

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

^{Pr}**Cladribine injectable**

Solution pour injection intraveineuse à 1 mg/mL

USP

Agent chimiothérapeutique / Antinéoplasique

Partenaires Médicaux Génériques Inc.
1500, chemin Don Mills, Suite 406
Toronto, Ontario
M3B 3K4

Date de préparation :
Le 3 décembre 2019

Numéro de contrôle : 225548

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
CONSERVATION ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	17
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	24
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	31

PrCladribine injectable

USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/ Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Perfusion intraveineuse	Liquide pour injection/ 1 mg / mL	Phosphate dibasique de sodium Acide phosphorique Chlorure de sodium et Eau pour injection

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La cladribine injectable est indiquée dans :

- le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

La cladribine injectable doit être administrée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.

Gériatrie (> 65 ans) :

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.**

Enfants, adolescents et jeunes adultes (< 21 ans) :

L'innocuité et l'efficacité chez l'enfant n'ont pas été établies. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.**)

CONTRE-INDICATIONS

La cladribine injectable est contre-indiquée chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients de la préparation. Pour obtenir une liste complète, voir la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.**

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cladribine injectable doit être administrée sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.

- Une dépression de la fonction médullaire osseuse est à prévoir. Cet effet est généralement réversible et serait proportionnel à la dose administrée.
- Des cas de lymphopénie marquée et prolongée ont été observés.
- L'administration par perfusion continue de fortes doses de cladribine (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) a été associée à une forte neurotoxicité (y compris paraparésie et quadriparésie irréversibles).
- Les effets neurotoxiques semblent être fonction de la dose. Toutefois, des cas isolés de neurotoxicité sévère ont été signalés rarement après un traitement par la cladribine à la posologie recommandée.
- De fortes doses de cladribine (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) ont occasionné des effets néphrotoxiques aigus, surtout en association avec d'autres agents/traitements néphrotoxiques.

Généralités

La cladribine injectable est un antinéoplasique puissant qui peut avoir des effets secondaires toxiques potentiellement graves. Elle ne doit être administrée que sous la surveillance d'un médecin qualifié, expérimenté dans la chimiothérapie anticancéreuse. On doit suivre de près les patients sous traitement pour déceler tout signe de toxicité, hématologique ou autre. Il est conseillé de surveiller attentivement les paramètres hématologiques (numérations globulaires du sang périphérique), surtout durant les quatre à huit semaines qui suivent le traitement pour détecter l'apparition d'une anémie, d'une neutropénie ou d'une thrombocytopenie et assurer une détection précoce des séquelles possibles (p. ex., infection ou hémorragie). Puisque la fièvre est un effet secondaire fréquent durant le premier mois de traitement, on doit garder les patients bien hydratés. Comme pour les autres agents chimiothérapeutiques puissants, il est également conseillé de surveiller les fonctions rénale et hépatique, surtout en cas de dysfonction rénale ou hépatique sous-jacente. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Syndrome de lyse tumorale : Des cas isolés de syndrome de lyse tumorale ont été signalés chez des patients atteints d'une autre hémopathie maligne à masse tumorale importante qui sont traités par la cladribine.

Administration de la cladribine injectable : Avant d'utiliser la cladribine injectable, il faut la diluer dans une solution intraveineuse désignée à cet effet. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Alcool benzylique comme diluant : L'alcool benzylique est un composant du diluant recommandé pour la solution destinée à la perfusion de sept jours. L'alcool benzylique aurait été associé à un « syndrome de suffocation » à issue fatale chez des prématurés. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Carcinogénèse et mutagénèse

Comme on pouvait s'y attendre d'un composé de cette classe, les effets de la cladribine entraînent des lésions de l'ADN. (Voir **TOXICOLOGIE, Carcinogénèse et mutagénèse.**)

Hématologique

Myélodépression : Chez les patients traités par la cladribine, surtout aux doses élevées, on a observé couramment une hypoplasie marquée de la moelle osseuse, se manifestant par une neutropénie, une anémie et une thrombocytopenie. Les effets myélodépresseurs de la cladribine se sont manifestés surtout durant le premier mois suivant le traitement. Au cours du premier mois, 44 % des patients ont reçu des transfusions d'hématies et 14 % des transfusions de plaquettes. Il est conseillé de surveiller attentivement les paramètres hématologiques (numérations globulaires du sang périphérique), surtout durant les 4 à 8 semaines qui suivent le traitement. Chez la plupart des patients participant aux études cliniques, la leucémie à tricholeucocytes en évolution s'est manifestée par une hématopathie. Par conséquent, on doit prendre soin de distinguer la dépression médullaire liée à la maladie de celle qui peut survenir après un traitement par la cladribine injectable. [Durant les deux premières semaines après le début du traitement, le nombre moyen de plaquettes, le nombre absolu de neutrophiles (NAN) et le taux d'hémoglobine ont diminué puis ont subséquentement augmenté, les valeurs moyennes s'étant normalisées respectivement au jour 12, à la semaine 5 et à la semaine 8.] La prudence s'impose en présence d'une grave insuffisance médullaire, quelle qu'en soit la cause, car une dépression médullaire plus marquée est à prévoir.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Les données sur l'administration aux insuffisants hépatiques étant limitées, la prudence s'impose quand on administre la cladribine injectable à un patient atteint d'une insuffisance hépatique confirmée ou soupçonnée.

Immunitaire

Fièvre : De la fièvre ($T \geq 37,8$ °C ou 100 °F) a été associée à l'usage de la cladribine chez environ deux tiers des patients (131/196) pendant le premier mois de traitement. Presque tous ces patients ont été traités empiriquement par des antibiotiques parentéraux. En tout, 47 % des patients (93/196) ont fait de la fièvre dans le cadre d'une neutropénie ($NAN \leq 1\ 000 \times 10^6/L$); chez 62 d'entre eux (32 %), il s'agissait d'une neutropénie sévère ($NAN \leq 500 \times 10^6/L$). (Voir **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques.**)

Des infections opportunistes se sont manifestées lors de la phase aiguë de traitement en raison de l'immunodépression à médiation par la cladribine.

Neurologique

Une neurotoxicité a été observée chez des patients subissant une greffe de moelle osseuse en raison d'une leucémie aiguë. L'administration de fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes), conjointement avec le cyclophosphamide et l'irradiation corporelle totale en vue d'une greffe de moelle osseuse, a été associée à une importante neurotoxicité irréversible (paraparésie/quadruparésie) et/ou à une insuffisance rénale aiguë chez 45 % des patients traités pendant 7 à 14 jours.

Au cours d'une étude à doses croissantes, une polyneuropathie axonale périphérique a été observée aux doses les plus élevées (environ 4 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes)

chez des patients ne recevant pas de cyclophosphamide et non soumis à une irradiation corporelle totale. Une grave neurotoxicité a été signalée dans des cas isolés après un traitement par la cladribine à une posologie standard recommandée.

Rénal

Une insuffisance rénale aiguë s'est manifestée chez quelques patients recevant de fortes doses de cladribine. Dans une étude, après une perfusion d'une heure, on a récupéré dans les urines de 24 heures entre 10 et 30 % de la dose administrée du médicament. Les données sur l'administration aux insuffisants rénaux étant limitées, la prudence s'impose quand on administre de la cladribine injectable à un patient atteint d'une insuffisance rénale confirmée ou soupçonnée.

L'administration de fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes), conjointement avec le cyclophosphamide et l'irradiation corporelle totale en vue d'une greffe de moelle osseuse, a été associée à une sévère neurotoxicité irréversible (paraparésie/quadruparésie) et/ou à une insuffisance rénale aiguë chez 45 % des patients traités pendant 7 à 14 jours. Chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes recevant la dose recommandée (0,09 mg/kg/jour pendant 7 jours), aucun effet néphrotoxique n'a été signalé. Il est recommandé de ne pas s'écarter du schéma posologique recommandé pour la leucémie à tricholeucocytes.

Fonction sexuelle/reproduction

Perturbation de la fertilité : On ne connaît pas l'effet de la cladribine sur la fertilité humaine. Lorsqu'elle a été administrée par voie intraveineuse à des macaques cynomolgus, elle a entraîné la suppression de cellules à reproduction rapide, y compris les cellules testiculaires.

Populations particulières

Grossesse : Bien que la cladribine n'ait pas fait preuve de tératogénicité chez l'humain, d'autres médicaments inhibant la synthèse de l'ADN (p. ex., méthotrexate et aminoptérine) ont fait l'objet de rapports d'activité tératogène chez l'humain. La cladribine s'est révélée embryotoxique chez la souris à des doses équivalant à la dose recommandée. Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes, la cladribine injectable ne devrait pas être administrée durant la grossesse. Si la cladribine injectable est utilisée durant la grossesse ou que la patiente devient enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, il faut la prévenir du risque encouru pour le fœtus. On doit conseiller aux femmes en âge de procréer de ne pas devenir enceintes.

Fœtotoxicité : La cladribine étant tératogène chez la souris et le lapin, elle peut donc nuire au fœtus quand on l'administre à une femme enceinte. On a observé une augmentation significative des variations dans la croissance et le développement des fœtus (côtes cervicales surnuméraires, irrégularité de la forme des os exoccipitaux et variations dans l'ossification sternale) chez les souris recevant 1,5 mg/kg/jour (4,5 mg/m²) et un accroissement du nombre de résorptions, une diminution de la taille des portées et une augmentation des anomalies fœtales chez les souris recevant 3,0 mg/kg/jour (9 mg/m²). Des morts et des malformations fœtales sont survenues chez les lapins recevant 3,0 mg/kg/jour (33,0 mg/m²). On n'a constaté aucun effet fœtal chez les souris à la posologie de 0,5 mg/kg/jour (1,5 mg/m²) et chez les lapins à la posologie de 1,0 mg/kg/jour (11,0 mg/m²).

Femmes qui allaitent : On ignore si le médicament passe dans le lait humain. La cladribine injectable ne doit pas être administrée durant l'allaitement.

