

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LITAK 2 mg/ml solution injectable.

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Chaque ml de solution contient 2 mg de cladribine (2-CdA). Chaque flacon contient 10 mg de cladribine dans 5 ml de solution.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Solution injectable.

Solution limpide incolore.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

LITAK est indiqué dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par LITAK doit être mis en route par un médecin qualifié ayant l'expérience de la chimiothérapie anticancéreuse.

#### Posologie

La posologie recommandée en cas de leucémie à tricholeucocytes consiste en une cure unique de LITAK administrée par injection en bolus sous-cutané pendant 5 jours consécutifs à raison d'une dose quotidienne de 0,14 mg/kg de poids corporel.

Les écarts au schéma posologique indiqué ci-dessus sont déconseillés.

#### *Personnes âgées*

L'expérience disponible chez le patient de plus de 65 ans est limitée. Il convient de traiter les patients âgés sur la base d'une évaluation individuelle et d'une surveillance attentive des numérations globulaires et de la fonction rénale et hépatique. Le risque impose une évaluation au cas par cas (voir rubrique 4.4).

#### *Insuffisance rénale ou hépatique*

En l'absence de données sur l'utilisation de LITAK chez les patients insuffisants rénaux et hépatiques, LITAK est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\leq 50$  ml/min) ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $> 6$ ) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

#### *Population pédiatrique*

LITAK est contre-indiqué chez le patient de moins de 18 ans (voir rubrique 4.3).

### Mode d'administration

LITAK est présenté sous forme de solution injectable prête à l'emploi. La dose recommandée est directement prélevée à l'aide d'une seringue et injectée en bolus sous-cutané sans dilution. LITAK doit être inspecté avant administration afin de déceler les particules ou changements de coloration éventuels. Laisser LITAK se réchauffer à température ambiante avant l'administration.

### *Auto-administration par le patient*

LITAK peut être auto-administré par le patient. Les patients devront avoir reçu les instructions et la formation appropriées. Des instructions détaillées sont fournies dans la notice.

## **4.3 Contre-indications**

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

Grossesse et allaitement.

Patient de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine  $\leq 50$  ml/min) ou insuffisance hépatique modérée à sévère (score de Child-Pugh  $> 6$ ) (voir également rubrique 4.4).

Utilisation concomitante d'autres médicaments myélosupresseurs.

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

La cladribine est une substance antinéoplasique et immunosuppressive qui peut entraîner des effets indésirables toxiques sévères, tels que myélosuppression et immunodépression, lymphopénie durable et infections opportunistes. Les patients traités par la cladribine doivent être étroitement surveillés afin de déceler tout signe de toxicité hématologique et non hématologique.

Une prudence particulière est recommandée ainsi qu'une évaluation soigneuse du rapport bénéfices / risques si l'administration de cladribine est envisagée chez des patients ayant un risque accru d'infection, une insuffisance ou infiltration médullaire avérée, un traitement myélosupresseur antérieur, ainsi que chez les patients ayant une insuffisance rénale ou hépatique suspectée ou avérée. Les patients présentant une infection active doivent être traités pour leur pathologie sous-jacente avant de recevoir un traitement par la cladribine. Bien qu'une prophylaxie anti-infectieuse ne soit généralement pas recommandée, elle peut être bénéfique chez les patients immunodéprimés avant l'instauration du traitement par la cladribine ainsi que chez les patients avec une agranulocytose préexistante.

En cas de toxicité sévère, le médecin doit envisager le report ou l'arrêt du traitement par la cladribine jusqu'à la résolution des complications graves. En cas d'infection, une antibiothérapie doit être instaurée si elle est cliniquement nécessaire.

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.

### Leucoencéphalopathie multifocale progressive (LEMP)

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

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

#### Tumeurs malignes secondaires

Comme pour les autres analogues nucléosidiques, le traitement par la cladribine est associé à une myélosuppression et une immunodépression sévère et prolongée. Le traitement par ces agents est associé à la survenue de tumeurs malignes secondaires. Les tumeurs malignes secondaires sont prévisibles chez les patients souffrant de leucémie à tricholeucocytes. Leur fréquence varie considérablement, de 2 à 21 %. Le risque maximum est atteint 2 ans après le diagnostic, avec une médiane comprise entre 40 et 66 mois. Les fréquences cumulées de tumeurs malignes secondaires sont de 5 %, 10 à 12 % et 13 à 14 % respectivement 5 ans, 10 ans et 15 ans après le diagnostic de leucémie à tricholeucocytes. Après l'administration de cladribine, l'incidence de tumeurs malignes secondaires est comprise entre 0 % et 9,5 % après une période d'observation médiane de 2,8 à 8,5 ans. La fréquence des tumeurs malignes secondaires après traitement par LITAK a été de 3,4 % chez l'ensemble des 232 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes traités, pendant une période de 10 ans. L'incidence la plus élevée de tumeurs malignes secondaires avec LITAK a été de 6,5 % après un suivi médian de 8,4 ans. Les patients traités par la cladribine doivent donc bénéficier d'une surveillance régulière.

#### Toxicité hématologique

Au cours du premier mois suivant le traitement, la myélosuppression est particulièrement importante et des transfusions de globules rouges ou de plaquettes peuvent s'avérer nécessaires. Les patients qui présentent des symptômes de myélosuppression doivent être traités avec prudence car une insuffisance médullaire prolongée est prévisible. Les risques et bénéfices thérapeutiques doivent être scrupuleusement évalués chez les patients qui présentent des infections actives ou suspectées. Le risque de myélotoxicité sévère et d'immunodépression durable est augmenté chez les patients avec une infiltration médullaire associée à la maladie ou ayant reçu préalablement un traitement myélosuppresseur. Une réduction de la dose et une surveillance régulière du patient sont nécessaires dans ce cas. La pancytopenie est normalement réversible et l'intensité de l'aplasie médullaire est dose-dépendante. Une augmentation de l'incidence des infections opportunistes est prévisible pendant le traitement par cladribine et au cours des 6 mois suivants. Une surveillance attentive et régulière de la numération sanguine périphérique est essentielle pendant le traitement par cladribine et au cours des 2 à 4 mois suivants afin de détecter les effets indésirables potentiels et les complications du traitement (anémie, neutropénie, thrombopénie, infections, hémolyse ou saignements) et de surveiller la récupération hématologique. Une fièvre d'étiologie inconnue est fréquente chez les patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes ; elle se manifeste principalement pendant les 4 premières semaines de traitement. L'origine des événements fébriles doit être recherchée par des examens biologiques et radiologiques appropriés. Moins d'un tiers des événements fébriles sont associés à une infection documentée. En cas de fièvre associée à une infection ou une agranulocytose, il convient d'instaurer une antibiothérapie.

