

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrFLUDARA®

Comprimés de phosphate de fludarabine

Comprimés, 10 mg, oraux

Antinéoplasique

Date d'approbation initiale :

2002, 09, 24

sanofi-aventis Canada Inc.

1755 Steeles Ave West

Toronto (Ontario) M2R 3T4

Date de révision :

2023, 09, 13

Numéro de contrôle de la présentation : 268846

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé de la reproduction : potentiel des femmes et des hommes	[2023-05]
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 FEMMES ENCEINTES	2023-05
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 ALLAITEMENT	2023-05

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique	5
4.3 Administration	5
4.4 Dose oubliée	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	12
7.1.1 Femmes enceintes	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants	12
7.1.4 Personnes âgées	12
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	13
8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques.....	13
8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché	16

9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.1	Interactions médicamenteuses graves	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	18
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	18
10.1	Mode d'action.....	18
10.3	Pharmacocinétique	18
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	29
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	29
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....	30
14	ESSAIS CLINIQUES.....	31
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	31
14.2	Résultats de l'étude	31
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	57

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

Les indications de FLUDARA (phosphate de fludarabine) sont comme suit :

- Le traitement de deuxième intention après l'échec d'autres traitements classiques chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC).

1.1 Enfants

Enfants (âgés de < 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Comme on a peu de données sur l'utilisation de FLUDARA chez les personnes âgées (> 75 ans), la prudence s'impose quand on leur administre FLUDARA. La clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie d'excrétion rénale est importante pour l'élimination du composé. Chez des patients dont la fonction rénale était réduite, il y a eu une augmentation de l'exposition corporelle totale (aire sous la courbe [ASC] de la 2F-ara-A). On a peu de données sur les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min). Comme une insuffisance rénale est souvent présente chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée. Si elle est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être réduite jusqu'à 50 % et une étroite surveillance hématologique s'impose afin d'évaluer la toxicité du traitement. Le traitement par FLUDARA est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section 6 FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE de la monographie de produit.
- Insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- Anémie hémolytique décompensée.
- Au cours d'un essai clinique sur l'administration concomitante de FLUDARA (phosphate de fludarabine) et de pentostatine (déoxycyformycine) pour le traitement de la LLC réfractaire, l'incidence de la toxicité pulmonaire mortelle a été inacceptable. FLUDARA est donc contre-indiqué en association à la pentostatine.

3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

FLUDARA (phosphate de fludarabine) doit être administré sous la supervision d'un médecin qualifié ayant l'expérience de l'utilisation d'antinéoplasiques, ou doit être prescrit par un tel médecin.

FLUDARA est associé à :

- **une dépression médullaire, y compris les cas qui ont été fatals (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologique).**
- **des effets irréversibles sur le système nerveux central, y compris les cas qui ont été fatals (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Neurologique).**
- **une anémie hémolytique auto-immune, y compris les cas qui ont été fatals (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hématologique).**

Au cours d'un essai clinique sur l'administration concomitante de FLUDARA et de pentostatine (déoxycorymycine) pour le traitement de la LLC réfractaire, l'incidence de la toxicité pulmonaire mortelle a été inacceptable. FLUDARA est donc contre-indiqué en association à la pentostatine.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il convient de noter que la dose doit être réduite jusqu'à 50 % chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min). Le traitement par FLUDARA est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min. (Voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

La dose initiale habituelle des comprimés FLUDARA est de 40 mg/m² de phosphate de fludarabine une fois par jour pendant cinq jours consécutifs, tous les 28 jours. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

La durée du traitement dépend du succès du traitement et de la tolérabilité du médicament. Le traitement oral par les comprimés FLUDARA doit être administré jusqu'à ce que la réponse soit maximale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cycles de traitement), puis doit être abandonné.

4.3 Administration

Au cours d'une étude clinique, les paramètres pharmacocinétiques du médicament pris par voie orale n'ont pas été significativement modifiés par la consommation concomitante d'aliments. Les comprimés FLUDARA peuvent donc être pris à jeun ou avec des aliments. Le patient doit avaler les comprimés entiers, avec de l'eau. Il ne doit pas croquer, briser ni écraser les comprimés.

4.4 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose ou vomit, il faut lui conseiller de communiquer avec son professionnel de la santé pour obtenir des instructions supplémentaires. Le patient doit être informé qu'il ne doit pas prendre une double dose pour compenser la dose manquée.

5 SURDOSAGE

L'administration de doses de FLUDARA (phosphate de fludarabine) plus élevées que la dose recommandée peut être associée à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR). Les symptômes de ces maladies peuvent être retardés et irréversibles et comprendre des maux de tête, de la nausée et des vomissements, des convulsions, des troubles de la vue, comme la perte de vision, une modification du sensorium, des lésions neurologiques focales, le coma et la mort. On peut retrouver d'autres effets, citons la névrite optique et la papillite, la confusion, la somnolence, l'agitation, la paraparésie/quadruparésie, la spasticité musculaire et l'incontinence. Les fortes doses sont aussi associées à une dépression médullaire se manifestant par une thrombocytopénie et une neutropénie.