Enfants, adolescents et jeunes adultes (1 à 21 ans) : Dans une étude de phase I regroupant des patients de 1 à 21 ans atteints de leucémie aiguë en rechute, on a administré la cladribine par perfusion intraveineuse continue à raison de 3 à 10,7 mg/m²/jour pendant 5 jours (de la moitié au double de la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes). La toxicité qui limite la dose s'est manifestée par une sévère myélodépression accompagnée d'une neutropénie et d'une thrombocytopénie marquées. À la dose la plus élevée (10,7 mg/m²/jour), 3 des 7 patients ont présenté une myélodépression irréversible ainsi qu'une infection bactérienne ou fongique générale mortelle. On n'a noté aucun effet toxique unique dans cette étude. (Voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.**)

Gériatrie (> 65 ans) : Des études cliniques portant sur la cladribine n'ont pas inclus un nombre suffisant de patients âgés de 65 ans ou plus pour permettre de déterminer s'ils répondent au traitement d'une façon différente des patients plus jeunes. D'autres ont fait état que l'expérience clinique avec le médicament ne faisait pas ressortir de différences entre les patients plus âgés et les plus jeunes pour ce qui est de la réponse au traitement. Lors de la détermination de la dose chez une personne âgée, il faut faire preuve de prudence étant donné la fréquence accrue de dysfonction hépatique, rénale ou cardiaque ainsi que la présence de maladies concomitantes ou de polypharmacie chez cette population. (Voir **INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.**)

Surveillance biochimique et épreuves de laboratoire

Pendant et après le traitement, il faut surveiller régulièrement le profil hématologique afin de déterminer le degré de dépression hématopoïétique. Dans les études cliniques, après une baisse réversible de toutes les numérations globulaires, le nombre moyen de plaquettes a atteint 100×10⁹/L au jour 12, le nombre absolu moyen de neutrophiles a atteint 1 500×10⁶/L à la semaine 5 et le taux moyen d'hémoglobine a atteint 12 g/dL à la semaine 8. Après la normalisation des paramètres du sang périphérique, on devrait effectuer une ponction ou une biopsie médullaire pour confirmer la réponse au traitement par la cladribine injectable. En cas d'épisodes fébriles, il y a lieu de procéder aux épreuves de laboratoire et aux explorations radiologiques appropriées. On doit évaluer périodiquement les fonctions rénale et hépatique selon le tableau clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Les données d'innocuité proviennent de 196 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, comprenant la cohorte initiale de 124 patients plus 72 autres patients inscrits aux deux mêmes centres après la date limite d'inscription originale. Sur les 196 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes qui ont participé aux deux essais, 8 sont décédés après le traitement. Sur ce nombre, 6 sont morts d'une infection, dont 3 d'une pneumonie, et 2 sont décédés pendant le premier mois suivant le traitement par la cladribine. Sur les 8 patients qui sont décédés, 6 avaient déjà subi un traitement et étaient réfractaires à l'interféron- α .

Pendant le premier mois des essais cliniques sur la leucémie à tricholeucocytes, on a noté une neutropénie sévère chez 70 % des patients, de la fièvre chez 69 % et une infection confirmée chez 28 %. Parmi les autres effets indésirables signalés fréquemment pendant les 14 jours suivant le début du traitement, mentionnons la fatigue (45 %), les nausées (28 %), les éruptions cutanées (27 %), les céphalées (22 %) et les réactions au point d'injection (19 %). La plupart des manifestations indésirables non hématologiques ont été de sévérité faible à modérée.

Effets indésirables du médicament déterminés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés dans les essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne devraient pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour déterminer les événements indésirables liés aux médicaments et pour en estimer les taux.

Effets de fortes doses : Dans un essai de phase I où l'on a administré une forte dose de cladribine (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) dans le cadre d'un protocole de conditionnement à une greffe de moelle osseuse, qui comportait aussi une forte dose de cyclophosphamide et l'irradiation totale du corps, on a observé une néphrotoxicité aiguë et une neurotoxicité d'apparition tardive.

Trente et un patients à mauvais risque atteints d'une leucémie en rechute résistante aux médicaments (29 cas) ou d'un lymphome non hodgkinien (2 cas) ont reçu des doses de cladribine pendant 7 à 14 jours avant la greffe de moelle osseuse. Au cours de la perfusion de cladribine, 8 patients ont présenté des symptômes gastro-intestinaux. Bien qu'on ait initialement éliminé de la moelle osseuse tous les éléments hématopoïétiques, y compris les cellules tumorales, tous les patients traités ont fini par rechuter. Entre 7 et 13 jours après le début du traitement par la cladribine, 6 patients (19 %) ont manifesté un dysfonctionnement rénal (c.-à-d., acidose, anurie, hausse de la créatinine sérique, etc.) et 5 ont eu besoin de dialyse. Plusieurs de ces patients recevaient d'autres médicaments connus pour leur potentiel néphrotoxique. La dysfonction rénale a été réversible chez 2 patients. Une autopsie a été réalisée chez les 4 patients dont la fonction rénale ne s'était pas rétablie au moment du décès; des signes de lésions tubulaires ont été constatés chez 2 de ces patients. Onze patients (35 %) ont manifesté des signes de neurotoxicité à retardement caractérisée dans la majorité des cas par un affaiblissement moteur progressif et irréversible (paraparésie/quadruparésie) des membres supérieurs et/ou inférieurs, noté d'abord 35 à 84 jours après l'instauration du traitement par la cladribine à forte dose. Les résultats des examens non effractifs (électromyographie et études de la conduction nerveuse) ont concordé avec une maladie démyélinisante.

Au cours d'une étude à doses croissantes, une polyneuropathie axonale périphérique a été observée aux doses les plus élevées (environ 4 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) chez des patients ne recevant pas de cyclophosphamide et non soumis à une irradiation corporelle totale. Une grave neurotoxicité a été signalée dans des cas isolés après un traitement par la cladribine à une posologie standard recommandée. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique** et **Rénal**.)

Myélodépression : On a observé fréquemment une myélodépression au cours du mois suivant le début du traitement. Une neutropénie ($\text{NAN} < 500 \times 10^6/\text{L}$) a été constatée chez 70 % des patients, contre 26 % au départ. Une anémie sévère (taux d'hémoglobine $< 8,5 \text{ g/dL}$) s'est manifestée chez

37 % des patients, contre 10 % au départ, et une thrombocytopenie (numération plaquettaire < $20 \times 10^9/L$) est apparue chez 12 % des patients, contre 4 % au départ. Pendant le premier mois, 54 patients sur 196 (28 %) ont manifesté des signes documentés d'infection : des infections graves (p. ex., septicémie et pneumonie) ont été signalées chez 6 % des patients; les autres infections étaient bénignes ou modérées. Plusieurs décès ont été attribués à une infection ou aux complications liées à la maladie sous-jacente. Pendant le deuxième mois, le taux global d'infections documentées a été de 6 %; ces infections étaient bénignes ou modérées, aucune infection générale sévère n'ayant été notée. Après le troisième mois, l'incidence mensuelle des infections était inférieure ou égale à celle qu'on avait notée au cours des mois précédant le traitement par la cladribine.

Infection : Une infection a été documentée dans moins du tiers des épisodes fébriles. Sur les 196 patients étudiés, on a noté que 19 avaient contracté une infection documentée pendant le mois précédant le traitement. Durant le mois suivant le traitement, il y a eu 54 épisodes documentés d'infection, soit 23 (42 %) d'origine bactérienne, 11 (20 %) d'origine virale et 11 (20 %) d'origine fongique. Sur 8 épisodes documentés de zona, 7 sont survenus pendant le mois suivant le traitement. Parmi les 16 épisodes documentés d'infection fongique, 14 se sont produits dans les deux premiers mois suivant le traitement. La quasi-totalité de ces patients ont été traités empiriquement par des antibiotiques.

Effets sur les lymphocytes : L'analyse des sous-populations de lymphocytes indique que le traitement par la cladribine est associé à une diminution prolongée du nombre de CD4 et à une baisse transitoire du nombre de CD8. Avant le traitement, le taux moyen de CD4 était de 766/mcL. Le nadir moyen des CD4, noté entre 4 et 6 mois après le traitement, était de 272/mcL. Le taux moyen de CD4 était encore faible, soit inférieur à 500/mcL, 15 mois après le traitement. Le nombre de CD8 a d'abord diminué, mais une augmentation a été observée après 9 mois. Dans une étude réunissant 46 patients, le nombre absolu de lymphocytes CD4+ s'est normalisé après un délai médian de 40 mois. Bien qu'une déplétion de ces cellules puisse contribuer à l'apparition d'infections opportunistes, aucune corrélation directe n'a été signalée entre le nombre de CD4+ et l'incidence d'infections. La portée clinique d'une lymphopénie CD4 prolongée est incertaine.

Hypocellularité médullaire : Une hypocellularité médullaire prolongée est un autre événement de portée clinique inconnue. Une cellularité médullaire inférieure à 35 % a été notée après 4 mois chez 42 des 124 patients (34 %) traités dans les deux essais pivots. Cette hypocellularité a été notée aussi tard qu'au jour 1 010. On ignore si elle résulte d'une myélofibrose liée à la maladie ou de la toxicité de la cladribine. Il n'y a eu aucun effet clinique apparent sur les numérations globulaires du sang périphérique.

Événements indésirables liés à l'administration par voie intraveineuse : Réactions (rougeur, enflure ou douleur) au point d'injection (9 %), thrombose (2 %), phlébite (2 %) et rupture de la sonde (1 %). Ces événements seraient liés à la technique de perfusion ou à la sonde à demeure plutôt qu'au médicament ou à l'excipient.

Peau : Dans la vaste majorité des cas, les éruptions ont été bénignes et se sont produites chez les patients qui prenaient ou avaient reçu d'autres médicaments (p. ex., allopurinol ou antibiotiques) réputés pour causer des éruptions.

Gastro-intestinal : La plupart des épisodes de nausées ont été bénins, n'ont pas été accompagnés de vomissements et n'ont pas nécessité l'administration d'antiémétiques. Chez les patients qui ont eu besoin d'antiémétiques, les nausées ont été éliminées facilement, le plus souvent par la chlorpromazine.