#### Insuffisance rénale et hépatique

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de LITAK chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques. L'expérience clinique est très limitée et l'innocuité de LITAK chez ces patients n'a pas été établie (voir rubriques 4.3 et 5.2).

La prudence s'impose en cas de traitement chez des patients avec une insuffisance rénale ou hépatique connue ou suspectée. Chez tous les patients traités par LITAK, une évaluation régulière de la fonction rénale et hépatique est conseillée selon le contexte clinique.

#### Personnes âgées

Le traitement des personnes âgées doit s'accompagner d'une évaluation individuelle et d'une étroite surveillance des numérations globulaires ainsi que des fonctions rénale et hépatique. En raison des risques, une évaluation au cas par cas est nécessaire (voir rubrique 4.2).

### Prévention du syndrome de lyse tumorale

Chez les patients avec une charge tumorale élevée, un traitement prophylactique par l'allopurinol visant à contrôler les taux sériques d'acide urique ainsi qu'une hydratation adéquate ou accrue doivent être instaurés 24 heures avant le début de la chimiothérapie. Une dose orale quotidienne de 100 mg d'allopurinol est recommandée pendant une période de 2 semaines. En cas d'accumulation sérique d'acide urique au-dessus des valeurs normales, la dose d'allopurinol pourra être augmentée à 300 mg/jour.

### Fertilité

Il doit être conseillé aux hommes traités par cladribine de ne pas procréer au cours des 6 mois suivant l'arrêt du traitement. Une éventuelle cryoconservation de sperme avant le traitement doit être envisagée en raison du risque d'hypofertilité lié au traitement par cladribine (voir rubriques 4.6 et 5.3).

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

En raison de l'augmentation potentielle de la toxicité hématologique et de la myélosuppression, la cladribine ne doit pas être administrée en même temps que d'autres médicaments myélosuppresseurs. Aucune influence de la cladribine sur l'activité des autres antinéoplasiques n'a été observée *in vitro* (p.ex. doxorubicine, vincristine, cytarabine, cyclophosphamide) et *in vivo*. Une étude *in vitro* a toutefois mis en évidence une résistance croisée entre la cladribine et la moutarde à l'azote (chlorméthine) ; en ce qui concerne la cytarabine, un auteur a décrit une réaction croisée *in vivo* sans perte d'activité.

Compte tenu de la similitude du métabolisme intracellulaire, une résistance croisée avec d'autres analogues nucléosidiques, comme la fludarabine ou la 2'-désoxycoformycine peut se produire. L'administration simultanée d'analogues nucléosidiques et de cladribine est donc déconseillée.

Les corticoïdes ayant augmenté le risque d'infections sévères en cas d'utilisation simultanée avec la cladribine, il convient de ne pas les administrer en même temps que la cladribine.

Comme des interactions avec les médicaments qui subissent une phosphorylation intracellulaire, comme les antiviraux, ou avec les inhibiteurs de la capture de l'adénosine sont prévisibles, l'utilisation concomitante de ces médicaments avec la cladribine est déconseillée.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

La cladribine provoque des malformations graves pour l'enfant lorsqu'elle est administrée pendant la grossesse. La tératogénicité et la mutagénicité de la cladribine ont été démontrées dans des études précliniques effectuées chez l'animal et des études *in vitro* réalisées sur des lignées cellulaires humaines. La cladribine est contre-indiquée pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace pendant le traitement par la cladribine et jusqu'à 6 mois après la dernière dose de cladribine. Les femmes qui deviennent enceintes lors d'un traitement par LITAK doivent être informées des risques encourus par le fœtus.

### Allaitement

Des données limitées provenant de cas rapportés ont montré que la cladribine était excrétée dans le lait maternel. La quantité n'est pas encore clairement établie. En raison d'un risque de survenue d'effets indésirables sévères chez les nourrissons allaités, l'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par la cladribine et jusqu'à 6 mois après la dernière dose de cladribine.

## Fertilité

Les effets de la cladribine sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez l'animal. Cependant, une étude de toxicité menée chez le singe cynomolgus a montré que la cladribine inhibe la maturation des cellules à régénération rapide, notamment les cellules testiculaires. Les effets sur la fertilité humaine ne sont pas connus. On peut s'attendre à ce que les agents antinéoplasiques, comme la cladribine, qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN, l'ARN et des protéines, produisent des effets délétères sur la gamétogénèse humaine (voir rubrique 5.3).

Il doit être conseillé aux hommes traités par la cladribine de ne pas procréer jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement et de se renseigner sur une éventuelle cryoconservation de sperme avant le traitement en raison du risque d'hypofertilité lié au traitement par la cladribine (voir rubrique 4.4).

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

LITAK a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si des effets indésirables pouvant avoir une incidence sur les performances du patient se produisent (par ex., des étourdissements, très fréquents, ou une somnolence, pouvant résulter de l'anémie, très fréquente), il doit être conseillé aux patients de ne pas conduire de véhicules ou utiliser de machines.

## **4.8 Effets indésirables**

### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables très fréquents observés au cours des trois essais cliniques les plus importants de la cladribine chez 279 patients traités dans diverses indications et chez 62 patients traités pour une leucémie à tricholeucocytes (LT) ont été la myélosuppression, en particulier une neutropénie sévère (41 % (113/279), LT 98 % (61/62)), une thrombopénie sévère (21 % (58/279), LT 50 % (31/62)) et une anémie sévère (14 % (21/150), LT 55 % (34/62)), ainsi qu'une immunodépression/lymphopénie sévère (63 % (176/279), LT 95 % (59/62)), des infections (39 % (110/279), LT 58 % (36/62)) et une fièvre (jusqu'à 64 %).