En cas de surdosage, il n'y a pas d'antidote spécifique connu de FLUDARA. Le cas échéant, il faut abandonner le traitement et administrer des soins de soutien.

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

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	10 mg par comprimé pelliculé	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer (jaune, rouge), silice sublimée, stéarate de magnésium, talc.

Le comprimé FLUDARA est pelliculé et contient 10 mg de phosphate de fludarabine.

Trois ou quatre plaquettes alvéolées de cinq comprimés dans un flacon à l'épreuve des enfants.

Ingrédients médicinaux

Un comprimé contient 10 mg de phosphate de fludarabine.

Ingrédients non médicinaux

Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer (jaune, rouge), silice sublimée, stéarate de magnésium, talc.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veillez consulter ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » de la section 3.

Généralités

FLUDARA (phosphate de fludarabine) est un puissant antinéoplasique qui exerce des effets secondaires toxiques pouvant être importants. Les patients traités doivent être suivis de près pour que les signes de toxicité hématologique et non hématologique puissent être décelés. On recommande de réaliser périodiquement une numération globulaire du sang périphérique pour déceler une neutropénie, une thrombocytopénie, une anémie et une leucopénie.

L'administration de vaccins vivants est à éviter pendant et après le traitement par FLUDARA.

Carcinogenèse et mutagenèse

Une évolution et une transformation de la maladie (p. ex. syndrome de Richter) ont souvent été signalées chez des patients atteints de LLC (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Peau).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

FLUDARA peut réduire la capacité à conduire ou à utiliser des machines, car une fatigue, une faiblesse, des troubles de la vue, de la confusion, de l'agitation et des convulsions ont été observés.

Endocrinien/métabolisme

Un syndrome de lyse tumorale associé au traitement par FLUDARA a été signalé chez des patients atteints de LLC ayant une importante charge tumorale. Comme la réponse à FLUDARA peut se manifester dès la première semaine de traitement, il faut prendre des précautions chez les patients exposés à cette complication.

Gastro-intestinal

Au cours des essais cliniques sur l'administration de FLUDARA par voie orale, des nausées/vomissements et/ou une diarrhée ont été signalés chez environ 38 % des patients. Dans la plupart des cas, ces effets étaient légers ou modérés (selon l'échelle de toxicité de l'OMS). Un traitement n'a été nécessaire que dans une petite proportion des cas, soit environ 1 % des cas de nausées/vomissements et 5 % des cas de diarrhée. Quand les nausées/vomissements et la diarrhée persistent et sont importants sur le plan clinique, il convient de surveiller le patient de près afin d'éviter une déshydratation.

Hématologique

FLUDARA doit être administré avec prudence et après une bonne évaluation des risques et des bénéfices chez les patients dont l'état de santé est mauvais, surtout quand ils présentent une grave altération de la fonction médullaire (thrombocytopénie, anémie et/ou granulocytopénie) ou un déficit immunitaire, ou ont des antécédents d'infection opportuniste. Il faut envisager l'administration d'un traitement prophylactique chez les patients exposés aux infections opportunistes (voir la rubrique 8 EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme une dépression médullaire grave, notamment une thrombocytopénie, une anémie, une leucopénie et une neutropénie, peut survenir chez les patients traités par FLUDARA, une surveillance hématologique étroite s'impose. Au cours d'une étude de phase I menée auprès de porteurs de tumeurs solides, le délai médian d'obtention du nadir a été de 13 jours (écart de 3 à 25 jours) pour le nombre de granulocytes et de 16 jours (écart de 2 à 32 jours) pour le nombre de plaquettes. La plupart des patients présentaient au départ une anomalie hématologique, soit en raison de la maladie, soit en raison d'une thérapie myélosuppressive antérieure. La dépression médullaire peut être cumulative. La dépression médullaire provoquée par la chimiothérapie est souvent réversible, mais l'administration de FLUDARA requiert une étroite surveillance hématologique.

Plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire touchant les trois lignées et entraînant une pancytopenie parfois mortelle ont été signalés chez des adultes. La durée de la cytopénie d'importance clinique dans les cas signalés a été d'environ deux mois à environ un an. Ces cas intéressaient tant des patients déjà traités que des patients jamais traités.