Fièvre : La fièvre a été un effet indésirable fréquemment observé durant le premier mois de l'étude. Pendant ce premier mois, 11 % des patients ont contracté une forte fièvre (≥ 40 °C ou 104 °F). Puisque la fièvre peut s'accompagner d'une perte liquidienne accrue, on doit maintenir les patients bien hydratés au cours du traitement. La fièvre étant survenue dans la majorité des cas chez des personnes neutropéniques, on doit surveiller étroitement les patients pendant le premier mois du traitement et instaurer une antibiothérapie empirique si le tableau clinique le justifie. Quoique 69 % des patients aient fait de la fièvre, moins du tiers des épisodes fébriles ont été associés à une infection documentée. Vu les effets myélodépresseurs connus de la cladribine, les médecins doivent évaluer soigneusement les risques et les avantages de l'administration de ce médicament aux patients ayant contracté une infection évolutive. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

Les événements indésirables signalés par ≥ 5 % des patients pendant les deux semaines suivant l'instauration du traitement (quel que soit le lien avec le médicament) sont énumérés au tableau qui suit.

Tableau 1 : Effets indésirables signalés par ≥ 5 % des patients au cours des deux semaines suivant le début du traitement (peu importe le lien avec le médicament)

Système ou appareil	Effets indésirables
Ensemble de l'organisme	fièvre, frissons, fatigue, asthénie, malaise, douleur au tronc, transpiration profuse
Appareil digestif	nausées, diminution de l'appétit, constipation, vomissements, diarrhée, douleur abdominale
Hématologie/Système lymphatique	purpura, pétéchies, épistaxis
Système nerveux	céphalées, étourdissements, insomnie
Appareil cardio-vasculaire	œdème, tachycardie
Appareil respiratoire	bruits respiratoires et bruits thoraciques anormaux, toux, essoufflement
Peau et tissus sous-cutanés	éruptions, réactions au point d'injection, prurit, douleur, érythème
Appareil musculosquelettique	myalgie, arthralgie

Depuis le jour 15 jusqu'à la dernière visite de suivi, les seuls événements signalés par ≥ 5 % des patients ont été la fatigue (11 %), des éruptions cutanées (10 %), des céphalées (7 %), la toux (7 %) et des malaises (5 %).

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Voici les autres manifestations indésirables qui ont été signalées depuis la commercialisation du médicament. Ces manifestations indésirables sont survenues principalement chez des patients qui ont été soumis à plusieurs cycles de traitement par la cladribine.

Hématologiques : dépression médullaire osseuse accompagnée d'une pancytopenie prolongée, y compris certains cas d'anémie aplasique; anémie hémolytique chez des patients porteurs d'une lymphopathie maligne survenant au cours des premières semaines suivant le traitement; hyperéosinophilie. Des cas de syndrome myélodysplasique ont été également rapportés (0,03 %).

Hépatiques : hausse des taux de bilirubine et de transaminases, réversible et habituellement faible.

Neurologiques : neurotoxicité; cependant, des effets neurotoxiques graves ont été signalés rarement après un traitement par la cladribine standard à la posologie recommandée.

Respiratoires : infiltrats pulmonaires interstitiels; une source infectieuse a été identifiée dans la majorité des cas.

Peau et tissus sous-cutanés : urticaire, hyperéosinophilie. Des cas isolés de syndrome de Stevens-Johnson et de syndrome de Lyell ont été rapportés chez des patients qui prenaient ou avaient récemment pris d'autres médicaments (p. ex., allopurinol ou antibiotiques) réputés pour causer ces syndromes. Pour une description des effets indésirables associés à l'utilisation de doses élevées chez des patients atteints d'une leucémie autre qu'à tricholeucocytes, voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

On ne connaît aucune interaction médicamenteuse avec la cladribine. La prudence est de rigueur, cependant, si on administre la cladribine injectable avant, après ou en même temps que d'autres médicaments connus pour leur effet immunodépresseur ou myélodépresseur. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**.)

Interactions médicament-médicament

Aucune interaction avec d'autres médicaments n'a été établie.

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec des aliments n'a été établie.

Interactions médicament-extraits végétaux

Aucune interaction avec des produits de phytothérapie n'a été établie.

Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Aucune interaction avec des épreuves de laboratoire n'a été établie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Des doses élevées de cladribine ont été associées à :

- une neurotoxicité irréversible (paraparésie/quadruparésie);
- une néphrotoxicité aiguë;
- une myélocytose sévère entraînant une neutropénie, une anémie et une thrombocytopenie.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La posologie et le schéma d'administration de la cladribine injectable qu'on recommande pour la leucémie à tricholeucocytes est un seul cycle de traitement administré en perfusion continue pendant 7 jours consécutifs à raison de 0,09 mg/kg/jour. Il est conseillé de ne pas s'écarter de ce schéma posologique. Si le patient ne répond pas au traitement initial par la cladribine injectable dans le cas de la leucémie à tricholeucocytes, il est peu probable qu'il réponde davantage à des cycles supplémentaires. En cas de neurotoxicité ou de néphrotoxicité, le médecin doit envisager le report ou l'abandon de ce médicament. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

On n'a pas identifié les facteurs de risque spécifiques prédisposant à une toxicité accrue de la cladribine. Vu les effets toxiques connus des agents de cette classe, il convient d'user de prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, ou soupçonnés de l'être, ou d'une insuffisance médullaire sévère, quelle qu'en soit l'origine. On doit surveiller de près les patients pour déceler tout signe de toxicité hématologique et non hématologique. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

Une insuffisance rénale aiguë s'est constituée chez quelques sujets recevant des doses élevées de la cladribine. Dans une étude, après une perfusion d'une heure, on a récupéré dans les urines de 24 heures entre 10 et 30 % de la dose de cladribine administrée. De plus, comme il n'y a pas assez de données sur l'administration à des insuffisants rénaux ou hépatiques, la prudence s'impose quand on administre la cladribine injectable à un patient atteint d'une insuffisance rénale ou hépatique confirmée ou soupçonnée. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

Administration

Reconstitution :

Produits parentéraux : Il faut diluer la cladribine injectable au moyen du diluant désigné avant de l'administrer. **Puisque ce médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique, il faut respecter les techniques aseptiques et prendre les précautions qui s'imposent vis-à-vis du milieu ambiant dans le contexte de la préparation des solutions de cladribine injectable.**

Préparation d'une dose quotidienne unique : Introduire la dose calculée (0,09 mg/kg ou 0,09 mL/kg) de cladribine injectable dans un sac à perfusion contenant 500 mL de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP. Perfuser continuellement pendant 24 heures. Répéter quotidiennement pendant 7 jours consécutifs au total. **L'usage de dextrose à 5 % comme diluant est déconseillé à cause d'une dégradation accrue de la cladribine.** Les mélanges reconstitués de cladribine injectable sont chimiquement et physiquement stables pendant au moins 24 heures à

température ambiante sous une lumière fluorescente ordinaire et dans des contenants pour perfusion Viaflex^{MC} 1 de Baxter en PVC.

Tableau 2 : Méthode de perfusion de 24 heures

Dose de cladribine injectable	Diluant recommandé	Quantité de diluant
1 (jour) x 0,09 mg/kg	Chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP	500 mL

Préparation d'une perfusion de 7 jours : On ne doit reconstituer la solution pour perfusion de 7 jours qu'avec du chlorure de sodium injectable bactériostatique à 0,9 %, USP (conservé à l'aide d'alcool benzylique à 0,9 %). Afin de réduire au minimum le risque de contamination microbienne, on doit faire passer la cladribine injectable et le diluant à travers un filtre à seringue hydrophile stérile de 0,22 µ à usage unique en les introduisant chacun dans le réservoir de perfusion. Introduire à travers le filtre stérile la dose calculée de cladribine injectable (7 jours × 0,09 mg/kg), puis la quantité calculée de chlorure de sodium injectable bactériostatique à 0,9 %, USP (conservé à l'aide d'alcool benzylique à 0,9 %) pour porter le volume total de la solution à 100 mL. Après avoir préparé la solution, clamber le tube, puis débrancher et jeter le filtre. Au besoin, aspirer les bulles d'air du réservoir de façon aseptique à l'aide de la seringue et d'un second filtre stérile sec ou d'un filtre d'aération stérile. Reclamber le tube et jeter la seringue ainsi que le filtre. Perfuser continuellement pendant 7 jours. L'efficacité préservative des solutions préparées avec une solution de chlorure de sodium bactériostatique pour injection chez les personnes pesant plus de 85 kg peut être moindre à cause d'une plus grande dilution de l'agent de conservation, à savoir l'alcool benzylique. Les mélanges reconstitués pour la perfusion de 7 jours sont d'une stabilité chimique et physique acceptable pendant au moins 7 jours dans les MEDICATION CASSETTES^{MD} 2 de SIMS Deltec Inc.

Tableau 3 : Méthode de perfusion de 7 jours

Dose de cladribine injectable	Diluant recommandé	Quantité de diluant
7 (jours) × 0,09 mg/kg	Chlorure de sodium injectable bactériostatique à 0,9 %, USP (alcool benzylique à 0,9 %)	q.s. pour constituer un volume total de 100 mL

Remarque : Utiliser un filtre stérile de 0,22 µ pour préparer la solution pour perfusion

Comme les données de compatibilité sont limitées, il convient d'employer les diluants et les systèmes de perfusion recommandés. On ne doit pas mélanger les solutions contenant la cladribine injectable avec d'autres médicaments intraveineux ou additifs ni les perfuser simultanément dans la même tubulure intraveineuse car aucun test de compatibilité n'a été réalisé. Les préparations contenant de l'alcool benzylique sont à éviter chez les nouveau-nés. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières.**)

Si on utilise la même tubulure intraveineuse pour la perfusion séquentielle de plusieurs médicaments, il faut la rincer à l'aide d'un diluant approprié avant et après la perfusion de cladribine injectable.

Il faut s'assurer de la stérilité des solutions préparées. Après dilution, on doit administrer

¹ Contenants Viaflex^{MC}, fabriqués par Baxter Healthcare Corporation

² MEDICATION CASSETTES^{MD} (disponibles au Canada par l'entremise de SIMS Canada Ltd)

promptement les solutions de cladribine injectable ou les conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 8 heures avant le début de l'administration. Les fioles de cladribine injectable ne doivent servir qu'une seule fois. Jeter toute portion inutilisée de façon convenable.