Une fièvre non documentée a été observée après traitement par cladribine chez 10 à 40 % des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes, alors qu'elle est rarement observée chez les patients souffrant d'autres affections néoplasiques. Les éruptions cutanées (2 à 31 %) sont principalement décrites chez les patients traités simultanément par d'autres médicaments connus pour provoquer des éruptions (antibiotiques et/ou allopurinol). Des effets indésirables gastro-intestinaux, tels que nausées (5 à 28 %), vomissements (1 à 13 %) et diarrhée (3 à 12 %), ainsi qu'une fatigue (2 à 48 %), des céphalées (1 à 23 %) et une perte d'appétit (1 à 22 %) ont été rapportés au cours du traitement par la cladribine. La cladribine ne devrait pas provoquer d'alopécie ; une alopécie discrète et transitoire a été observée pendant quelques jours chez 4/523 patients au cours du traitement, mais cet effet n'a pas pu être clairement associé à la cladribine.

### Présentation des effets indésirables sous forme de tableau

Les effets indésirables rapportés sont cités dans le tableau ci-après par ordre de fréquence et par classe de système d'organe. Les fréquences sont définies de la manière suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100, < 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000, < 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000, < 1/1\,000$ ), très rare ( $< 1/10\,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). En ce qui concerne la sévérité, voir le texte figurant au-dessous du tableau.

Infections et infestations	Très fréquent : infections * (p.ex. pneumonie *, septicémie *)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Fréquent : tumeurs malignes secondaires * Rare : syndrome de lyse tumorale *
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : pancytopénie/myélosuppression *, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, lymphopénie Peu fréquent : anémie hémolytique* Rare : hyperéosinophilie Très rare : amylose
Affections du système immunitaire	Très fréquent : immunodépression * Rare : réaction du greffon contre l'hôte *
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : perte d'appétit Peu fréquent : cachexie
Affections du système nerveux	Très fréquent : céphalées, étourdissements Fréquent : insomnie, anxiété Peu fréquent : somnolence, paresthésies, léthargie, polyneuropathie, confusion, ataxie Rare : apoplexie, troubles neurologiques du langage et de la déglutition Très rare : dépression, convulsions épileptiques
Affections oculaires	Peu fréquent : conjonctivite Très rare : blépharite
Affections cardiaques	Fréquent : tachycardie, souffle cardiaque, hypotension artérielle, épistaxis, ischémie myocardique * Rare : insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque
Affections vasculaires	Très fréquent : purpura Fréquent : pétéchies, hémorragies* Peu fréquent : phlébite
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : auscultation broncho-pulmonaire anormale, toux Fréquent : essoufflement, pneumopathies interstitielles le plus souvent d'étiologie infectieuse, mucite Peu fréquent : pharyngite Très rare : embolie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : nausées, vomissements, constipation, diarrhée Fréquent : douleurs gastro-intestinales, flatulences Rare : occlusion intestinale
Affections hépatobiliaires	Fréquent : augmentations réversibles, la plupart du temps légères, de la bilirubine et des transaminases Rare : insuffisance hépatique Très rare : cholécystite
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Très fréquent : éruption, exanthème localisé, diaphorèse Fréquent : prurit, douleur cutanée, érythème, urticaire Rare : syndrome de Stevens-Johnson/syndrome de Lyell
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent : myalgies, arthralgies, arthrite, douleurs osseuses
Affections du rein et des voies urinaires	Rare : insuffisance rénale
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : réactions au point d'injection, fièvre, fatigue, frissons, asthénie Fréquent : œdème, malaise, douleur

\* voir section descriptive ci-dessous.

## Description de certains effets indésirables

### *Effets indésirables non hématologiques*

Les effets indésirables non hématologiques sont généralement d'intensité légère à modérée. Le traitement des nausées par des antiémétiques n'est habituellement pas nécessaire. Les effets indésirables impliquant la peau et le tissu cellulaire sous-cutané sont principalement légers ou modérés et transitoires, cédant habituellement dans l'intervalle de 30 jours entre les cycles.

### *Numérisations globulaires*

Les patients atteints de leucémie à tricholeucocytes actives ayant la plupart du temps des numérisations globulaires faibles, en particulier un faible nombre de neutrophiles, plus de 90 % des patients présentent des neutropénies transitoires sévères ( $< 1,0 \times 10^9/l$ ). L'utilisation de facteurs de croissance hématopoïétique n'améliore pas la récupération des neutrophiles et ne diminue pas l'incidence de fièvre. Une thrombopénie sévère ( $< 50 \times 10^9/l$ ) est observée chez environ 20 à 30 % des patients. Une lymphopénie durant plusieurs mois et une immunodépression s'accompagnant d'un risque accru d'infection sont prévisibles. La récupération des lymphocytes T cytotoxiques et de cellules tueuses naturelles intervient dans un délai de 3 à 12 mois. La récupération complète des lymphocytes T auxiliaires et des lymphocytes B peut nécessiter jusqu'à 2 ans. La cladribine entraîne une réduction sévère et prolongée des lymphocytes CD4+ et CD8+. Aucune expérience n'est à ce jour disponible concernant les éventuelles conséquences à long terme de cette immunodépression.

### *Infections*

Des lymphopénies prolongées et sévères ont été rapportées dans de rares cas, mais elles n'ont pas été associées à des complications infectieuses tardives. Les complications sévères très fréquentes, avec dans certains cas une issue fatale, sont les infections opportunistes (p.ex. à *Pneumocystis carinii*, *Toxoplasma gondii*, *Listeria*, *Candida*, *Herpes virus*, *Cytomégalovirus* et mycobactéries atypiques). Quarante pour cent des patients traités par LITAK à raison de 0,7 mg/kg de poids corporel par cycle ont développé des infections. Ces infections ont été en moyenne plus sévères que celles développées par 27 % des patients traités par une dose plus faible, à savoir 0,5 mg/kg de poids corporel par cycle. Quarante-trois pour cent des patients atteints de leucémie à tricholeucocytes ont développé des complications infectieuses sous le schéma posologique standard. Un tiers de ces infections ont été considérées comme sévères (p.ex. septicémie, pneumonie). Au moins 10 cas d'anémie hémolytique auto-immune aiguë ont été signalés. Tous les patients concernés ont été traités avec succès par corticoïdes.