On a signalé des phénomènes auto-immuns menaçant le pronostic vital et parfois mortels (p. ex. anémie hémolytique auto-immune, thrombocytopenie auto-immune, purpura thrombocytopenique, pemphigus, hémophilie acquise et syndrome d'Evans) pendant ou après le traitement par FLUDARA chez des patients ayant ou non des antécédents de processus auto-immuns, ou chez qui le test de Coombs était positif, que la maladie soit en rémission ou non. Les stéroïdes peuvent ou non être efficaces contre ces épisodes hémolytiques. Une étude a été menée auprès de 31 patients présentant une anémie hémolytique liée à l'administration de FLUDARA. La réintroduction de FLUDARA ayant entraîné une reprise du processus hémolytique chez la majorité de ces patients (90 %), elle doit être évitée. Les mécanismes qui prédisposent à l'apparition de cette complication n'ont pas été élucidés. Il faut évaluer et surveiller de près les patients traités par FLUDARA afin de déceler les signes d'anémie hémolytique auto-immune (diminution de l'hémoglobine liée à l'hémolyse ou test de Coombs positif). En cas d'hémolyse, l'arrêt du traitement par FLUDARA est recommandé. La transfusion de sang irradié et l'administration de corticostéroïdes sont les traitements les plus courants de l'anémie hémolytique auto-immune.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Il n'y a pas de données sur l'administration de FLUDARA chez les patients présentant une insuffisance hépatique. Chez ces patients, FLUDARA doit être administré avec prudence et seulement si les bénéfices escomptés l'emportent sur les risques.

Immunitaire

Une réaction du greffon contre l'hôte liée à la transfusion (réaction contre l'hôte des lymphocytes immunocompétents transfusés) a été observée après la transfusion de sang non irradié à des patients traités par FLUDARA. On a signalé que cette réaction avait très souvent été mortelle. Pour réduire au minimum le risque de réaction du greffon contre l'hôte liée à la transfusion, il faut donc uniquement utiliser du sang irradié quand une transfusion est nécessaire chez un patient qui est ou a déjà été traité par FLUDARA.

Surveillance et tests de laboratoire

Pendant le traitement, les paramètres hématologiques (surtout les granulocytes neutrophiles et les plaquettes) et sériques doivent faire l'objet d'une surveillance régulière.

Lymphocytotoxicité chez l'homme

La lymphocytotoxicité du phosphate de fludarabine a été évaluée chez 11 patients recevant le médicament expérimental contre un cancer non hématologique réfractaire au traitement standard. Le phosphate de fludarabine a été administré par perfusion intraveineuse à des doses de 18 à 40 mg/m²/jour pendant 5 jours.

Les sous-populations lymphocytaires ont été dénombrées avant le traitement et le cinquième jour du traitement, 4 heures après la perfusion. On a constaté qu'une lymphopénie survenait rapidement mais était réversible. Tous les schémas posologiques ont réduit le nombre total de lymphocytes T, la baisse du nombre absolu moyen de lymphocytes T ayant été de 90 %. Toutes les principales sous-populations lymphocytaires T ont été touchées. La réduction moyenne du nombre de lymphocytes B a été de 50 %. Le phosphate de fludarabine a entraîné une réduction importante de la récupération des cellules mononucléaires totales, des lymphocytes T totaux et des lymphocytes non T non B totaux, mais la récupération des lymphocytes B n'a pas été modifiée.

Ces résultats indiquent que les lymphocytes T sont plus sensibles que les lymphocytes B aux effets cytotoxiques du phosphate de fludarabine.

Neurologique

L'administration du FLUDARA peut être associée à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR).

Ces maladies peuvent se produire :

- à la dose recommandée, le plus souvent
 - lorsque le FLUDARA est administré après ou en association avec des médicaments connus pour être associés à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR), ou

- lorsque le FLUDARA est administré à des patients ayant subi une radioexposition crâniale ou du corps entier, réaction du greffon contre l'hôte, une insuffisance rénale ou suivant une greffe de cellule souche hématopoïétique.
- à des doses plus élevées que la dose recommandée.

Au cours d'études de détermination posologique menées auprès de patients atteints de leucémie aiguë, l'administration de fortes doses de FLUDARA (phosphate de fludarabine) a produit un syndrome d'apparition tardive caractérisé par une cécité, un coma et la mort. Les symptômes sont survenus 21 à 60 jours après l'administration du médicament (toutefois, dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de neurotoxicité ont été observés plus tôt et plus tard qu'au cours des essais cliniques). Une démyélinisation a été observée, surtout dans le cortex occipital. La majorité des cas ont été observés chez des patients ayant reçu par voie intraveineuse des doses environ quatre fois plus élevées (96 mg/m²/jour pendant 5 à 7 jours) que la dose recommandée. Une grave neurotoxicité est apparue chez 13 patients sur 36 (36,1 %) qui avaient reçu de fortes doses de phosphate de fludarabine (>96 mg/m²/jour pendant 5 à 7 jours par cycle de traitement), mais une toxicité n'a été observée que chez un patient sur 443 (0,2 %) qui avaient reçu de faibles doses du médicament (>40 mg/m²/jour pendant 5 jours par cycle de traitement). Chez les patients qui avaient reçu des doses correspondant à l'intervalle de la dose recommandée pour le traitement de la LLC et du LNH de bas grade, les effets toxiques graves sur le système nerveux central ont été rares (coma, convulsions et agitation) ou peu courants (confusion).