Avant d'administrer un médicament pour usage parentéral, il faut l'examiner pour vérifier qu'il est exempt de particules et qu'il n'a pas une coloration anormale, quand la solution et le contenant le permettent. Si on expose la cladribine injectable à une faible température, un précipité peut se former; on peut le resolubiliser en laissant la solution se réchauffer naturellement à température ambiante et en l'agitant vigoureusement. **Ne pas chauffer la solution ni la mettre au four à micro-ondes.**

SURDOSAGE

Des doses élevées de cladribine ont été associées à une neurotoxicité irréversible (paraparésie/quadruparésie), un syndrome de Guillain Barré et un syndrome de Brown-Séquard, une néphrotoxicité aiguë et une myélo-dépression sévère entraînant une neutropénie, une anémie et une thrombopénie. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

Au cours d'une étude à doses croissantes, une polyneuropathie axonale périphérique a été observée aux doses les plus élevées (environ 4 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) chez des patients ne recevant pas de cyclophosphamide et non soumis à une irradiation corporelle totale.

Il n'existe pas d'antidote spécifique en cas de surdosage. La conduite à tenir serait de cesser le traitement par la cladribine injectable, de surveiller attentivement le patient et d'instaurer les mesures de soutien appropriées. On ne sait pas si la dialyse ou l'hémodiafiltration peuvent éliminer la cladribine de la circulation.

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La cladribine injectable (aussi connue sous le nom de 2-chloro-2'-désoxy-β-D-adénosine) est un antinéoplasique de synthèse. La toxicité sélective de la cladribine pour certaines populations lymphocytaires et monocytaires normales et malignes est fondée sur l'activité relative de la désoxycytidine-kinase et de la désoxynucléotidase. À l'instar d'autres nucléosides désoxypuriques, la cladribine traverse la membrane cellulaire de manière passive. Dans les cellules où le rapport entre la désoxycytidine-kinase et la désoxynucléotidase est élevé, elle est phosphorylée en 2-chloro-2'-désoxy-β-D-adénosine (2-CdAMP) par la désoxycytidine-kinase. Puisque la cladribine est résistante à la désamination par l'adénosine-désaminase et que les lymphocytes et les monocytes contiennent peu de désoxynucléotidase, le 2-CdAMP s'accumule dans les cellules, puis se convertit en 2-chloro-2'-désoxy-β-D-adénosine-triphosphate (2-CdATP), désoxynucléotide-triphosphate actif. On a postulé que les cellules dans lesquelles la désoxycytidine-kinase est très active et la désoxynucléotidase est peu active seraient sélectivement détruites par la cladribine à mesure que les

désoxynucléotides toxiques s'y accumulent.

Les cellules à teneur élevée en désoxynucléotides ne peuvent pas réparer correctement les cassures simple brin de l'ADN. Les extrémités fracturées de l'ADN activent une enzyme, la poly(ADP-ribose)-polymérase, ce qui a pour effet d'épuiser le NAD et l'ATP et de perturber le métabolisme cellulaire. De plus, le 2-CdATP s'incorporerait dans l'ADN des cellules en division, entravant ainsi la synthèse de l'ADN. La cladribine se distingue donc des autres agents chimiothérapeutiques qui affectent le métabolisme des purines. En effet, en inhibant à la fois la synthèse et la réparation de l'ADN, elle est toxique pour les lymphocytes et les monocytes tant en division qu'en phase de repos.

Pharmacocinétique

Absorption : Dans une étude clinique, 17 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes avec une fonction rénale normale ont reçu une perfusion intraveineuse continue en conformité au schéma posologique recommandé de la cladribine (0,09 mg/kg/jour) pendant 7 jours. Le taux sérique moyen de cladribine à l'état d'équilibre était d'environ 5,7 ng/mL et la clairance totale avoisinait 663,5 mL/h/kg. On n'a observé aucune accumulation de cladribine au cours de cette période.

Dans une étude où l'on a administré une perfusion de cladribine à raison de 0,14 mg/kg sur deux heures (8 patients atteints d'une hémopathie maligne), la concentration plasmatique moyenne de cladribine à la fin de la perfusion était de 48 ± 19 ng/mL. Chez 5 de ces patients, la concentration de la cladribine a diminué selon une courbe biphasique ou triphasique. La demi-vie d'élimination terminale moyenne pour les deux études a été de 5,4 heures, la clairance étant de 978 ± 422 mL/h/kg et le volume de distribution à l'état d'équilibre de $4,52 \pm 2,82$ L/kg, respectivement. Il ne semble pas y avoir de lien entre les concentrations sériques et le résultat clinique chez les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes.

La concentration plasmatique de cladribine diminuerait de façon multiexponentielle après une perfusion intraveineuse. Dans une étude, 13 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B ou porteurs d'un lymphome non hodgkinien de faible grade de malignité ont été traités par la cladribine pendant 5 jours consécutifs. On a administré la cladribine par perfusion intraveineuse de 2 heures (0,14 mg/kg), par voie s.c. (0,14 mg/kg) ou *per os* (0,28 mg/kg) en alternant l'ordre des patients. La concentration de cladribine a diminué de façon biexponentielle après l'administration intraveineuse, la demi-vie d'élimination initiale variant entre 0,24 et 2,33 heures (moyenne \pm ÉT = $0,70 \pm 0,60$ h) et la demi-vie d'élimination terminale s'échelonnant entre 4,5 et 21,8 heures (moyenne \pm ÉT = $9,9 \pm 4,6$ h). Les valeurs moyennes \pm ÉT de la C_{max} , de la clairance et du volume apparent de distribution de la cladribine lorsque la perfusion de 2 heures a été administrée en dose initiale ont été respectivement de 213 ± 193 nmol/L ($n = 3$), de $29,5 \pm 8,3$ L/h/m² ($n = 6$) et de $67,6 \pm 28,9$ L/m² ($n = 6$). Dans une autre étude, 12 patients atteints d'une maladie lymphoproliférative ont reçu 0,14 mg/kg de cladribine pendant 5 jours d'affilée. La cladribine a été administrée par perfusion intraveineuse de 2 heures aux jours 1, 3, 4 et 5 et par perfusion intraveineuse de 24 heures au jour 2. La concentration de cladribine a diminué de façon biexponentielle après la première dose intraveineuse, la demi-vie d'élimination initiale variant entre 19 et 58 minutes (moyenne \pm ÉT = 35 ± 12 min) et la demi-vie d'élimination terminale entre 2,8 et 12,1 heures (moyenne \pm ÉT = $6,7 \pm 2,5$ h). Les valeurs moyennes \pm ÉT de la C_{max} et du volume apparent de distribution de la cladribine après la première dose intraveineuse étaient respectivement de 198 ± 87 nmol/L et de $9,2 \pm 5,4$ L/kg. Il n'y avait pas de différence notable dans l'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps entre la première perfusion de 2 heures et la seconde perfusion intraveineuse de 24 heures, ce qui suggère que le sort de la cladribine est

indépendant du débit de perfusion dans l'intervalle de 6 à 70 mg/kg/h. La demi-vie moyenne de la cladribine dans les cellules leucémiques serait de 23 heures.

Distribution : Environ 20 % de la cladribine se lie aux protéines plasmatiques et pénètre dans le liquide céphalorachidien. Un rapport indique que les concentrations dans le liquide céphalorachidien s'élèvent à environ 25 % de la concentration plasmatique.

Métabolisme : Chez l'humain, la demi-vie d'élimination terminale a été estimée à ~ 5,4 heures après une perfusion de deux heures. On ne dispose d'aucune information sur le métabolisme de la cladribine chez l'humain, exception faite d'une connaissance limitée du mode d'action cytotoxique et de la voie d'élimination.

Excrétion : On a récupéré en moyenne 18 % de la dose de cladribine dans les urines de patients porteurs d'une tumeur solide au cours d'une perfusion intraveineuse continue de 3,5 - 8,1 mg/m²/jour de cladribine durant 5 jours. Selon d'autres chercheurs, environ 30 % de la dose de cladribine a été retrouvée dans les urines au cours des 24 heures suivant la première perfusion intraveineuse continue de 2 heures de 3,5 - 10,5 mg/m²/jour de cladribine pendant 5 jours chez des patients porteurs d'une tumeur solide et suivant la première perfusion intraveineuse continue de 2 heures de 6 - 12 mg/m²/jour de cladribine pendant 5 jours chez 10 patients leucémiques ou porteurs d'un lymphome. L'effet d'une dysfonction rénale ou hépatique sur l'élimination de la cladribine n'a pas été étudié chez l'humain.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Quand on conserve les fioles et les solutions pour perfusion de cladribine injectable entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière, les fioles non ouvertes restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. La congélation ne détériore pas la solution. En cas de congélation, décongeler à la température ambiante. **Ne pas** chauffer la solution ni la mettre au four à micro-ondes. Après décongélation, la fiole de cladribine injectable reste stable jusqu'à la date de péremption si on la garde au réfrigérateur. **Ne pas** recongeler la solution. Après dilution, on doit administrer promptement les solutions contenant de la cladribine injectable ou les conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 8 heures avant l'administration.

Conserver au réfrigérateur, entre 2 °C et 8 °C. Protéger de la lumière pendant la conservation.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Les risques possibles associés aux agents cytotoxiques étant bien établis, il faut donc prendre les précautions qui s'imposent lors de la manipulation, de la préparation et de l'administration de la cladribine injectable. Il est conseillé de porter des gants jetables et des vêtements protecteurs. Si la cladribine injectable entre en contact avec la peau ou les muqueuses, laver immédiatement la surface atteinte à grande eau. Plusieurs directives à ce sujet ont été publiées. Consultez les directives de votre établissement concernant l'élimination des déchets cytotoxiques.

Il faut diluer la cladribine injectable avec le diluant désigné avant de l'administrer. **Puisque ce médicament ne contient pas de conservateur antimicrobien ni d'agent bactériostatique, il faut**

respecter les techniques aseptiques et prendre les précautions qui s'imposent vis-à-vis du milieu ambiant dans le contexte de la préparation des solutions de cladribine injectable.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Composition :

Cladribine injectable, 1 mg / mL

Un mL de solution renferme : 1 mg de cladribine, la substance active, 9 mg (0,15 mEq) de chlorure de sodium, comme ingrédient inactif, et de l'eau pour injection. Peut contenir de l'acide phosphorique et/ou du phosphate dibasique de sodium pour régler le pH.

Présentation des formes posologiques

La cladribine injectable est présentée dans la forme posologique et le format suivants :

Cladribine injectable, 1 mg / mL : Un mL de solution contient : 1 mg de cladribine. Présentée en fioles à usage unique de verre transparent de 20 mL, chaque fiole de cladribine injectable contient 10 mL de solution et est emballée individuellement dans une boîte.

