

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

CLADRIBINE

Noms commerciaux :

LEUSTATINE®/LITAK®

OMEDIT IDF 2018

Version : 11

Création : 07/2006

Révision : 04/2018

Classe pharmaco thérapeutique : analogues puriques
Code ATC : L01BB04.

MAJ 04/2018

LEUSTATINE : source ANSM version du 18/01/2018

<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60522572&typedoc=R>

LITAK : Source EMA version 7 du 04/04/2018

[http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR - Product_Information/human/000504/WC500041663.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000504/WC500041663.pdf)

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

- Médicament soumis à prescription hospitalière (Leustatine®)/ prescription initiale hospitalière (Litak®).
- Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.
- Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

POSOLOGIE /VOIE D'ADMINISTRATION

LEUSTATINE®

- ✚ **Cure unique** administrée en **perfusion intraveineuse continue** pendant **7 jours consécutifs** à raison de **0,1 mg/kg/jour (3,6 mg/m²/jour)**.
- ✚ Si le patient ne répond pas à une 1^{ère} cure, il est peu vraisemblable qu'il tire un quelconque bénéfice d'une cure ultérieure.
- ✚ Un résultat supplémentaire peut être obtenu par un 2^{ème} traitement chez les patients qui rechutent après avoir répondu au traitement initial (données limitées).
- ✚ La solution de Leustatine® doit être filtrée à travers un **filtre** pour seringue stérile, hydrophile, jetable, de **0,22 µm** de porosité avant introduction dans une poche pour perfusion (dilution dans 100 à 500 ml de NaCl 0,9%).

LITAK®

- ✚ **Cure unique** administrée par injection en **bolus sous-cutanée (solution prête à l'emploi)** pendant **5 jours consécutifs** à raison d'une dose de **0,14mg/kg/jour**.

❖ POPULATIONS PARTICULIERES

Population	Surveillance particulière/commentaire
Insuffisance rénale (IR) ou hépatique (IH)	Leustatine® : absence de données sur les doses à administrer chez les patients IR et IH. Prudence et surveillance++
	Litak® : absence de données. Contre-indication si IR modérée à sévère (clairance créatinine ≤ 50ml/mn) ou IH modérée à sévère (score Child-Pugh > 6).

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

CLADRIBINE

Noms commerciaux :

LEUSTATINE® /LITAK®

OMEDIT IDF 2018

Version : 11

Création : 07/2006

Révision : 04/2018

Sujets âgé	Absence de données. Evaluation individuelle et surveillance NFS, fonctions hépatique et rénale.
Population pédiatrique	Leustatine® : sécurité et efficacité non établies Litak® : contre-indication chez < 18 ans

MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Précaution d'emploi	Conduite à tenir	Remarque particulière
Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP) <i>Voir note d'information ANSM du 04/12/17</i>	Arrêt du traitement si suspicion de LEMP Diagnostic de LEMP à envisager chez tout patient présentant des symptômes neurologiques, cognitifs ou comportementaux <i>de novo</i> ou qui s'aggravent.	Des diagnostics de LEMP ont été signalés 6 mois à plusieurs années après le traitement par cladribine. Une association entre la cladribine et une lymphopénie prolongée a été rapportée dans plusieurs de ces cas.
Myélosuppression	Surveillance hématologique pendant et après traitement, en particulier pendant les 4 à 8 premières semaines suivant le traitement. Prudence chez les patients ayant une insuffisance médullaire (risque d'hypoplasie prolongée), une infiltration médullaire avérée ou ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur.	Le traitement entraîne une myélosuppression importante. La myélosuppression est généralement réversible et dose dépendante (principalement observée au cours du 1 ^{er} mois).
Immunodépression (ID)	Surveillance RCP Litak® : ↑risque de myélotoxicité sévère et d'ID durable chez les patients ayant une infiltration médullaire avérée ou ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur → réduction de la dose et surveillance ++ nécessaires dans ce cas	Le traitement entraîne une ID durable avec ↓ du taux de lymphocytes CD4, pouvant se compliquer d'infections opportunistes
Tumeurs malignes secondaires	Surveillance En raison de l'immunosuppression prolongée, il existe un risque potentiel de tumeurs malignes secondaires. Des hémopathies malignes primaires sont également un facteur de risque de tumeurs malignes secondaires.	
Hémolyse	RCP Leustatine® : surveillance des patients ayant un test de Coombs positif ou dont le test de Coombs devient positif.	
Neurotoxicité	RCP Leustatine® : envisager le report ou l'arrêt du traitement.	RCP Leustatine® : Toxicité neurologique grave de type sensitivo-motrice (paraparésies, tétraparésies irréversibles...) rapportée

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

CLADRIBINE

Noms commerciaux :

