du Commerce et des Sociétés de Nanterre sous le n° B 562 033 068, dont le siège social est au 1, rue Camille Desmoulins, TSA 91003, 92787 Issy-les-Moulineaux.

JANSSEN-CILAG s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de sa Visite Médicale et met à votre disposition un numéro d'appel pour recueillir vos remarques/suggestions : Service client Janssen® / N° vert 0 800 25 50 75.

Ces remarques/suggestions seront recueillies dans un fichier déclaré à la CNIL ; en application des dispositions de la loi "Informatique et Libertés" modifiée, vous disposez d'un droit d'accès, de rectification et de suppression auprès du Pharmacien Responsable de notre laboratoire pour les données à caractère personnel vous concernant.