Le bouchon des fioles est exempt de tout latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

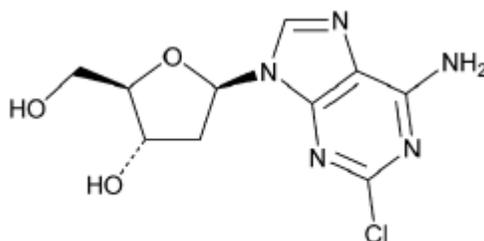
Substance médicamenteuse

Nom propre : Cladribine

Nom chimique : 2-chloro-6-amino-9-(2-déoxy-β-D-érythropento-furanosyl) purine

Formule et masse moléculaires : C₁₀H₁₂N₅O₃Cl 285,69 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : La cladribine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé.

La cladribine injectable est présentée en fioles à usage unique contenant 10 mg (1 mg/mL) de cladribine, analogue chloré des nucléosides puriques. Un millilitre de cladribine injectable contient 1 mg de cladribine, la substance active, la cladribine, et 9 mg (0,15 mEq) de chlorure de sodium comme ingrédient inactif.

La cladribine est un antinéoplasique de synthèse pour perfusion intraveineuse continue. C'est une solution isotonique stérile transparente, incolore et exempte d'agents de conservation.

Le pH de la solution varie entre 5,5 et 8,0. De l'acide phosphorique et/ou du phosphate dibasique de sodium peuvent avoir été ajoutés pour régler le pH à 6,3 ± 0,3.

ESSAIS CLINIQUES

Deux études monocentriques ouvertes sur la cladribine ont été effectuées chez des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes présentant une activité évolutive nécessitant un traitement. Dans l'étude qui a été réalisée à la *Scripps Clinic and Research Foundation* (étude A), 89 patients ont été soumis à un seul cycle de cladribine administrée par perfusion intraveineuse continue pendant 7 jours à raison de 0,09 mg/kg/jour. Dans l'étude menée au *M.D. Anderson Cancer Center* (étude B), 35 patients ont reçu une perfusion intraveineuse continue de cladribine pendant 7 jours à une dose comparable de 3,6 mg/m²/jour.

Une réponse dite complète (RC) nécessitait la disparition complète des tricholeucocytes dans le sang périphérique et la moelle osseuse et normalisation du taux d'hémoglobine à 12 g/dL, un nombre de plaquettes s'établissant à 100 x 10⁹/L et un nombre absolu de neutrophiles établi à 1 500 x 10⁶/L. Une bonne réponse partielle (BRP) exigeait les mêmes critères hématologiques que la réponse complète et moins de 5 % de tricholeucocytes restant dans la moelle osseuse. Pour que la réponse soit partielle (RP), il fallait noter une réduction d'au moins 50 % du nombre de tricholeucocytes dans la moelle osseuse par rapport au départ, ainsi que les mêmes critères hématologiques que la réponse complète. Une rechute pathologique a été définie par une augmentation du nombre de tricholeucocytes dans la moelle osseuse jusqu'à 25 % de la valeur préthérapeutique. Une rechute clinique était enregistrée s'il y avait retour des cytopénies, en particulier les baisses suivantes : chute du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dL, NAN ≥ 25 % de la valeur préthérapeutique ou nombre de plaquettes ≥ 50 x 10⁹/L. Les patients qui ont satisfait aux critères d'une réponse complète mais chez qui on a relevé par la suite la présence de tricholeucocytes dans la moelle osseuse (< 25 % du taux préthérapeutique) ont été reclassés parmi les répondeurs partiels et n'ont pas été considérés comme des cas de réponse complète avec rechute.

Parmi les patients évaluable en ce qui a trait à l'efficacité (n = 106), le taux de réponse complète (d'après les critères hématologiques et médullaires ci-dessus) a été de 65 % dans l'étude A et de 68 % dans l'étude B, ce qui donne un taux combiné de réponse complète de 66 %. Le taux de réponse global (toutes catégories confondues) a été de 89 % dans l'étude A et de 86 % dans l'étude B, pour un taux combiné de 88 %.

Selon l'analyse des patients en intentions de traitement (n = 123) dans laquelle on a requis en outre l'absence de signe de splénomégalie comme critère de RC (rate non palpable à l'examen physique et ≤ 13 cm à la tomodynamométrie), le taux de réponse complète a été de 54 % dans l'étude A et de 56 % dans l'étude B, pour un taux combiné de RC de 54 %. Le taux de réponse global (RC + BRP + RP) a été de 90 % dans l'étude A et de 85 % dans l'étude B, pour un taux combiné de 89 %.

Tableau 4 : Taux de réponse à la cladribine chez des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes

	Réponse complète	Réponse globale
Patients évaluable (n = 106)	66 %	88 %
Patients en intentions de traitement (n = 123)	54 %	89 %

Dans ces études, 60 % des patients n'avaient pas reçu de chimiothérapie préalable pour la leucémie à tricholeucocytes ou avaient seulement subi une splénectomie et recevaient la cladribine en première intention. Les autres 40 % ont reçu la cladribine en deuxième intention

après avoir été traités par d'autres agents, notamment l'interféron- α , la désoxycorymycine, seuls ou en concomitance. Le taux global de réponse chez les patients qui n'avaient pas été soumis au préalable à une chimiothérapie a été de 92 %, comparativement à 84 % chez les patients qui avaient été traités au préalable. La cladribine est active chez les patients traités antérieurement, bien qu'une analyse rétrospective semble indiquer que le taux global de réponse est moins élevé dans le cas des patients ayant déjà subi une splénectomie ou reçu de la désoxycorymycine et dans le cas des patients réfractaires à l'interféron- α .

Tableau 5 : Taux global de réponse (RC + BRP + RP) à la cladribine chez des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes

	Réponse globale n = 123	PR + rechute
Pas de chimiothérapie antérieure	68/74 92 %	6 + 4 14 %
Toute chimiothérapie antérieure	41/49 84 %	8 + 3 22 %
Splénectomie antérieure	32/41* 78 %	9 + 1 24 %
Traitement antérieur par interféron	40/48 83 %	8 + 3 23 %
Résistance à l'interféron	6/11* 55 %	5 + 2 64 %
Traitement antérieur par la désoxycorymycine	3/6* 50 %	3 + 1 66 %

PR = Pas de réponse

* $p < 0,05$

Après une baisse réversible, on a observé une normalisation des paramètres sanguins périphériques (taux d'hémoglobine $\geq 12,0$ g/dL, nombre de plaquettes $\geq 100 \times 10^9/L$, nombre absolu de neutrophiles (NAN) $\geq 1 500 \times 10^6/L$) chez 92 % des patients évaluable. Le délai médian de normalisation des paramètres du sang périphérique a été de 9 semaines à partir du début du traitement (extrêmes : 2 et 72). Le nombre de plaquettes, le NAN et le taux d'hémoglobine se sont normalisés après des délais médians de 2 semaines, de 5 semaines et de 8 semaines, respectivement. La normalisation du nombre de plaquettes et du taux d'hémoglobine a éliminé le besoin transfusionnel de thrombocytes après le premier mois et d'hématies après le deuxième mois chez les patients qui ont obtenu une réponse complète. Le rétablissement de la numération plaquettaire peut être plus lent chez une minorité de patients présentant une sévère thrombocytopénie au départ. Correspondant à la normalisation du NAN, on a observé une tendance à la baisse des infections après le troisième mois, par rapport aux mois précédant immédiatement le traitement par la cladribine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Tableau 6 : Traitement de la leucémie à tricholeucocytes par la cladribine - Délai de normalisation des paramètres du sang périphérique

Paramètre	Délai médian de normalisation des numérations*
Numération des plaquettes	2 semaines
Numération absolue des neutrophiles	5 semaines
Hémoglobine	8 semaines
NAN + taux d'hémoglobine + plaquettes	9 semaines

* Jour 1 = premier jour de perfusion

Chez les patients ayant obtenu une réponse complète, le délai médian de réponse (soit l'absence de

tricholeucocytes dans la moelle osseuse et dans le sang périphérique et la normalisation des paramètres sanguins périphériques), mesuré à partir du début du traitement, a été d'environ 4 mois. Comme il est rare qu'on ait procédé à une ponction ou biopsie médullaire au moment de la normalisation des paramètres sanguins périphériques, le délai réel pourrait être inférieur à ce qui a été enregistré. À la date limite fixée pour le prélèvement des données, la durée médiane de réponse complète a dépassé 8 mois, atteignant parfois plus de 25 mois. Parmi les 93 réponders, 7 ont manifesté des signes d'évolution de la maladie à la date limite de cueillette des données. Chez 4 de ces patients, l'atteinte était limitée à la moelle osseuse, sans anomalies au niveau des paramètres sanguins périphériques (progression pathologique), tandis que chez les 3 autres, il y avait également des paramètres sanguins périphériques anormaux (progression clinique). Sept patients n'ayant pas répondu à un premier cycle de chimiothérapie par la cladribine ont été soumis à un deuxième cycle. Chez les 5 patients qui ont été convenablement suivis, les cycles supplémentaires n'ont pas semblé améliorer la réponse globale.

Décès : Sur les 196 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes qui ont participé aux deux essais, 8 sont morts après le traitement. Sur ce nombre, 6 sont morts d'une infection, dont 3 d'une pneumonie, et 2 sont décédés pendant le premier mois suivant le traitement par la cladribine. Sur les 8 patients qui sont décédés, 6 avaient déjà subi un traitement et étaient réfractaires à l'interféron- α .

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacodynamie non clinique

In vitro : Le tableau suivant résume les données concernant les effets de la cladribine sur les lignées cellulaires et les cellules du sang périphérique chez l'humain. Les CI_{50} et les DI_{50} (cellules CEM) peuvent varier selon le protocole expérimental et la durée du traitement.