### *Effets indésirables graves rares*

Les effets indésirables graves tels que iléus, insuffisance hépatique sévère, insuffisance rénale, insuffisance cardiaque, fibrillation auriculaire, décompensation cardiaque, apoplexie, troubles neurologiques du langage et de la déglutition, syndrome de lyse tumorale s'accompagnant d'une insuffisance rénale aiguë, réaction du greffon contre l'hôte post-transfusionnelle, syndrome de Stevens-Johnson/Lyell (nécrolyse épidermique toxique), anémie hémolytique, hyperéosinophilie (avec éruption cutanée érythémateuse, prurit et œdème facial) sont rares.

### *Issue fatale*

La majorité des décès associés au médicament sont dus à des complications infectieuses. Les autres événements rares à issue fatale, associés à la chimiothérapie par LITAK, ont été les tumeurs malignes secondaires, les infarctus cérébrovasculaires et cardiovasculaires, la réaction du greffon contre l'hôte due à des transfusions multiples de sang non irradié, ainsi que le syndrome de lyse tumorale avec hyperuricémie, acidose métabolique et insuffisance rénale aiguë.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

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

#### **4.9 Surdosage**

Les symptômes fréquemment observés en cas de surdosage sont à type de nausées, vomissements, diarrhée, myélosuppression sévère (avec anémie, thrombopénie, leucopénie et agranulocytose), insuffisance rénale aiguë, ainsi que toxicité neurologique irréversible (paraparésie/tétraparésie), syndrome de Guillain-Barré et syndrome de Brown-Séquard. Une neurotoxicité et une néphrotoxicité aiguës irréversibles ont été décrites chez des patients traités à une dose  $\geq 4$  fois la dose recommandée dans le traitement de la leucémie à tricholeucocytes.

Il n'existe pas d'antidote spécifique. Le traitement du surdosage en cladribine consiste en l'arrêt immédiat du traitement, une surveillance étroite et l'instauration de mesures de soutien appropriées (transfusions sanguines, dialyse, hémofiltration, traitement anti-infectieux, etc.). Les patients qui ont subi un surdosage en cladribine doivent faire l'objet d'une surveillance hématologique pendant au moins quatre semaines.

### **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

#### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : analogues puriques, code ATC : L01BB04.

La cladribine est un analogue nucléosidique purique agissant comme antimétabolite. La substitution unique de l'hydrogène au chlore en position 2 distingue la cladribine de son équivalent naturel, la 2'-désoxyadénosine, et rend la molécule résistante à la désamination par l'adénosine désaminase.

#### Mécanisme d'action

La cladribine est une prodrogue qui est rapidement absorbée par les cellules après l'administration parentérale et qui est phosphorylée, à l'intérieur de la cellule, en 2-chlorodésoxyadénosine-5'-triphosphate (CdATP), nucléotide actif, par la désoxycytidine kinase (dCK). L'accumulation de CdATP active est principalement observée dans les cellules dotées d'une forte activité dCK et d'une faible activité déoxynucléotidase, en particulier dans les lymphocytes et dans d'autres cellules hématopoïétiques. La cytotoxicité de la cladribine est dose-dépendante. Les tissus non hématologiques ne semblent pas affectés, ce qui explique la faible incidence de toxicité non hématopoïétique de la cladribine.

Contrairement aux autres analogues nucléosidiques, la cladribine est cytotoxique à la fois pour les cellules à prolifération rapide et pour les cellules au repos. Aucun effet cytotoxique de la cladribine n'a été observé dans des lignées cellulaires de tumeurs solides. Le mécanisme d'action de la cladribine est attribué à l'incorporation de la CdATP dans les brins d'ADN : la synthèse d'ADN nouveau est bloquée dans les cellules en phase de division et le mécanisme de réparation de l'ADN est bloqué, d'où une accumulation des coupures de l'ADN et une diminution des concentrations de NAD (nicotinamide adénine dinucléotide) et d'ATP, y compris dans les cellules au repos. Par ailleurs, la CdATP inhibe la ribonucléotide réductase, l'enzyme responsable de la conversion des ribonucléotides en désoxyribonucléotides. La mort cellulaire intervient par déplétion énergétique et par apoptose.

#### Efficacité clinique

Lors de l'essai clinique de LITAK par voie sous-cutanée, 63 patients atteints de leucémie à tricholeucocytes (33 cas nouvellement diagnostiqués et 30 cas de rechute ou de maladie en progression) ont été traités. Le taux de réponse global a été de 97 % avec rémission durable et 73 % des patients continuaient de bénéficier d'une rémission complète au bout de quatre années de suivi.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

La cladribine montre une biodisponibilité complète après administration parentérale ; l'aire moyenne sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) est comparable après une perfusion intraveineuse continue ou intermittente de 2 heures et après injection sous-cutanée.

### Distribution

Après injection en bolus sous-cutané d'une dose de 0,14 mg/kg de cladribine, une  $C_{max}$  de 91 ng/ml est atteinte en moyenne après 20 minutes seulement. Dans une autre étude utilisant une dose de 0,10 mg/kg de poids corporel/jour, la concentration plasmatique maximale  $C_{max}$  après perfusion intraveineuse continue a été de 5,1 ng/ml ( $t_{max}$  : 12 heures) contre 51 ng/ml après injection en bolus sous-cutané ( $t_{max}$  : 25 minutes).

La concentration intracellulaire de la cladribine dépasse sa concentration plasmatique de 128 à 375 fois.

Le volume moyen de distribution de la cladribine est de 9,2 l/kg. La liaison de la cladribine aux protéines plasmatiques est en moyenne de 25 %, avec une importante variabilité interindividuelle (5-50 %).

### Biotransformation

La prodrogue cladribine est métabolisée au niveau intracellulaire, principalement par la désoxycytidine kinase en 2-chlorodésoxyadénosine-5'-monophosphate, qui est à son tour phosphorylée en diphosphate par la nucléoside monophosphate kinase et en métabolite actif 2-chlorodésoxyadénosine-5'-triphosphate (CdATP) par la nucléoside diphosphate kinase.