Les symptômes de la leucoencéphalopathie, la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou du syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peuvent comprendre des maux de tête, de la nausée et des vomissements, des convulsions, des troubles de la vue, comme une perte de vision, une modification du sensorium et des lésions neurologiques focales. On peut retrouver d'autres effets, citons la névrite optique et la papillite, la confusion, la somnolence, l'agitation, la paraparésie/quadriparésie, la spasticité musculaire, l'incontinence et le coma.

L'apparition de symptômes neurologiques peut être retardée et se produire après avoir cessé la prise de fludarabine. Une encéphalopathie tardive a été signalée jusqu'à 4,8 ans suivant la prise de fludarabine.

La leucoencéphalopathie, la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou le syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR) peuvent être irréversibles, mettre la vie en danger ou être mortels.

On ignore l'effet sur le système nerveux central de l'administration à long terme de FLUDARA. Toutefois, au cours de certaines études, les patients ont toléré la dose recommandée pendant des périodes relativement longues (jusqu'à 26 cycles de traitement).

On recommande de faire périodiquement des évaluations neurologiques. Lorsque l'on soupçonne l'une de ces maladies, il faut cesser le traitement par FLUDARA. Les patients doivent être surveillés et doivent subir une imagerie cérébrale en utilisant de préférence l'IRM. Si le diagnostic est confirmé, il faut cesser de manière permanente le traitement par FLUDARA.

Rénal

La clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie d'excrétion rénale est importante pour l'élimination du composé. Chez des patients dont la fonction rénale était réduite, il y a eu une augmentation de l'exposition corporelle totale (ASC de la 2F-ara-A). On a peu de données sur les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min). Par conséquent, en cas de suspicion clinique d'insuffisance rénale ou chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée. Si elle est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être réduite jusqu'à 50 % et une étroite surveillance hématologique s'impose afin d'évaluer la toxicité du traitement. Le traitement par FLUDARA est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

Les études précliniques de toxicologie sur la souris, le rat et le chien ont démontré des effets indésirables liés à la dose sur l'appareil génital mâle. Parmi ces effets, citons la réduction du poids testiculaire moyen chez le chien, et la dégénérescence et la nécrose de l'épithélium spermatogène des testicules chez la souris, le rat et le chien. Les effets indésirables possibles sur la fécondité des hommes et des femmes n'ont pas été convenablement évalués. On recommande donc aux femmes en âge de procréer de prendre des mesures contraceptives pendant le traitement par FLUDARA et pendant au moins six mois après la fin de ce traitement. Les patients de sexe masculin sexuellement actif doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et être avisés de ne pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent FLUDARA et pendant au moins six mois après la fin du traitement. Les patients de sexe masculin qui prennent FLUDARAMD doivent informer leur partenaire sexuelle féminine de l'utilisation de FLUDARAMD et des risques graves potentiels pour un fœtus en développement si une grossesse survient pendant la période de traitement. Avant le traitement par FLUDARA, les patients doivent demander conseil sur les options de préservation de la fertilité. Après le traitement par FLUDARA, il est conseillé aux patientes qui prévoient de devenir enceintes de consulter un conseiller en génétique.¹

Peau

Une aggravation ou une poussée de lésions cutanées cancéreuses préexistantes ainsi que la survenue d'un cancer de la peau ont été signalées pendant et après le traitement par FLUDARA.

Risque tératogène :

le phosphate de fludarabine peut augmenter le risque d'anomalies génétiques ou de malformations fœtales. Par conséquent, le phosphate de fludarabine ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

¹ Rapport d'évaluation de l'innocuité de la fludarabine et de l'exposition à la grossesse/lactation avec les résultats indésirables associés, Kathuria Prashant, MD, Date : 08-Juin-2022

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

Il a été démontré que le phosphate de fludarabine est génotoxique. Il a également été démontré que le phosphate de fludarabine est à la fois embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez les lapins et les rats (voir [Rubrique 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). FLUDARAMD peut nuire au fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. Par conséquent, FLUDARA ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les femmes en âge de procréer qui reçoivent FLUDARA doivent être avisées d'éviter de devenir enceintes et d'informer immédiatement le médecin traitant si cela se produit (¹voir [Rubrique 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

En raison du risque génotoxique associé au phosphate de fludarabine, les femmes en âge de procréer doivent prendre des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement. Si la patiente tombe enceinte pendant qu'elle prend ce médicament, elle doit être avertie du danger potentiel pour le fœtus. Les patients de sexe masculin doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et être avisés de ne pas concevoir d'enfant pendant qu'ils reçoivent FLUDARA et pendant au moins six mois après la fin du traitement.