Tableau 7 : Inhibition de la croissance de diverses cellules humaines traitées à la cladribine

Lignée cellulaire ou cellules	Type de cellules	CI_{50} ou DI_{50} (nM)
CEM	lymphoblaste-T	14
MOLT-3	lymphoblaste-T	24
MOLT-4	lymphoblaste-T	55
HL60	cellule myéloïde	20
THP-1	cellule myéloïde	24
U937	cellule myéloïde	23
RAJI	lymphoblaste-B	27
SB	lymphoblaste-B	--
K562	progéniteur myéloïde	256
WI-38	fibroblaste	--
CCRF-CEM	lymphoblaste-T	3
WI-L2	lymphoblaste-B	35
WI-L2 (déficiente en AKase)	lymphoblaste-B	35
WI-L2 (déficiente en dCKase)	lymphoblaste-B	> 2 000
Monocytes*	monocyte	27
Lymphocytes *	lymphocyte	20
GM 01380	fibroblaste	--

AKase - adénosine kinase

dCKase - désoxycytidine-kinase

-- Aucune concentration n'a entraîné une inhibition de 50 %

* Cellules sanguines périphériques isolées

Des monocytes et des lymphocytes fraîchement isolés du sang périphérique humain ainsi que des fibroblastes GM 01380 sains ont été mis en culture pendant 5 jours avec diverses concentrations de cladribine. Le nombre de monocytes et de fibroblastes viables a été calculé par le test colorimétrique MTT [bromure de 3-(4,5-diméthylthiazole-2y1)-2,5-diphényltétrazolium] et les lymphocytes viables ont été comptés par la méthode d'exclusion de colorant. Les données ont indiqué que les lymphocytes et les monocytes sont sensibles aux effets cytotoxiques de la cladribine *in vitro* à des concentrations nanomolaires, tandis que la lignée fibroblastique GM 01380 y est insensible. Cet effet cytotoxique sur les deux populations de cellules du sang périphérique est neutralisé en grande partie par la désoxycytidine. Toutefois, contrairement à ce qui se passe avec les lymphocytes, la lyse des monocytes n'est pas neutralisée par le nicotinamide ou le 3-aminobenzamide, inhibiteurs de la poly(ADP-ribose)-synthétase, ce qui porte à croire que le mode d'action cytotoxique n'est pas le même dans les deux types de cellules.

On a évalué l'activité cytotoxique de la cladribine à l'endroit de plusieurs tumeurs solides chez l'humain au moyen d'un test de formation de colonies tumorales. Dans l'ensemble, la cladribine, à des concentrations de 1,0 et 10,0 mcg/mL, a entraîné une réduction du taux de survie tumorale (définie par une survie < 50 % des unités formant colonies) de 8 et 23 % respectivement lorsqu'elle a été administrée par injection d'une heure et de 11 et 31 % respectivement quand elle a été administrée par perfusion continue. La cladribine serait donc beaucoup moins active contre les tumeurs solides que contre les lymphoblastes leucémiques.

Contrairement aux lymphoblastes qui réagissent à des concentrations nanomolaires de cladribine, les tumeurs solides ont nécessité des concentrations au moins 100 fois plus élevées. Selon les données issues de cette étude, certaines tumeurs solides répondent peut-être à la cladribine *in vivo*, mais la concentration de médicament nécessaire pour tuer ces cellules tumorales est probablement considérablement plus élevée que la concentration requise pour détruire les cellules lymphoïdes.

On a étudié les effets cytotoxiques de la cladribine *in vitro* contre les cellules saines de la moelle osseuse et un certain nombre de cellules de leucémies et de lymphomes chez l'humain. Dans ces études, on a surveillé les effets de la cladribine sur le recaptage spontané de la thymidine par 40 suspensions de cellules de la moelle osseuse provenant de sujets leucémiques ou 20 suspensions de cellules de la moelle osseuse saine. Douze des 20 suspensions de cellules de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) CALLA-positives et 4 des 5 préparations de cellules de LAL à lymphocytes T ou pré-T ont été plus sensibles à l'effet inhibiteur de la cladribine ($DI_{50} \leq 5$ nM) que les myélocytes normaux. La sensibilité des LAL pré-B et des leucémies aiguës myéloblastiques (LAM) à la cladribine a varié considérablement (de 2 nM à > 50 nM). Ces études indiquent que les LAL CALLA-positives et les LAL à lymphocytes T ou pré-T sont significativement plus sensibles à la cladribine que la moelle osseuse normale. Ces données donnent à penser que la cladribine inhibe la prolifération et la survie des lymphocytes malins T et non T, et non B, à des concentrations qui épargnent les myélocytes normaux et les autres types de cellules saines.

La cladribine a exercé une activité thérapeutique curative (taux de guérison de 50 %, c.-à-d. survie > 60 jours) chez des souris porteuses d'une leucémie L1210, à une dose de 15 mg/kg toutes les 3 heures aux jours 1, 5 et 9, après inoculation de cellules tumorales. L'augmentation de la longévité des souris moribondes a été fonction de la dose. La cladribine a été le plus efficace quand elle a été administrée à raison de doses multiples aux jours 1, 5 et 9 suivant l'implantation tumorale. Ni un traitement unidose ni une dose de 50 mg/kg/jour pendant 6 jours n'a entraîné la guérison (survie au-delà de 60 jours).

On a étudié le taux de liaison de la cladribine aux protéines plasmatiques parmi des individus normaux chez le rat (mâles; Sprague-Dawley), le chien (femelles; Beagle), le singe (mâles; macaques cynomolgus) et l'humain (hommes; à jeun, pas de consommation de caféine pendant les 24 heures précédant le don de sang et ne prenant pas de médicaments). L'héparine a été utilisée comme anticoagulant chez toutes les espèces. Chez l'humain, on a également examiné le degré de liaison de la cladribine aux protéines sériques. On a ajouté des solutions de cladribine (marquée à la ^3H -2-CdA) au plasma ou au sérum de façon à obtenir des concentrations de 6,1 ng, 61,1 ng ou 6,1 mcg/mL et on a dialysé au point d'équilibre à 37 °C.

La liaison de la cladribine aux protéines plasmatiques a été faible chez toutes les espèces (~ 10 à 20 %) à toutes les concentrations du médicament testées. Pour une même concentration de cladribine, la liaison aux protéines plasmatiques et aux protéines sériques a été la même, ce qui indique que l'anticoagulant (héparine) n'est pas entré en compétition avec la cladribine pour occuper les sites récepteurs.

Pharmacocinétique non clinique

In vivo : Au cours d'une étude pilote, on a inséré une canule dans la veine fémorale (administration) et la veine jugulaire (échantillon) de rates Sprague-Dawley. La cladribine (marquée au ^3H -2-CdA) a été administrée à raison de 1 mg/kg, soit par injection rapide (2 rates) ou par perfusion continue durant une heure (2 rates). Immédiatement après injection rapide, la concentration de radioactivité dans le plasma était d'environ 1,2 mcg-éq/mL. Comme cet échantillon a été prélevé tout de suite après l'administration, il est fort probable que la concentration du traceur corresponde à la concentration de cladribine. Dans ce cas, le volume initial de distribution de la cladribine serait de ~ 0,8 L/kg. Après une heure, la concentration circulante de radioactivité avoisinait 0,5 mcg-éq/mL et elle est demeurée à peu près à ce niveau pendant 96 heures. Après la fin de la perfusion continue, la concentration de radioactivité dans le plasma était de ~ 0,6 mcg-éq/mL et, comme pour l'injection rapide, a à peine baissé pendant 96 heures.

Comme les concentrations mentionnées plus haut ont été calculées d'après le taux de radioactivité, on peut présumer que ce profil d'élimination de la cladribine du plasma chez le rat ne correspond pas à la réalité. Chez l'humain, la demi-vie d'élimination terminale de la cladribine après une perfusion de 2 heures serait d'environ 5,4 heures.

Dans une étude pilote où des rats ont été traités par la cladribine radiomarquée, environ 41 à 44 % du traceur a été retrouvé dans les urines au cours des 6 premières heures suivant l'administration de 1 mg/kg par injection rapide (bolus) ou par perfusion. De faibles taux de radioactivité ont été récupérés après 6 heures. Moins de 1 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans les fèces après une injection rapide. À partir du profil préliminaire d'élimination dans les urines d'un rat au cours des 6 premières heures, trois des pics de radioactivité correspondraient à la cladribine intacte,

au 2-CdAMP et à la 2-CA. Comme on reconnaît que la 2-CA peut être un produit de dégradation de la cladribine, il est possible que sa présence dans l'urine des rats soit un artefact, puisque les échantillons ont été entreposés à -20 °C pendant environ 4 à 6 semaines avant le dosage. Quantitativement, ~ 37 à 46 % de la radioactivité décelée dans les urines a été associée à la 2-CdA, ce qui impliquerait que la cladribine subit un certain degré de transformation chez le rat Sprague-Dawley.

Par ailleurs, au cours d'une étude pilote antérieure, < 1 % de la radioactivité administrée a été excrétée dans les fèces après une injection rapide.

On a étudié le métabolisme de la 2-chloro-2'-3'-didésoxyadénosine (2-CddA) chez la souris. L'élimination urinaire totale de CddA inchangée pendant 24 heures, après l'administration de 24 mg/kg, correspondait à 3,4 % de la dose administrée. On a détecté dans l'urine des souris au moins deux métabolites possibles de la CddA qui ne co-éluent ni avec la 2-chloro-2'-3'-didésoxyinosine, ni avec la 2-CA, ni avec la 2-chlorohypoxanthine.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse et mutagenèse

Aucune étude n'a porté sur la cancérogénicité de la cladribine chez les animaux. Toutefois, on ne peut pas exclure son potentiel cancérogène si on se base sur la génotoxicité avérée de la cladribine. En effet, la cladribine a induit des aberrations chromosomiques *in vivo* lors du test du micronoyau sur des cellules de moelle osseuse de souris et *in vitro* lors du test utilisant des cellules CHO-WBL.

Comme on pouvait s'y attendre d'un composé de cette classe, les effets de la cladribine entraînent des lésions de l'ADN. Dans des cellules de mammifères en culture, la cladribine a provoqué une accumulation de cassures des brins d'ADN. La cladribine s'est aussi incorporée dans l'ADN de cellules leucémiques lymphoblastiques chez l'humain. La cladribine n'a pas eu d'effet mutagène *in vitro* (test d'Ames et test de mutation génique dans les cellules ovariennes de hamsters chinois) et n'a pas provoqué de synthèse non programmée de l'ADN dans les cultures primaires d'hépatocytes de rats. Toutefois, la cladribine s'est révélée clastogène à la fois *in vitro* (aberrations chromosomiques dans les cellules ovariennes de hamsters chinois) et *in vivo* (test du micronoyau sur les cellules de la moelle osseuse de souris).