### Élimination

Les études pharmacocinétiques chez l'être humain ont montré que la courbe de la concentration plasmatique de cladribine suit un modèle bi- ou tri-compartimental, avec des demi-vies  $\alpha$  et  $\beta$  respectives de 35 minutes et 6,7 heures en moyenne. La diminution bi-exponentielle de la concentration sérique de cladribine après injection en bolus sous-cutané est comparable aux paramètres d'élimination observés après une perfusion intraveineuse de 2 heures, avec une demi-vie initiale et terminale d'environ 2 heures et 11 heures. Le temps de séjour intracellulaire des nucléotides de la cladribine *in vivo* est clairement prolongé par rapport au temps de séjour dans le plasma : une demi-vie  $t_{1/2}$  initiale de 15 heures et une demi-vie  $t_{1/2}$  ultérieure de plus de 30 heures ont été mesurées dans les cellules leucémiques.

La cladribine est principalement éliminée par le rein. L'excrétion rénale de cladribine inchangée se produit dans un délai de 24 heures et représente 15 % et 18 % de la dose après respectivement une administration intraveineuse de 2 heures et une administration sous-cutanée. Le sort du produit restant n'est pas connu. La clairance plasmatique moyenne est de 794 ml/min après la perfusion intraveineuse et de 814 ml/min après l'injection en bolus sous-cutané à raison de 0,10 mg/kg de poids corporel/jour.

### Populations particulières

#### *Insuffisance rénale et hépatique*

Aucune étude n'a été conduite sur l'utilisation de la cladribine chez des patients insuffisants rénaux ou hépatiques (voir également rubrique 4.2 et rubrique 4.4). L'expérience clinique est très limitée et la sécurité de LITAK chez ces patients n'a pas été établie. LITAK est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance rénale modérée à sévère ou d'insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4.3).

#### *Enfants*

L'utilisation de LITAK n'a pas été étudiée chez l'enfant (voir rubrique 4.2).

### *Personnes âgées*

L'expérience chez le patient de plus de 65 ans est limitée. Il convient de traiter les patients âgés sur la base d'une évaluation individuelle et d'une surveillance attentive des numérations globulaires et de la fonction rénale et hépatique.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

La cladribine fait preuve d'une toxicité aiguë modérée pour la souris, avec une DL<sub>50</sub> de 150 mg/kg en cas d'administration intrapéritonéale.

Dans des études de perfusion intraveineuse continue sur 7 à 14 jours chez le singe cynomolgus, les organes cibles ont été le système immunitaire ( $\geq 0,3$  mg/kg/jour), la moelle osseuse, la peau, les muqueuses, le système nerveux et les testicules ( $\geq 0,6$  mg/kg/jour) et le rein ( $\geq 1$  mg/kg/jour). Hormis les événements à issue fatale, la majorité voire la totalité de ces événements devraient être lentement réversibles à l'arrêt du traitement.

La cladribine est tératogène chez la souris (à des doses de 1,5 à 3,0 mg/kg/jour, administrées aux jours 6 à 15 de gestation). Des effets sur l'ossification sternale ont été observés à 1,5 et 3,0 mg/kg/jour. Une augmentation du taux de résorption, une diminution de la taille des portées et du poids des fœtus ainsi qu'une augmentation des malformations fœtales de la tête, du tronc et des membres ont été observées à 3,0 mg/kg/jour. Chez le lapin, la cladribine est tératogène à la posologie de 3,0 mg/kg/jour (administrées aux jours de gestation 7 à 19). Des anomalies sévères des membres ont été observées à cette dose, ainsi qu'une diminution significative du poids moyen des fœtus. Un retard d'ossification a été observé à 1,0 mg/kg/jour.

#### Carcinogenèse/mutagenèse

Aucune étude à long terme visant à évaluer le potentiel carcinogène de la cladribine n'a été conduite chez l'animal. Sur la base des données disponibles, aucune évaluation ne peut être faite du risque carcinogène de la cladribine chez l'être humain.

La cladribine est un médicament cytotoxique, qui est mutagène pour les cellules de mammifères en culture. La cladribine est incorporée dans les brins d'ADN et elle bloque la synthèse et la réparation de l'ADN. L'exposition à la cladribine entraîne une fragmentation de l'ADN et la mort cellulaire dans diverses cellules et lignées cellulaires normales et leucémiques à des concentrations de 5 nM à 20  $\mu$ M.

#### Fertilité

Les effets de la cladribine sur la fertilité n'ont pas été étudiés chez l'animal. Toutefois, une étude de toxicité conduite chez le singe cynomolgus a montré que la cladribine supprime la maturation des cellules à régénération rapide, notamment les cellules testiculaires. L'effet sur la fertilité humaine n'est pas connu. Les antinéoplasiques comme la cladribine, qui interfèrent avec la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines, devraient avoir des effets indésirables sur la gamétogénèse humaine (voir rubriques 4.4 et 4.6).

## **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Chlorure de sodium  
Hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH)  
Acide chlorhydrique (pour ajustement du pH)  
Eau pour préparations injectables

### **6.2 Incompatibilités**

LITAK ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

### **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

Du point de vue microbiologique, sauf si l'ouverture permet d'exclure le risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation après ouverture relèvent de la responsabilité de l'utilisateur.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

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

Ne pas congeler.

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en verre de 10 ml de type I avec un bouchon en caoutchouc (bromobutyle) et une capsule flip-off en aluminium.

Les présentations disponibles contiennent 1 ou 5 flacons contenant chacun 5 ml de solution. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Il convient de prendre les précautions qui s'imposent pour la manipulation et l'élimination des médicaments antinéoplasiques. Les médicaments cytotoxiques doivent être manipulés avec prudence. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact.

L'utilisation de gants jetables et de vêtements de protection est recommandée lors de la manipulation et de l'administration de LITAK. Au cas où LITAK entrerait en contact avec la peau ou les muqueuses, rincer aussitôt abondamment la surface impliquée à l'eau courante.

Les médicaments à usage parentéral doivent faire l'objet d'un contrôle visuel avant l'administration afin de vérifier l'absence de particules et de coloration.

Les flacons sont exclusivement à usage unique. Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Allemagne

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/275/001  
EU/1/04/275/002

## **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 14/04/2004  
Date du dernier renouvellement : 27/03/2009

## **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

**A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Allemagne

**B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

**C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit informer la Commission européenne des prévisions de mise sur le marché du médicament autorisé par cette décision.