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le phosphate de fludarabine est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il faut éviter de commencer à allaiter pendant le traitement par FLUDARA. En raison du potentiel d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par FLUDARA Error! Bookmark not defined.

Les données précliniques laissent à penser que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent du sang au lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (âgés de < 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Comme on a peu de données sur l'utilisation de FLUDARA chez les personnes âgées (> 75 ans), la prudence s'impose quand on leur administre FLUDARA. La clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie d'excrétion rénale est importante pour l'élimination du composé. Chez des patients dont la fonction rénale était réduite, il y a eu une augmentation de l'exposition corporelle totale (ASC de la 2F-ara-A). On a peu de données sur les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance

¹ Rapport d'évaluation de l'innocuité de la fludarabine et de l'exposition à la grossesse/lactation avec les résultats indésirables associés, Kathuria Prashant, MD, Date : 08-Juin-2022

de la créatinine inférieure à 70 ml/min). Comme une insuffisance rénale est souvent présente chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée. Si elle est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être réduite jusqu'à 50 % et une étroite surveillance hématologique s'impose afin d'évaluer la toxicité du traitement. Le traitement par FLUDARA est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 ml/min (voir la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants du traitement par FLUDARA (phosphate de fludarabine) comprennent la dépression médullaire (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), qui entraîne une réduction de la résistance aux infections (pneumonie, toux, fièvre, fatigue, faiblesse, nausées, vomissements et diarrhée). Parmi les autres effets souvent signalés, citons les frissons, l'œdème, le malaise, la neuropathie périphérique, les troubles de la vue, l'anorexie, la mucosité, la stomatite et les éruptions cutanées. Des infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par FLUDARA. Des décès dus aux effets indésirables graves ont été signalés.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables selon la classe de système d'organes de la classification MedDRA. Les fréquences viennent des données des essais cliniques, sans égard au rapport de causalité avec FLUDARA.

Tableau 1 – Effets indésirables de FLUDARA au cours des essais cliniques (selon la classe de système d’organes de MedDRA)

Classe de système d’organes de MedDRA	Très fréquents ≥1/10	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1000 à < 1/100	Rares ≥1/10 000 à < 1/1000
Infections et infestations	Infections/infections opportunistes (comme la réactivation d’un virus latent : virus du zona, d’Epstein-Barr et leucoencéphalopathie multifocale progressive), pneumonie			Trouble lymphoprolifératif (associé au virus d’Epstein-Barr)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (dont kystes et polypes)		Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë (surtout associés à un traitement antérieur, concomitant ou subséquent, par un alkylant ou un inhibiteur de la topoisomérase, ou à une irradiation)		
Troubles du sang et du système lymphatique	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie	Dépression médullaire		
Troubles du système immunitaire			Troubles auto-immuns (dont anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombocytopénique, pemphigus, syndrome d’Evans et hémophilie acquise)	

Tableau 1 – Effets indésirables de FLUDARA au cours des essais cliniques (selon la classe de système d’organes de MedDRA)

Classe de système d’organes de MedDRA	Très fréquents ≥1/10	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1000 à < 1/100	Rares ≥1/10 000 à < 1/1000
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Syndrome de lyse tumorale (dont insuffisance rénale, hyperkaliémie, acidose métabolique, hématurie, cristaux d’urate dans l’urine, hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie)	
Troubles du neurologique		Neuropathie périphérique	Confusion	Agitation, convulsions, coma
Troubles oculaires		Troubles de la vue		Névrite optique, neuropathie optique, cécité
Troubles cardiaques				Insuffisance cardiaque, arythmie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux		Toxicité pulmonaire (dont dyspnée, fibrose pulmonaire et pneumopathie inflammatoire)	
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée	Stomatite	Hémorragie digestive, anomalie des enzymes pancréatiques	
Troubles hépatobiliaires			Anomalie des enzymes hépatiques	
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée		Cancer de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Troubles rénaux et urinaires				Hémorragie des voies urinaires (dont cystite hémorragique)

Tableau 1 – Effets indésirables de FLUDARA au cours des essais cliniques (selon la classe de système d’organes de MedDRA)

Classe de système d’organes de MedDRA	Très fréquents ≥1/10	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1000 à < 1/100	Rares ≥1/10 000 à < 1/1000
Troubles généraux et liés à l’administration	Fièvre, fatigue, faiblesse	Frissons, malaise, œdème, mucosité		

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Les effets indésirables suivants sont basés sur les données de pharmacovigilance, quel que soit le rapport de cause à effet avec FLUDARA.