Comme c'était à prévoir pour les composés de cette classe, les actions de la cladribine se sont révélées dommageables pour l'ADN. Les études sur le potentiel mutagène sont résumées ci-dessous.

Tableau 8 : Études sur la mutagénicité de la cladribine

Test	Espèce/lignée cellulaire	Doses	Groupes témoins	Résultats
Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> souches TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538; <i>Escherichia coli</i> souche WP ₂ uvrA	10, 50, 100, 250, 500 et 1 000 mcg/boîte de Petri, ± mélange S9	Véhicule : solution saline Positifs ¹ : MNNG, 9-aminoacridine • HC1, 2-anthramine, azoture de sodium	La cladribine n'a eu aucun effet mutagène chez les bactéries
Réparation de l'ADN	Cultures primaires d'hépatocytes de rats (test <i>in vitro</i>)	1, 5, 10, 50, 75, 100, 150 et 200 mcg/mL	Véhicule : solution saline Positifs : 2-AAF	La cladribine s'est révélée négative pour ce qui est de l'induction de la synthèse non programmée de l'ADN
Inhibition de la synthèse de l'ADN	Cellules CCRF-CEM (cellules lymphoblastiques humaines)	0,3 mcM	-- ²	La cladribine s'est incorporée dans l'ADN; réduction de 90 % de la synthèse de l'ADN (0,3 mcM); baisse du taux de dNTP
Déséquilibre du dNTP; ruptures des brins d'ADN	Cellules de tumeurs mammaires de souris FM3A (F28-7)	0,5; 1,0; 5,0 et 20,0 mcM	-- ²	Déséquilibre du dNTP intracellulaire; cassures double brin de l'ADN; mort cellulaire
Ruptures des brins d'ADN; déplétion du NAD	Lymphocytes du sang périphérique humain	0,1; 1 et 10 mcM	-- ²	Ruptures des brins d'ADN; inhibition de la synthèse de l'ARN; réduction du taux intracellulaire de NAD; réduction du pool d'ATP; mort cellulaire ³
Inhibition de la réparation de l'ADN	Lymphocytes du sang périphérique humain	0,1; 1; 10 et 100 mcM	Rayonnements gamma	La cladribine a inhibé la synthèse (réparation) non programmée de l'ADN induite par les rayonnements gamma

¹ Choix des témoins positifs en fonction de la souche ou de la présence ou absence du mélange S9.

² Pas de groupes témoins identifiés.

³ Effets inhibés par la désoxycytidine, inhibiteur concurrentiel de la phosphorylation de la cladribine; le nicotinamide (précurseur du NAD) et le 3-aminobenzamide [deux inhibiteurs de la poly(ADP-ribose)-synthétase] ont aussi protégé les cellules contre l'effet toxique de la cladribine.

LÉGENDE : mélange S9 = mélange S9 provenant de foie de rat et induit par Aroclor^{MD} 1254; MNNG = N-méthyl-N-nitro-N'-nitrosoguanidine; 2-AAF = 2-acétylamino-fluorène; dNTP = désoxynucléotide-triphosphate

Études sur la toxicologie

Tableau 9 : Études sur la toxicité aiguë de la cladribine

Souche/espèce (Nbre sexe/groupe)	Âge/poids	Voie d'administration	Groupes posologiques	Observations	Résultats
CrI:CD-1 ^{MD} (ICR)-BR, VAF/Plus ^{MD} / Souris (5 M,F/groupe)	6 semaines/ M : 26 à 32 g F : 20 à 25 g	i.v.	25 mg/kg 2-CdAa 25 mg/kg 2-CdA + 2-chloroadénineb Véhicule : NaCl à 0,9 %	Signes et symptômes cliniques. Mortalité, modification du poids	Pas de mortalité. Pas de signes de toxicité provoqués par le traitement.
CDF1/Souris (3 ou 4 F/groupe)	4 - 6 semaines/ poids non précisé	i.p.	30, 45, 60, 75, 90, 120, 150, 180 et 210 mg/kgc Véhicule : NaCl à 0,9 %	Mortalité	DMT = 120 mg/kg DL50 = 150 mg/kg DL90 ≤ 180 mg/kg

^a solution de 1,0 mg/mL de 2-CdA dans du NaCl à 0,9 % à un volume par dose de 25 mL/kg.

^b solution de 1,0 mg/mL de 2-CdA + environ 75 mcg/mL de 2-chloroadénine (produit de dégradation observé dans la préparation clinique dans certaines conditions d'entreposage) dans du NaCl à 0,9 % à un volume par dose de 25 mL/kg.

^c administré en solution de 0,1 % dans du NaCl à 0,9 %.

LÉGENDE : i.v. = intraveineuse; i.p. = intrapéritonéale; DMT = dose maximum tolérée.

Tableau 10 : Études sur la toxicité (subaiguë) de doses répétées de cladribine

Souche/espèce (N ^{bre} sexe/groupe)	Âge/poids	Durée du traitement	Voie d'admin.	Groupes posologiques	Observations	Résultats
CDF1/Souris (4 F/groupe)	4 - 6 semaines/ poids non précisé	5 jours	i.p.	50, 75, 100 et 125 mg/kg/jour ^a Véhicule : NaCl à 0,9 %	Signes cliniques, mortalité	DMT = 50 mg/kg/jour DL ₅₀ = 75 mg/kg/jour DL ₉₀ ≤ 100 mg/kg/jour
Macaque cynomolgus/ <i>Macaca fascicularis</i> (1 M/dose)	Âge et poids non précisés	7 - 10 jours	perfusion i.v. continue	N° 1 : 1,0; 2,0 mg/kg/jour ^b N° 2 : 1,0 mg/kg/jour (10 jours)	Mortalité, signes cliniques, chimie sérique, nécropsie et histopathologie.	Condition moribonde et mortalité observées 2 - 3 jours après la fin du traitement. Signes cardinaux de toxicité : anorexie, nausées et vomissements, convulsions, ataxie, suppression des tissus à division rapide.
Macaque cynomolgus/ <i>Macaca fascicularis</i> (4 M,F/groupe; 2 M,F/groupe à 0,1 mg/kg)	Âge non précisé 1,8 - 4,9 kg	14 jours, suivis d'une période de récupération de 6 semaines	perfusion i.v. continue ^c	0,1; 0,3 et 0,6 mg/kg/jour Véhicule : solution saline	Décès, signes cliniques, poids corporel, consommation alimentaire, ECG, ophtalmoscopie, examen neurologique, hématologie, chimie sérique, FACS, nécropsie et histopathologie.	Pas de mortalité. Signes cardinaux de toxicité dans le groupe à 0,6 mg/kg/jour : perte pondérale, réduction de l'activité motrice, diarrhée chez les mâles; réduction du nombre de globules rouges et de globules blancs (y compris les sous-populations lymphocytaires et monocytaires). Suppression marquée des tissus en prolifération; épuisement cellulaire des tissus lymphoïde et médullaire. Effets réversibles après 6 semaines de récupération. Groupe à 0,3 mg/kg/jour : leucopénie. Groupe à 0,1 mg/kg/jour : pas de toxicité.

^a administré en solution de 0,1 % dans du NaCl à 0,9 %.

^b 7 jours chacun, séparé par une période de récupération de 7 jours.

^c débit de perfusion de 7,5 mL/kg/jour.

LÉGENDE : i.v. = intraveineuse; i.p. = intrapéritonéale; N^{bre}/groupe = nombre d'animaux par groupe; admin. = administration; sem. = semaines; M = mâle; F = femelle; ECG = électrocardiogramme.

Tableau 11 : Toxicité reproductive de la cladribine

Souche/espèce (3/groupe) ^a	Voie d'administration/Durée du traitement	Groupes posologiques	Observations	Résultats
CrI:CD-1 ^{MD} (ICR)(BR)/ Souris (30/groupe)	i.v./jours 6 - 15 de la gestation ^b	0,5; 1,5 et 3,0 mg/kg/jour Véhicule : solution saline	Poids de la mère et signes cliniques. Nombre de corps jaunes, d'implantations et de résorptions précoces/tardives; survie des fœtus, poids et sexe des fœtus, anomalies fœtales.	3 mg/kg/jour : réduction significative du poids de la mère attribuée à une hausse significative du nombre de résorptions et à une réduction concomitante du nombre de fœtus vivants. Hausse de l'incidence des variations et des malformations fœtales. 1,5 mg/kg/jour : augmentation des variations squelettiques. 0,5 mg/kg/jour : aucun effet sur le développement fœtal.
New Zealand White Hra: (NZW/SPF)/ Lapins (18/groupe)	i.v./jours 7 - 19 de la gestation ^c	0,3; 1,0 et 3,0 mg/kg/jour Véhicule : solution saline	Poids de la mère, consommation alimentaire et signes cliniques. Nombre de corps jaunes, d'implantations et de résorptions précoces/tardives; survie des fœtus, poids et sexe des fœtus, anomalies fœtales.	3 mg/kg/jour : réduction significative du poids moyen des fœtus. Anomalies de la tête, des pattes et du palais. 1,0 et 0,3 mg/kg/jour : aucun effet sur le développement fœtal.

^a Tous les animaux étaient des femelles.

^b Volume par dose de 10 mL/kg à un débit de perfusion de 1 mL/min.

^c Administré sous forme d'injection rapide en volume par dose de 2,5 mL/kg.