**D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

Sans objet.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR****BOÎTE (PRESENTATION 1 FLACON)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LITAK 2 mg/ml solution injectable  
cladribine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution contient 2 mg de cladribine  
10 mg/5 ml

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH), de l'acide chlorhydrique (ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

1 flacon contenant 5 ml de solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée  
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique. Précautions particulières de manipulation (voir la notice)

A usage unique

**8. DATE DE PÉREMPCTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/275/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR  
BOÎTE (PRESENTATION 5 FLACONS)**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

LITAK 2 mg/ml solution injectable  
cladribine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque ml de solution contient 2 mg de cladribine  
10 mg/5 ml

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du chlorure de sodium, de l'hydroxyde de sodium (ajustement du pH), de l'acide chlorhydrique (ajustement du pH) et de l'eau pour préparations injectables

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

5 flacons contenant chacun 5 ml de solution injectable

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Voie sous-cutanée

Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE  
CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

Cytotoxique. Précautions particulières de manipulation (voir la notice)

A usage unique

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur

Ne pas congeler

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

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

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/04/275/002

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale

**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :

SN :

NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRE**

**ÉTIQUETTE DU FLACON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

LITAK 2 mg/ml solution injectable  
cladribine  
Voie sous-cutanée

**2. MODE D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ**

10 mg/5 ml

**6. AUTRE**

Cytotoxique

**B. NOTICE**

## **NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR**

### **LITAK 2 mg/ml solution injectable cladribine**

**Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### **Que contient cette notice ?**

1. Qu'est-ce que LITAK et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LITAK
3. Comment utiliser LITAK
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver LITAK
6. Contenu de l'emballage et autres informations

#### **1. Qu'est-ce que LITAK et dans quels cas est-il utilisé**

LITAK contient une substance active appelée cladribine. La cladribine est un agent cytostatique. Elle agit sur la croissance des globules blancs malins (cancéreux) qui jouent un rôle dans la leucémie à tricholeucocytes. LITAK est utilisé pour traiter cette maladie.

#### **2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser LITAK**

##### **N'utilisez jamais LITAK :**

- si vous êtes allergique à la cladribine ou à l'un des autres composants contenus dans LITAK (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous êtes enceinte ou que vous allaitez
- si vous avez moins de 18 ans
- si vous souffrez d'insuffisance rénale ou hépatique modérée à sévère
- si vous utilisez d'autres médicaments qui agissent sur la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse (myélosuppression).

##### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser LITAK.

À n'importe quel moment pendant ou après votre traitement, **informez votre médecin ou votre infirmier/ère immédiatement** si vous :

faites l'expérience d'une vision floue ou double, ou d'une perte de vision, d'une difficulté à parler, de faiblesse dans un bras ou une jambe, d'un changement dans la façon dont vous marchez ou de problèmes d'équilibre, d'un engourdissement persistant, d'une diminution ou d'une perte de sensation, d'une perte de mémoire ou de confusion. Tous ces symptômes peuvent être révélateurs d'une **maladie du cerveau grave et potentiellement fatale** connue sous le nom de « leucoencéphalopathie multifocale progressive » (**LEMP**).

Si vous aviez ces symptômes avant le traitement par cladribine, informez votre médecin de toute modification de ces symptômes.

Prévenez votre médecin si souffrez ou avez souffert de :

- problèmes au foie ou aux reins
- **infections**
  - si vous avez une infection, celle-ci sera traitée avant que vous commenciez à utiliser LITAK.
  - si vous remarquez des signes d'infection (par exemple des symptômes pseudo-grippaux ou de la fièvre) pendant ou après le traitement par LITAK, informez-en immédiatement votre médecin.
- fièvre

Avant et pendant le traitement par LITAK, vous aurez des examens de sang réguliers afin de vérifier que la poursuite du traitement est sans danger pour vous. Votre médecin pourra décider que vous devez recevoir des transfusions sanguines afin d'améliorer le niveau de vos cellules sanguines. Le fonctionnement de votre foie et de vos reins sera également contrôlé.

Si vous prévoyez d'avoir un enfant, veuillez en informer votre médecin avant de débuter votre traitement par LITAK. De plus, si vous êtes un homme, vous devez éviter d'avoir un enfant pendant le traitement et jusqu'à 6 mois après la fin de votre traitement par LITAK. Votre médecin peut vous donner des conseils sur les possibilités qu'offre la congélation du sperme (cryoconservation).

#### **Autres médicaments et LITAK**

Veuillez informer votre médecin si vous prenez ou avez récemment pris tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance. En particulier, prévenez votre médecin si vous utilisez des médicaments contenant :

- des corticostéroïdes, couramment utilisés pour traiter les inflammations
- des agents antiviraux, utilisés pour traiter les infections virales

Vous ne devez pas utiliser LITAK avec d'autres médicaments agissant sur la production des cellules sanguines dans la moelle osseuse (myélosuppression).

#### **Grossesse et allaitement**

Vous ne devez pas utiliser LITAK si vous êtes enceinte. Vous devrez utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement et pendant au moins six mois après votre dernière dose de LITAK. En cas de grossesse au cours du traitement, vous devrez en informer immédiatement votre médecin.

Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement et pendant au moins six mois après votre dernière dose de LITAK.

#### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

LITAK a une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si vous ressentez une somnolence, ce qui peut se produire suite à une diminution du nombre de globules rouges dans votre sang due au traitement par LITAK, ou des étourdissements, vous ne devez pas conduire ou utiliser des machines.

### **3. Comment utiliser LITAK**

Veuillez à toujours utiliser LITAK en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médecin calculera la dose dont vous avez besoin en fonction de votre poids et vous expliquera le schéma d'administration de manière détaillée. La dose quotidienne recommandée est de 0,14 mg par kg de poids corporel pendant 5 jours consécutifs (une cure de traitement unique).

LITAK doit vous être injecté sous la peau (injection sous-cutanée) à peu près à heure fixe chaque jour. Si vous faites vous-même l'injection de LITAK, vous devez d'abord recevoir une formation appropriée auprès de votre médecin ou infirmier/ère. Vous trouverez à la fin de cette notice des instructions détaillées concernant l'injection.

Vous pourrez également recevoir un médicament supplémentaire contenant une substance active appelée allopurinol pour réduire l'excédent d'acide urique.