Troubles du sang et du système lymphatique : pancytopénie, dépression médullaire, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, cytopénie, aplasie médullaire touchant les 3 lignées

Troubles cardiaques : œdème, insuffisance cardiaque, arythmie

Troubles oculaires : cécité, névrite optique, neuropathie optique, hémorragie oculaire dont hémorragie rétinienne

Troubles gastro-intestinaux : anorexie

Troubles généraux et liés à l’administration : frissons

Troubles génito-urinaires (PI initial)/Troubles du métabolisme et de la nutrition : hématurie (contexte de SLT), hypocalcémie (contexte de SLT), hyperphosphatémie (contexte de SLT), hyperuricémie, insuffisance rénale (contexte de SLT), calculs uratiques (contexte de SLT), acidose métabolique (contexte de SLT), hyperkaliémie (contexte de SLT)

Troubles hépatobiliaires : anomalie des enzymes hépatiques et pancréatiques

Troubles du système immunitaire : RGCH post-transfusionnelle, purpura thrombocytopénique, syndrome d’Evans, pemphigus, anémie hémolytique auto-immune, hémophilie acquise

Infections et infestations : infections opportunistes, virus du zona, virus d’Epstein-Barr, réactivation d’un virus latent, leucoencéphalopathie multifocale progressive, polyomavirus JC humain (contexte de LEMP), transformation d’une infection par le virus d’Epstein-Barr en LLC

Néoplasmes bénins, malins et non spécifiés : leucémie myéloïde aiguë, syndrome de Richter, syndrome myélodysplasique, LLC progressive, trouble lymphoprolifératif (associé au virus d’Epstein-Barr)

Troubles du système nerveux : convulsions, agitation, confusion, coma; leucoencéphalopathie, leucoencéphalopathie toxique aiguë, syndrome d’encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique)

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : toxicité pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, fibrose pulmonaire, dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : nécrolyse épidermique toxique, éruption cutanée, aggravation de lésions cancéreuses de la peau pré-existantes, cancer de la peau, syndrome de Stevens-Johnson

Troubles vasculaires : hémorragie dont hémorragie pulmonaire, gastro-intestinale, cérébrale et des voies urinaires (dont cystite hémorragique)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Au cours d'un essai clinique sur l'administration concomitante de FLUDARA (phosphate de fludarabine) et de pentostatine (déoxycoryformycine) pour le traitement de la LLC réfractaire, l'incidence de la toxicité pulmonaire mortelle a été inacceptable. FLUDARA est donc contre-indiqué en association à la pentostatine.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Aucune interaction avec les médicaments n'a été établie.

9.3 Interactions médicament-comportement

Aucune interaction avec les comportements n'a été établie.

9.4 Interactions médicament-médicament

Le dipyridamole et d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine peuvent réduire l'efficacité thérapeutique de FLUDARA.

Des études cliniques et expériences *in vitro* ont montré que l'association de FLUDARA et de la cytarabine pouvait augmenter la concentration d'Ara-CTP (métabolite actif de la cytarabine) dans les cellules leucémiques et l'exposition de ces cellules à l'Ara-CTP. Les concentrations plasmatiques d'Ara-C et la vitesse d'élimination de l'Ara-C n'ont pas été modifiées.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

FLUDARA (phosphate de fludarabine) est un analogue fluoré de l'adénine relativement résistant à la désamination par l'adénosine désaminase.

Le phosphate de fludarabine (2F-ara-AMP) est un promédicament hydrosoluble qui est rapidement déphosphorylé en 2-fluoro-ara-A (2F-ara-A) puis phosphorylé à l'intérieur de la cellule par la désoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2-fluoro-ara-ATP (2F-ara-ATP). L'activité antitumorale de ce métabolite résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN par l'entremise de l'inhibition de la ribonucléotide réductase, des ADN polymérase α , δ et ϵ , de l'ADN primase et de l'ADN ligase. De plus, il se produit une inhibition partielle de l'ARN polymérase II et une réduction résultante de la synthèse protéique. Bien que certains aspects du mécanisme d'action du 2F-ara-ATP ne soient pas encore élucidés, on croit que les effets sur la synthèse de l'ADN, de l'ARN et des protéines contribuent tous à l'inhibition de la croissance cellulaire, l'inhibition de la synthèse de l'ADN étant le facteur dominant. Des études *in vitro* ont en outre montré que l'exposition à la 2F-ara-A des lymphocytes des patients atteints de LLC déclenche une importante fragmentation de l'ADN et une apoptose.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques de Fludara chez les patients atteints de cancer

Dose unique moyenne	C _{max}	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	ASC _{0-∞}	CL	V _{ss}
25 mg 2F-ara-AMP /m ²	3,5 à 3,7 µM	0,5	20	----	79 mL/min/m ²	83 L/m ²

Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine

Les concentrations maximales de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques de patients atteints de LLC ont été atteintes dans un délai médian de quatre heures et ont beaucoup varié, la concentration maximale médiane ayant été d'environ 20 µM. Les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques ont toujours été nettement supérieures aux concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A, ce qui témoigne d'une accumulation dans les cellules cibles. L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques a montré qu'il y avait une relation linéaire entre l'exposition extracellulaire à la 2F-ara-A (produit de la concentration de 2F-ara-A et de la durée de l'incubation) et l'augmentation de la concentration intracellulaire de 2F-ara-A. Au cours de deux études indépendantes, la demi-vie d'élimination médiane du 2F-ara-ATP des cellules cibles a été de 15 et 23 heures, respectivement.