LÉGENDE : i.v. = intraveineuse; N^{bre}/groupe = nombre d'animaux par groupe

RÉFÉRENCES

1. Santana VM, Mirro J, Harwood FC, Cherrie J, Schell M, Kalwinsky D, Blakley RL. A phase I clinical trial of 2-Chloro-deoxyadenosine in pediatric patients with acute leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 1991; 9: 416.
2. Beutler E, Piro LD, Saven A, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine: A potent chemotherapeutic and immunosuppressive nucleoside. *Leukemia and Lymphoma*. 1991; 5: 1.
3. Recommendations for the Safe Handling of Parenteral Antineoplastic Drugs. NIH Publication No. 83-2621. For sale by the Superintendent of Documents, U.S. Government Printing Office, Washington, D.C. 20402.
4. AMA Council Report. Guidelines for Handling Parenteral Antineoplastics, *The Journal of the American Medical Association* 1985; March 15.
5. National Study Commission on Cytotoxic Exposure – Recommendations for Handling Cytotoxic Agents. Available from Louis P. Jeffrey, Sc.D., Chairman, National Study Commission on Cytotoxic Exposure, Massachusetts College of Pharmacy and Allied Health Sciences, 179 Longwood Avenue, Boston, Massachusetts 02115.
6. Clinical Oncological Society of Australia: Guidelines and Recommendations for Safe Handling of Antineoplastic Agents. *The Medical Journal of Australia* 1983; 1: 425.
7. Jones RB, Frank R, Mass T. Safe handling of chemotherapeutic agents: a report from the Mount Sinai Medical Center. *CA Cancer Journal for Clinicians*. 1983; Sept/Oct.: 258-263.
8. American Society of Hospital Pharmacists Technical Assistance Bulletin on Handling Cytotoxic Drugs in Hospitals, *Am J Hosp Pharm* 1985; 42: 131.
9. Yodaiken RE & Bennett D. OSHA work-practice guidelines for personnel dealing with cytotoxic (antineoplastic) drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy* 1986; 43: 1193.
10. Piro LD, Carrera CJ, Carson DA, Beutler E: Lasting remissions in hairy-cell leukemia induced by a single infusion of 2-chlorodeoxyadenosine. *New England Journal of Medicine* 1990; 16: 1117.
11. Estey EH, Kurzrock R, Kantarjian HM, O'Brien SM, McCredie KB, Beran M, *et al.* Treatment of Hairy Cell Leukemia with 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA). *Blood* 1992;(79)4: 882.
12. Hoffman M, Rai KR, Janson D, *et al.* Comparison of Complete Remission Rates Among Previously Treated or Untreated Hairy Cell Leukemia Patients with 2-Chlorodeoxyadenosine (CdA). *Program/Proceedings of the American Society of Clinical Oncology* 1992; 11 (Mar): 271, Résumé n° 895.

13. Juliusson G, Liliemark J. Rapid Recovery from Cytopenia in Hairy Cell Leukemia after Treatment with 2-Chloro-2'-Deoxyadenosine (CdA): relation to opportunistic infections. *Blood* 1992; 79(4): 888-894.
14. Piro LD, Saven A, Ellison D, *et al.* Prolonged Complete Remissions Following 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in Hairy Cell Leukemia. Program/Proceedings of the American Society of Clinical Oncology 1992; 11 (Mar): Résumé n° 846.
15. Hoffman M, Rai K, Sawitsky A, Janson D. 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in Hairy Cell Leukemia. *Blood* 1991; 78(10, Suppl 1): 454a, Résumé n° 1807.
16. Tallman M, Hakimian D, Variakojis D *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) in the Treatment of Hairy Cell Leukemia. *Blood* 1991; 78(10, Suppl 1): 34a, Résumé n° 127.
17. Raspadori D, Lauria F, Rondelli D *et al.* Effect of 2-Chlorodeoxyadenosine (2-CdA) Therapy on Cytokine Production in Patients with Hairy Cell Leukemia. 7th NCI-EORTC Symposium. 1991; Résumé n° 442.
18. Lauria F, Benfenati D, Zinzani PL *et al.* High Complete Remission Rate in Patients with Hairy Cell Leukemia Treated with 2-Chlorodeoxyadenosine. 7th NCI-EORTC Symposium. 1991; Résumé n° 321.
19. Open Trials in Hairy Cell Leukemia Patients (New Diagnosis or Prior Treatment). Unpublished Scripps Clinic and Res. Foundation, MD Anderson Cancer Center.
20. Lauria F, Benfenati D, Zinzani PL, *et al.* 2-Chlorodeoxyadenosine in the Treatment of Hairy Cell Leukemia Patients Relapsed After α -IFN. *Blood*. 1991; 78(10, Suppl 1): 34a, Résumé n° 128.
21. Leustatin pour injection (cladribine), monographie du produit, Janssen-Ortho Inc., numéro de contrôle 104926, 31 juillet 2006.
22. CLADRIBINE INJECTABLE (solution, 1 mg/mL), Numéro de contrôle 181078, Monographie de produit. Fresenius Kabi Canada Ltd. le 9 juin 2015.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES
PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

Pr CLADRIBINE INJECTABLE

USP

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de la cladribine injectable et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet constitue un aperçu et ne vous fournira pas tous les renseignements sur la cladribine injectable. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez contacter votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

La cladribine injectable est indiquée dans le traitement de patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, qui est caractérisée par des numérations très faibles de globules sanguins, et par des globules blancs dont la forme est anormale.

Les effets de ce médicament :

La cladribine traverse la membrane cellulaire de manière passive, s'accumule à l'intérieur des cellules et est réputée réduire le métabolisme cellulaire et interrompre la division cellulaire des lymphocytes et des monocytes.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas la cladribine injectable si vous êtes allergique (hypersensible) à la cladribine ou à l'un des ingrédients de la cladribine injectable. Si quelque chose vous préoccupe, discutez-en avec votre médecin.

L'ingrédient médicinal est :

La cladribine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Phosphate dibasique de sodium, acide phosphorique, chlorure de sodium et eau injectable.

Les formes posologiques sont :

La cladribine injectable est présentée en solution isotonique stérile, sans agent de conservation, contenant 10 mg (1 mg/mL) de cladribine, dans des fioles à usage unique en verre transparent de 20 mL.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La cladribine injectable doit être administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié qui est expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.

- Une dépression initiale de la fonction médullaire osseuse est à prévoir lors du traitement par la cladribine injectable. Cet effet est généralement réversible et serait proportionnel à la dose administrée.
- Une diminution importante, parfois sévère ou possiblement prolongée des taux de globules blancs a été observée.
- L'administration de doses très élevées du médicament (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes) a été associée à une forte neurotoxicité (faiblesse sévère dans les membres). Cette neurotoxicité a été observée rarement à des posologies usuelles.
- À des doses très élevées du médicament (4 à 9 fois la dose recommandée pour la leucémie à tricholeucocytes), on a observé l'apparition brusque d'une dysfonction rénale, surtout en association avec d'autres agents connus pour leurs effets nocifs sur les reins.

Avant d'utiliser la cladribine injectable, informez votre médecin ou votre pharmacien des faits suivants :

- vous avez une fonction rénale ou hépatique anormale confirmée ou soupçonnée;
- vous avez l'intention de devenir enceinte;
- vous êtes une mère allaitante.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

On n'a pas établi l'existence d'interactions de ce médicament avec d'autres médicaments, des aliments, des plantes ou des examens de laboratoire. Informez votre médecin de tous les médicaments, produits naturels, vitamines, médicaments à base de plantes ou autres remèdes que vous prenez ou avez pris dans le passé.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

La cladribine injectable doit être administrée sous la surveillance d'un médecin qualifié qui est expérimenté dans l'emploi des antinéoplasiques.

La dose habituelle de la cladribine injectable est la suivante : 0,09 mg/kg/jour administré en injection continue (perfusion intraveineuse) pendant 7 jours consécutifs.

Surdose

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de cladribine injectable, communiquez immédiatement avec votre médecin/un professionnel de la santé, l'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

PROCÉDURE À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Comme tous les médicaments, la cladribine injectable peut avoir des effets secondaires. Si vous éprouvez l'un des effets secondaires suivants, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière le plus tôt possible. Certains de ces effets peuvent être graves. Néanmoins, il peut y avoir des moyens de réduire l'inconfort qu'ils occasionnent.

Les effets secondaires suivants ont été observés chez des patients au début des essais cliniques :

- baisse prononcée de la numération de globules blancs (70 %);
- fièvre (69 %);
- infection (28 %);
- fatigue (45 %);
- nausées (28 %);
- éruption cutanée (27 %);
- maux de tête (22 %);
- réaction au point d'injection (19 %).

La plupart des effets indésirables non liés au sang ont été d'intensité légère à modérée.

Les effets secondaires suivants ont été signalés par $\geq 5\%$ des patients pendant les deux semaines suivant le début du traitement, quel que soit le lien avec le médicament :

Ensemble de l'organisme : fièvre, frissons, fatigue (malaise), perte de force (asthénie), douleur au tronc, transpiration profuse (diaphorèse).

Appareil digestif : nausées, diminution de l'appétit, constipation, vomissements, diarrhée, douleur abdominale.

Système sanguin et lymphatique : ecchymoses violettes (purpura), petites taches rouges/violettes (pétéchies), saignement nasal (épistaxis).

Système nerveux : maux de tête, étourdissements, sommeil insuffisant (insomnie).

Appareil respiratoire : toux.

Peau/tissus sous-cutanés : éruption cutanée, réactions au point d'injection, démangeaisons (prurit), douleur, rougeur de la peau (érythème).

Appareil musculosquelettique : douleur musculaire (myalgie), douleur aux articulations (arthralgie).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE		
Symptôme/Effet		Communiquez avec votre médecin immédiatement
Appareil cardio-vasculaire	Gonflement (œdème), battements du cœur rapides (tachycardie)	✓
Appareil respiratoire	Bruits respiratoires anormaux, bruits thoraciques, anormaux, essoufflement	✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de cladribine injectable, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Quand on conserve les fioles et les solutions pour perfusion de cladribine injectable entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière, les fioles non ouvertes restent stables jusqu'à la date de péremption indiquée sur l'emballage. La congélation ne détériore pas la solution. En cas de congélation, dégeler à la température ambiante. **NE PAS** chauffer la solution ni la mettre au four à micro-ondes. Après décongélation, la fiole de cladribine injectable reste stable jusqu'à la date de péremption si on la garde au réfrigérateur. **NE PAS** recongeler la solution. Après dilution, on doit administrer promptement les solutions contenant la cladribine injectable ou les conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant un maximum de 8 heures avant l'administration.

La cladribine injectable doit être conservée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C.

Protéger de la lumière durant l'entreposage.

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de la cladribine injectable :

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements sur le médicament pour le patient en visitant le site web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>); le site web du fabricant <gmprx.com> ou en appelant le fabricant au 416-444-4467.

Ce dépliant a été rédigé par Partenaires Médicaux Génériques Inc.

Date de préparation : Le 3 décembre 2019