**Si vous avez utilisé plus de LITAK que vous n'auriez dû**

Si vous avez injecté une dose incorrecte, prévenez immédiatement votre médecin.

**Si vous oubliez d'utiliser LITAK**

N'injectez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié d'injecter. Si vous avez oublié d'injecter une dose, prévenez immédiatement votre médecin.

Si vous d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

#### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels**

Comme tous les médicaments, LITAK peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin si vous connaissez l'un des effets suivants pendant ou après le traitement par LITAK :

- tout signe d'infection (comme les symptômes pseudo-grippaux)
- fièvre

Une récurrence de l'affection maligne (cancéreuse) ne peut être exclue. Ceci signifie que le risque de développer une affection maligne dans le futur est légèrement plus important que chez les personnes saines. Cette légère augmentation du risque peut être due à la leucémie à tricholeucocytes ou aux traitements utilisés pour traiter la maladie, y compris LITAK.

Les effets indésirables suivants peuvent survenir :

**Effets indésirables très fréquents (survient chez plus d'un utilisateur sur 10)**

- Infections
- Fièvre
- Réduction du nombre de certains globules blancs (neutrophiles et lymphocytes) et des plaquettes lors des analyses sanguines
- Réduction du nombre de globules rouges, pouvant entraîner une anémie, avec des symptômes de type fatigue et somnolence
- Affaiblissement du système immunitaire
- Maux de tête, étourdissements
- Bruits respiratoires anormaux, bruits anormaux dans la poitrine, toux
- Nausées, vomissements, constipation et diarrhée
- Éruption cutanée (sur la peau), gonflement, rougeur et sensibilité autour du site d'injection, transpiration – Les réactions cutanées sont le plus souvent légères à modérées et se résolvent habituellement en quelques jours.
- Fatigue, frissons, baisse d'appétit
- Faiblesse

### **Effets indésirables fréquents (survient chez 1 à 10 utilisateur(s) sur 100)**

- Récurrence de l'affection maligne (cancéreuse)
- Réduction du nombre de plaquettes, pouvant entraîner des saignements inhabituels (saignements de nez ou de la peau, par exemple)
- Somnolence, anxiété
- Augmentation de la fréquence cardiaque, bruit cardiaque anormal, pression artérielle faible, réduction de l'afflux sanguin vers le muscle cardiaque
- Essoufflement, gonflement du tissu pulmonaire dû à une infection, inflammation de la bouche et de la langue
- Douleur abdominale et présence de gaz en quantité excessive dans l'estomac ou les intestins, augmentations le plus souvent légères des valeurs biologiques hépatiques (bilirubine, transaminases) revenant à la normale à l'arrêt du traitement
- Démangeaisons, éruption cutanée avec démangeaisons (urticaire), rougeur de la peau et douleur cutanée
- Gonflement des tissus (œdème), sensation de malaise, douleur (musculaire, articulaire et osseuse)

### **Effets indésirables peu fréquents (survient chez 1 à 10 utilisateur(s) sur 1 000)**

- Anémie provoquée par la destruction des globules rouges
- Somnolence, engourdissement et picotement au niveau de la peau, affaiblissement, inactivité, troubles des nerfs périphériques, confusion, altération des capacités à coordonner les mouvements
- Inflammation des yeux
- Mal de gorge
- Inflammation d'une veine
- Perte de poids sévère

### **Effets indésirables rares (survient chez 1 à 10 utilisateur(s) sur 10 000)**

- Altération de la fonction hépatique
- Altération de la fonction rénale
- Complications due au traitement contre le cancer en raison de la destruction des cellules cancéreuses
- Réaction de rejet des transfusions sanguines
- Augmentation du nombre de certains globules blancs (éosinophiles)
- Attaque cérébrale
- Troubles du langage et de la déglutition
- Insuffisance cardiaque
- Rythme cardiaque anormal
- Incapacité du cœur à maintenir une circulation sanguine adéquate
- Obstruction des intestins
- Réactions allergiques cutanées graves (syndrome de Stevens-Johnson ou syndrome de Lyell)

### **Effets indésirables très rares (survient chez moins d'un utilisateur sur 10 000)**

- Dépression, crise épileptique
- Gonflement des paupières
- Caillot sanguin dans les poumons
- Inflammation de la vésicule biliaire
- Altération du fonctionnement des organes due aux quantités élevées d'une substance spécifique produite par le corps (une glycoprotéine)

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver LITAK**

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

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

N'utilisez pas LITAK après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et sur la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

D'un point de vue microbiologique, à moins que l'ouverture soit pratiquée d'une façon excluant tout risque de contamination microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. S'il n'est pas utilisé immédiatement, les durées et conditions de conservation sont sous la responsabilité de l'utilisateur.

N'utilisez pas LITAK si vous remarquez que le flacon est endommagé ou bien si la solution n'est pas limpide ou contient des particules.

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

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient LITAK**

- La substance active est la cladribine. Chaque ml de solution contient 2 mg de cladribine. Chaque flacon contient 10 mg de cladribine dans 5 ml de solution.
- Les autres composants sont le chlorure de sodium, l'hydroxyde de sodium (pour ajustement du pH), l'acide chlorhydrique (pour ajustement du pH) et l'eau pour préparations injectables.

### **Comment se présente LITAK et contenu de l'emballage extérieur**

LITAK est fourni dans des flacons en verre contenant 5 ml de solution injectable limpide et incolore. Boîtes de 1 ou 5 flacons. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Lipomed GmbH  
Hegenheimer Strasse 2  
D-79576 Weil/Rhein  
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.

## **INSTRUCTIONS POUR L'INJECTION**

Cette section contient des informations sur la manière d'administrer une injection de LITAK. Il est important que vous ne tentiez pas de vous injecter le médicament avant d'avoir reçu les instructions de votre médecin ou de votre infirmier/ère. Votre médecin vous indiquera quelle quantité de LITAK vous devez utiliser, à quelle fréquence et à quel moment vous devez vous l'injecter. LITAK doit être injecté dans le tissu situé juste sous la peau (injection sous-cutanée). Si vous avez des questions concernant la réalisation de l'injection, adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère pour obtenir de l'aide.