Il n'y a pas eu de corrélation nette entre la pharmacocinétique de la 2F-ara-A et l'efficacité du traitement chez les patients cancéreux; toutefois, la survenue d'une neutropénie et les modifications de l'hématocrite ont indiqué que la cytotoxicité du phosphate de fludarabine diminuait l'hématopoïèse de façon liée à la dose.

Pharmacocinétique plasmatique et urinaire de la fludarabine (2F-ara-A)

Les études de phase I menées chez l'homme ont démontré que la conversion du phosphate de fludarabine en son métabolite actif, la 2F ara-A, se fait rapidement, c'est-à-dire dans les quelques minutes qui suivent la perfusion intraveineuse. Par conséquent, les études de pharmacologie clinique ont mis l'accent sur la pharmacocinétique de la 2F-ara-A. Chez des patients cancéreux qui avaient reçu une dose unique de 25 mg de 2F-ara-AMP/m² administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes, une concentration plasmatique maximale moyenne de 2F-ara-A de 3,5 à 3,7 µmol/l était atteinte à la fin de la perfusion. Selon les concentrations correspondantes de 2F-ara-A après la cinquième dose, il y avait une accumulation modérée, les concentrations maximales moyennes étant de 4,4 à 4,8 µmol/l à la fin de la perfusion. Au cours d'un cycle de traitement de 5 jours, la concentration plasmatique minimale de 2F-ara-A a presque doublé. Il n'y a pas d'accumulation de la 2F-ara-A au cours de plusieurs cycles de traitement. Après l'atteinte de la concentration maximale, l'élimination de la 2F-ara-A s'est faite en trois phases : une demi-vie initiale d'environ 5 minutes, une demi-vie intermédiaire de 1 à 2 heures et une demi-vie terminale d'environ 20 heures.

Selon une comparaison des paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A issus de diverses études, la clairance plasmatique totale moyenne est de 79 ml/min/m² (2,2 ml/min/kg) et le volume de distribution (Vd_{ss}) moyen, de 83 l/m² (2,4 l/kg). Selon les données, il y avait de grandes variations interindividuelles. Après l'administration de phosphate de fludarabine par voies i.v. et orale, les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A et l'aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps ont augmenté de façon linéaire avec la dose, tandis que la demi-vie, la clairance plasmatique et le volume de distribution sont demeurés constants indépendamment de la dose, ce qui témoigne de la linéarité en fonction de la dose.

Après l'administration par voie orale de doses de phosphate de fludarabine, les concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A ont été de 20 à 30 % des concentrations correspondantes à la fin d'une perfusion i.v. et ont été atteintes en 1 à 2 heures. La disponibilité systémique moyenne de la 2F-ara-A a été de 50 à 65 % après une dose unique et des doses multiples, et a été semblable après l'ingestion d'une solution ou d'un comprimé à libération immédiate. La prise de doses de 2F-ara-AMP par voie orale en même temps que des aliments a produit une légère augmentation (< 10 %) de la disponibilité systémique (ASC) et une légère réduction des concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) de 2F-ara-A, et a retardé l'atteinte de la C_{max} ; la demi-vie terminale n'a pas été modifiée.

Le volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{ss}) moyen de la 2F-ara-A au cours d'une étude a été de 96 l/m², ce qui laisse à penser que le degré de liaison tissulaire est important. Une autre étude, au cours de laquelle le Vd_{ss} a été de 44 l/m², laisse aussi à penser que le médicament se lie aux tissus.

Selon une analyse compartimentale des données pharmacocinétiques, le facteur limitant de l'élimination par l'organisme de la 2F ara-A semble être la libération du composé par les tissus auxquels elle est liée. On a montré qu'il y avait une corrélation négative entre la clairance corporelle totale de la 2F ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui laisse à penser que le composé est éliminé par voie rénale.

Populations particulières et états pathologiques

Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique menée auprès de patients atteints ou non d'insuffisance rénale a révélé qu'en présence d'une fonction rénale normale, entre 40 à 60 % de la dose administrée par voie i.v. était éliminée dans l'urine. Des études de bilan massique sur des animaux de laboratoire ayant porté sur le ^3H -2F-ara-AMP ont montré que la totalité des substances radiomarquées étaient récupérées dans l'urine. Un autre métabolite, la 2F ara hypoxanthine, principal métabolite chez le chien, n'a été retrouvé chez l'homme qu'en très petite quantité.

