

## **Cladribine** pour injection **Agent chimiothérapeutique/Antinéoplasique**

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation/Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Perfusion intra-veineuse	Liquide pour injection/ 1 mg/mL	Phosphate dibasique de sodium, USP Acide phosphorique, USP Chlorure de sodium, USP Eau pour injection, USP <i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

La Cladribine pour injection est indiquée dans :

- le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

La Cladribine pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 parapésie et quadripésie 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 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 pour injection 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 thrombocytopénie 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.**)

**Syndrôme de lyse tumorale :** Des cas isolés de syndrôme 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 pour injection :** Avant d'utiliser la Cladribine pour injection, 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.

#### Hématologique

**Myélodépression :** Chez les patients traités par 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 thrombocytopénie. 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 hémopathie. 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 pour injection. [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 pour injection à un patient atteint d'une insuffisance hépatique confirmée ou soupçonnée.

#### Immunitaire

**Fièvre :** De la fièvre (T ≥ 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 ≤ 1 000 x 10<sup>6</sup>/L); chez 62 d'entre eux (32 %), il s'agissait d'une neutropénie sévère (NAN ≤ 500 x 10<sup>6</sup>/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 (parapésie/quadripésie) 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 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 la Cladribine pour injection 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 (parapésie/quadripésie) 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 équivalent

à la dose recommandée. Comme aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été effectuée auprès de femmes enceintes, la Cladribine pour injection ne devrait pas être administrée durant la grossesse. Si la Cladribine pour injection 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/m<sup>2</sup>) 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/m<sup>2</sup>). Des morts et des malformations fœtales sont survenues chez les lapins recevant 3,0 mg/kg/jour (33,0 mg/m<sup>2</sup>). On n'a constaté aucun effet fœtal chez les souris à la posologie de 0,5 mg/kg/jour (1,5 mg/m<sup>2</sup>) et chez les lapins à la posologie de 1,0 mg/kg/jour (11,0 mg/m<sup>2</sup>).

**Femmes qui allaitent** : On ignore si le médicament passe dans le lait humain. La Cladribine pour injection 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/m<sup>2</sup>/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 thrombocytopenie marquées. À la dose la plus élevée (10,7 mg/m<sup>2</sup>/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 100×10<sup>9</sup>/L au jour 12, le nombre absolu moyen de neutrophiles a atteint 1 500×10<sup>6</sup>/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 Cladribine pour injection. 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 cladribine. Sur les 8 patients qui sont décédés, 6 avaient déjà subi un traitement et étaient réfractaires à l'interféron- $\alpha$ .

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 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 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 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 (NAN < 500×10<sup>6</sup>/L) a été constatée chez 70 % des patients, contre 26 % au départ. Une anémie sévère (taux d'hémoglobine < 8,5 g/dL) s'est manifestée chez 37 % des patients, contre 10 % au départ, et une thrombocytopenie (numération plaquettaire < 20×10<sup>9</sup>/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 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 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/ $\mu$ L. Le nadir moyen des CD4, noté entre 4 et 6 mois après le traitement, était de 272/ $\mu$ L. Le taux moyen de CD4 était encore faible, soit inférieur à 500/ $\mu$ L, 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 réévaluant 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 ( $\geq 40$  °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  $\geq 5$  % 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.

<b>Tableau 1 : Effets indésirables signalés par ≥ 5 % des patients au cours des deux semaines suivant le début du traitement</b> (peu importe le lien avec le médicament)	
<b>Système ou appareil</b>	<b>Effets indésirables</b>
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 musculo-squelettique	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 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 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 pour injection avant, après ou en même temps que d'autres médicaments connus pour leur effet immunodépresseur ou myélo-dépresseur. (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 myélo-dépresseion sévère entraînant une neutropénie, une anémie et une thrombocytopénie.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La posologie et le schéma d'administration de la Cladribine pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 pour injection 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 pour injection.**

**Préparation d'une dose quotidienne unique :** Introduire la dose calculée (0,09 mg/kg ou 0,09 mL/kg) de Cladribine pour injection 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 pour injection 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<sup>MC</sup> de Baxter en PVC.

**Tableau 2 : Méthode de perfusion de 24 heures**

<b>Dose de Cladribine pour injection</b>	<b>Diluant recommandé</b>	<b>Quantité de diluant</b>
1 (jour) × 0,09 mg/kg	Chlorure de sodium injectable à 0,9 %	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 pour injection 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 pour injection (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<sup>MD</sup> de SIMS Deltac Inc.

**Tableau 3 : Méthode de perfusion de 7 jours**

<b>Dose de Cladribine pour injection</b>	<b>Diluant recommandé</b>	<b>Quantité de diluant</b>
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
<b>Remarque : Utiliser un filtre stérile de 0,22 µ pour préparer la solution pour perfusion</b>		

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 pour injection 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 pour injection.

Il faut s'assurer de la stérilité des solutions préparées. Après dilution, on doit administrer promptement les solutions de Cladribine pour injection ou les conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 8 heures avant le début de l'administration.

Les fioles de Cladribine pour injection 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 pour injection 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

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

En cas de surdosage, veuillez contacter le centre antipoison de votre région.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

La Cladribine pour injection (aussi connue sous le nom de 2-chloro-2'-désoxy- $\beta$ -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- $\beta$ -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- $\beta$ -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  $48 \pm 19$  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  $978 \pm 422$  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 multi-exponentielle 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 i.v. 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 bi-exponentielle après l'administration i.v., 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  $213 \pm 193$  nmol/L (n = 3), de  $29,5 \pm 8,3$  L/h/m<sup>2</sup> (n = 6) et de  $67,6 \pm 28,9$  L/m<sup>2</sup> (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 i.v. de 2 heures aux jours 1, 3, 4 et 5 et par perfusion i.v. de 24 heures au jour 2. La concentration de cladribine a diminué de façon bi-exponentielle après la première dose i.v., la demi-vie d'élimination initiale variant entre 19 et 58 minutes (moyenne  $\pm$  ÉT =  $35 \pm 12$  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 i.v. étaient respectivement de  $198 \pm 87$  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 i.v. de 24 heures, ce qui suggère que le sort de la cladribine est indépendamment 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/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 pour injection entre 2 et 8 °C (36 à 46 °F) 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 pour injection 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 pour injection ou les conserver au réfrigérateur (entre 2 et 8 °C) pendant un maximum de 8 heures avant l'administration.

À conserver au réfrigérateur entre 2 et 8 °C (36 et 46 °F).

Protéger de la lumière durant l'entreposage.

## 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 pour injection. Il est conseillé de porter des gants jetables et des vêtements protecteurs. Si la Cladribine pour injection 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 pour injection 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 pour injection.**

## FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

### Composition

#### Cladribine pour injection, 1 mg/mL

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

### Présentation des formes posologiques

La Cladribine pour injection est présentée dans la forme posologique et le format suivants :

C104010 **Cladribine pour injection, 1 mg/mL** : Un mL de solution contient : 1 mg de cladribine. La Cladribine pour injection est conditionnée en fioles à usage unique en verre au plomb transparent de 20 mL. Conditionnement individuel.

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

<sup>1</sup> Conteneurs Vialflex, fabriqués par Baxter Healthcare Corporation.

<sup>+</sup> MEDICATION CASSETTES<sup>™</sup> (disponibles au Canada par l'entremise de SIMS Canada Ltd)

**PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.**  
45, chemin Vogell, bureau 200 Richmond Hill ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724