LITAK est cytotoxique et doit donc être manipulé avec précaution. Lorsque LITAK n'est pas auto-administré par le patient, l'utilisation de gants jetables et de vêtements de protection est recommandée lors de la manipulation et de l'administration de LITAK. Si LITAK entre en contact avec la peau ou les yeux, rincez immédiatement la zone concernée avec de grandes quantités d'eau. Les femmes enceintes doivent éviter tout contact avec LITAK.

### ***De quoi ai-je besoin pour faire l'injection ?***

Pour vous faire l'injection sous-cutanée, vous aurez besoin du matériel suivant :

- un flacon de LITAK (ou deux flacons si vous devez vous injecter plus de 5 ml),  
Veillez à ne pas utiliser le flacon s'il est endommagé et ne pas administrer la solution si elle n'est pas limpide ou si elle contient des particules.
- une seringue stérile (p.ex. seringue LUER de 10 ml),
- une aiguille stérile (p.ex. 0,5 x 19 mm, 25 G x ¾’’),
- des tampons imbibés d'alcool,
- un récipient résistant à la perforation pour éliminer en toute sécurité la seringue usagée.

### ***Que dois-je faire avant de m'administrer une injection sous-cutanée de LITAK ?***

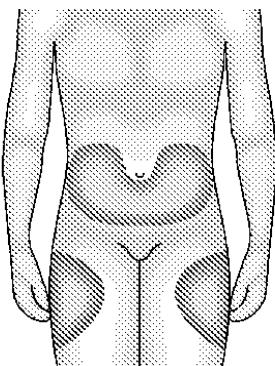
1. Avant l'injection, laissez LITAK se réchauffer à température ambiante.
2. Lavez-vous soigneusement les mains.
3. Trouvez un endroit confortable et bien éclairé et posez tout ce dont vous avez besoin à portée de main.

### ***Comment préparer l'injection ?***

Avant de vous injecter LITAK, vous devez faire ce qui suit :

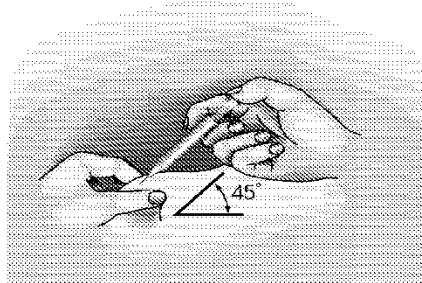
1. Retirez la capsule de protection rouge du flacon de LITAK. Ne retirez pas le bouchon en caoutchouc du flacon. Nettoyez le bouchon en caoutchouc du flacon à l'aide d'un tampon imbibé d'alcool. Retirez la seringue de son emballage sans toucher l'extrémité de la seringue. Retirez l'aiguille de son emballage et fixez-la sur l'extrémité de la seringue. Retirez la protection de l'aiguille sans toucher celle-ci.
2. Introduisez l'aiguille dans le bouchon en caoutchouc du flacon et retournez le flacon et la seringue. Veillez à ce que l'extrémité de l'aiguille se trouve dans la solution.
3. Prélevez le volume nécessaire de LITAK dans la seringue en tirant le piston vers l'arrière (votre médecin vous dira combien de ml de LITAK vous devez vous injecter).
4. Retirez l'aiguille du flacon.
5. Vérifiez qu'il ne reste pas d'air dans la seringue : dirigez l'aiguille vers le haut et expulsez l'air.
6. Vérifiez que vous avez prélevé le volume nécessaire.
7. Injectez immédiatement.

## *Où dois-je faire l'injection ?*



Les endroits qui conviennent le mieux pour les injections sont indiqués ci-contre : le haut des cuisses et l'abdomen, à l'exception de la zone autour du nombril. Si l'injection est faite par quelqu'un d'autre que vous, la personne pourra également utiliser la face extérieure de votre bras ou les fesses.

## *Comment dois-je faire l'injection ?*



1. Désinfectez la peau en utilisant un tampon imbibé d'alcool, laissez sécher puis pincez la peau entre le pouce et l'index, sans presser.
2. Enfoncez complètement l'aiguille dans la peau en faisant un angle d'environ  $45^{\circ}$ , comme le montre la figure ci-contre.
3. Tirez légèrement sur le piston pour vérifier que vous n'avez pas piqué dans un vaisseau sanguin. Si vous voyez du sang dans la seringue, retirez l'aiguille et insérez-la de nouveau dans un autre endroit.
4. Injectez le liquide lentement et régulièrement pendant une minute environ, en maintenant toujours la peau pincée.
5. Après avoir injecté le liquide, retirez l'aiguille.
6. Placez l'aiguille usagée dans le récipient résistant à la perforation. Utilisez une nouvelle seringue et une nouvelle aiguille pour chaque injection. Les flacons sont à usage unique. Rapportez toute fraction non utilisée à votre médecin ou votre pharmacien pour qu'elle soit détruite comme il convient.

## *Elimination des seringues usagées*

Placez les seringues usagées dans un récipient résistant à la perforation et tenez le récipient hors de la portée et de la vue des enfants.

Eliminez le récipient résistant à la perforation conformément aux indications de votre médecin, de votre infirmier/ère ou de votre pharmacien.

Ne jetez pas les seringues usagées dans une poubelle domestique.

#### **ANNEXE IV**

#### **CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

## **Conclusions scientifiques**

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant la cladribine (à l'exception des médicaments indiqués dans la sclérose en plaques), les conclusions scientifiques du PRAC sont les suivantes:

En considération des données disponibles concernant l'excrétion de la cladribine dans le lait maternel, le PRAC considère que l'excrétion de la cladribine dans le lait maternel est au moins une possibilité raisonnable. Le PRAC en a conclu que les informations relatives aux produits contenant de la cladribine (à l'exception des produits indiquant la sclérose en plaques) doivent être modifiées en conséquence.

Après examen de la recommandation du PRAC, le CHMP approuve les conclusions générales du PRAC et les motifs de sa recommandation.

## **Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché**

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la cladribine (à l'exception des médicaments indiqués dans la sclérose en plaques), le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant de la cladribine (à l'exception des médicaments indiqués dans la sclérose en plaques) demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit. Le CHMP recommande que les termes des autorisations de mise sur le marché soient modifiés.