LEUSTATINE® /LITAK®

OMEDIT IDF 2018

Version : 11

Création : 07/2006

Révision : 04/2018

		avec fortes doses (4 à 9 fois la dose recommandée dans la leucémie à tricholeucocytes). Cette toxicité semble en relation avec la dose administrée. Des neurotoxicités graves ont cependant été rapportées, dans de rares cas, à la dose recommandée.
Fièvre/infection	<ul style="list-style-type: none"> - Traitement de toute infection active avant le début du traitement. -Evaluation du rapport bénéfique/risque en cas d'administration à des patients présentant une infection active ou ayant un risque accru d'infection. -Surveillance étroite des patients notamment pendant le 1^{er} mois et instauration d'un traitement empirique par antibiothérapie si cliniquement nécessaire. -Exploration des épisodes fébriles de façon appropriée. <p>RCP Leustatine® :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Maintien d'une bonne hydratation des patients en cas de fièvre -Traitement par aciclovir si infection à herpès. <p>RCP Litak® : une prophylaxie anti-infectieuse peut être bénéfique chez les patients ID avant l'instauration du traitement par la cladribine ainsi que chez les patients avec une agranulocytose préexistante.</p>	RCP Leustatine® : des cas graves d'infections (infection respiratoire, pneumonie et infections cutanées virales) incluant des infections d'issue fatale (septicémies) ont été rapportés
Syndrome de lyse tumorale	Hydratation et traitement par allopurinol à envisager si numération leucocytaire initialement élevée.	Rares cas de syndrome de lyse tumorale rapportés chez des patients avec une masse tumorale élevée.
Effets sur les fonctions rénale et hépatique	<p>RCP Leustatine® :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Surveillance des fonctions rénales et hépatiques selon le contexte clinique, particulièrement chez patients atteints de troubles rénaux ou hépatiques sous-jacents. -Report ou arrêt de traitement si néphrotoxicité ou hépatotoxicité. -Prudence en cas d'administration chez les insuffisants rénaux ou hépatiques. <p>RCP Litak® :</p> <ul style="list-style-type: none"> -Contre-indication en cas d'insuffisance rénale modérée à 	<p>RCP Leustatine® : certains patients recevant de fortes doses de Leustatine® ont développé une IR aigue.</p> <p>Absence de données sur les doses à administrer chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques.</p>

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

CLADRIBINE

Noms commerciaux :

LEUSTATINE® /LITAK®

OMEDIT IDF 2018

Version : 11

Création : 07/2006

Révision : 04/2018

	<p>sévère (Clairance créatinine \leq 50ml/mn) ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh > 6) -Prudence en cas d'administration chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques.</p>	
Réaction du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle.	<p>RCP Litak® : il est recommandé d'administrer aux patients traités par la cladribine des composants / produits cellulaires sanguins irradiés afin d'éviter une réaction du greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle.</p>	

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Source EMA/RCP Litak® V6 du 23/08/2013 + ANSM/RCP Leustatine® 21/07/2016 +
 Thésaurus ANSM 09/2016

Vaccins vivants atténués (VVA)

<p>Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle : la vaccination par VVA est contre-indiquée pendant le traitement et jusqu'à au moins 6 mois après l'arrêt de la chimiothérapie.</p>	<p>Association contre-indiquée</p>
---	---

Phénytoïne (et par extrapolation fosphénytoïne)

<p>Risque de survenue de convulsions par ↓ de l'absorption digestive de la seule phénytoïne par le cytotoxique, ou risque de majoration de la toxicité ou de perte d'efficacité du cytotoxique par ↑ de son métabolisme hépatique par la phénytoïne ou la fosphénytoïne.</p>	<p>Association déconseillée</p>
--	--

Analogues nucléosidiques - Ex : fludarabine, pentostatine

<p>Des résistances croisées avec d'autres analogues nucléosidiques peuvent se produire en raison des similitudes de métabolisme intracellulaire</p>	<p>Association déconseillée</p>
---	--

Analogue nucléosidique : lamivudine

<p>Risque de ↓ de l'efficacité de la cladribine par la lamivudine</p>	<p>Association déconseillée</p>
---	--

Antivitamine K

<p>Contrôle plus fréquent de l'INR ↑ du risque thrombotique et hémorragique au cours des affections tumorales. Possible interaction entre les AVK et la chimiothérapie.</p>	<p>Précaution d'emploi</p>
--	-----------------------------------

Corticoïdes (RCP Litak®)

<p>↑ du risque d'infections sévères en cas d'utilisation simultanée avec la cladribine</p>	<p>Ne pas les administrer en même temps que la cladribine.</p>
--	---

Médicaments qui subissent une phosphorylation intracellulaire (ex : antiviraux), ou inhibiteurs de la capture de l'adénosine (RCP Litak®)

<p>Risque d'interaction</p>	<p>Association déconseillée</p>
-----------------------------	--

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

<p>Prudence si utilisation en relai ou association avec d'autres médicaments immunosuppresseurs : ID excessive avec risque de syndrome lymphoprolifératif Des précautions doivent être prises avant d'administrer d'autres traitements immunosuppresseurs ou myélosuppresseurs.</p>	<p>A prendre en compte</p>
--	-----------------------------------

RECOMMANDATION

Dénomination Commune Internationale :

CLADRIBINE

Noms commerciaux :

LEUSTATINE® /LITAK®

OMEDIT IDF 2018

Version : 11

Création : 07/2006

Révision : 04/2018

GROSSESSE/ALLAITEMENT

Aucune donnée disponible sur le CRAT le 07/12/2017.

	Conduite à tenir	Niveau de preuve
Contraception	Contraception efficace pendant le traitement et durant 6 mois après le traitement chez les patients des deux sexes en période d'activité génitale.	
Grossesse	RCP Leustatine® : traitement déconseillé. Si utilisation durant la grossesse : prudence et surveillance prénatale, information des patientes des risques potentiels pour le fœtus. RCP Litak® : traitement contre-indiqué	Chez l'animal : effets génotoxiques et tératogènes
Allaitement	RCP Leustatine® : suspendre l'allaitement pendant le traitement RCP Litak® : contre-indication pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la dernière dose.	Absence de données
Fertilité	Information des patients hommes et femmes du risque d'atteinte des gamètes et des moyens de préserver leur fertilité avant la mise en route du traitement	Chez l'animal : effets testiculaires observés chez le singe Cynomolgus Chez l'homme : absence de données