En présence d'une insuffisance rénale, la clairance corporelle totale était réduite, ce qui indique qu'une réduction de la dose est nécessaire. On a montré qu'il y avait une corrélation négative entre la clairance corporelle totale de la 2F ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui laisse à penser que le composé est éliminé par voie rénale. Cette observation a été confirmée par une étude de la pharmacocinétique de la 2F-ara-A après l'administration de 2F-ara-AMP à des patients cancéreux dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient un degré quelconque d'insuffisance rénale. La clairance corporelle totale du principal métabolite, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie d'excrétion rénale est importante pour l'élimination du composé. La clairance rénale a en moyenne représenté 40 % de la clairance corporelle totale. Des études *in vitro* sur des protéines plasmatiques humaines ont montré que la 2F-ara-A n'avait pas de tendance marquée de liaison aux protéines.

Pharmacocinétique chez l'homme

La pharmacocinétique du phosphate de fludarabine administré par voie i.v. a été étudiée chez des patients adultes participant à des essais cliniques de phase I menés dans divers établissements : University of Texas Health Science Center (UT), San Antonio, University of Texas System Cancer Center du M.D. Anderson Cancer Center (MDACC) et Ohio State University (OSU). En outre, la pharmacocinétique du phosphate de fludarabine administré par voie i.p. a été étudiée à l'UT et la pharmacocinétique du phosphate de fludarabine administré par voie i.v. à des enfants atteints de leucémie et porteurs de tumeurs solides a été étudiée au Children's Hospital de Los Angeles, au National Cancer Institute (NCI) et à la clinique Mayo.

D'après les résultats d'études préliminaires non cliniques et d'études de phase I chez l'homme, le phosphate de fludarabine est rapidement converti en 2F-ara-A, soit quelques minutes après la perfusion i.v., puis est phosphorylé à l'intérieur de la cellule par la désoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2F-ara-ATP. Les études de pharmacologie clinique ont donc mis l'accent sur la pharmacocinétique de la 2F-ara-A.

Les pages suivantes présentent trois importantes études sur les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A. Malgré les différences entre ces études quant aux doses et aux schémas posologiques utilisés, plusieurs des résultats ont été les mêmes. Deux études ont été menées sur la perfusion du médicament : la demi-vie terminale moyenne a été de 9,2 heures au cours de l'étude de l'UT et la demi-vie terminale médiane a été d'environ 8 heures au cours de celle du MDACC. Ces valeurs se

comparent favorablement à la demi-vie terminale moyenne de 10,16 heures qu'ont obtenues les investigateurs de l'OSU après l'administration i.v. d'importants bolus. La demi-vie terminale de la 2F-ara-A ne semble pas liée à la dose, les doses utilisées au cours de ces études ayant été de 18 à 260 mg/m².

Les disparités entre les études quant au caractère biphasique ou triphasique de l'élimination semblent être attribuables aux différences pour ce qui est de la période d'échantillonnage et de la durée de l'administration i.v.

De plus, la durée de la période d'échantillonnage influe sur le calcul de la demi-vie terminale ($t_{1/2\gamma}$). Dans la plupart des études de pharmacocinétique, la période d'échantillonnage sanguin est de 24 à 30 heures et le résultat du calcul de la $t_{1/2\gamma}$ est de 8 à 10 heures. Toutefois, si la période d'échantillonnage est portée à 72 heures, ce qui veut dire que davantage de prélèvements sont effectués, le résultat du calcul de la $t_{1/2\gamma}$ peut atteindre 31 heures. Comme la concentration plasmatique maximale de 2F-ara-A est réduite par un facteur de 50 avant cette longue phase d'élimination, les conséquences pour le schéma thérapeutique de la concentration de 2F-ara-A relativement faible toujours présente dans le plasma après 24 heures (< 0,1 pmol/l) demeurent incertaines.

De plus, les investigateurs de l'UT et de l'OSU ont constaté qu'il existait une corrélation positive entre l'aire sous la courbe de concentration-temps et le degré de neutropénie, ce qui corrobore l'assertion selon laquelle la toxicité (dépression médullaire) est liée à la dose

Étude de phase I-II sur l'administration de fludarabine contre les cancers hématologiques (étude T83-1275) menée à l'University of Texas, San Antonio

Méthodes

Les paramètres pharmacocinétiques du principal métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminés chez 7 patients adultes (6 hommes et 1 femme) recevant 1 fois par jour pendant 5 jours 18 ou 25 mg/m² de phosphate de fludarabine par perfusion intraveineuse de 30 minutes.

Les concentrations sanguines et urinaires de 2F-ara-A ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (CLHP).

Les données sur l'évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, obtenues par CLHP, ont été analysées par régression des moindres carrés non linéaires en utilisant une vitesse de perfusion d'ordre zéro avec élimination du premier ordre du compartiment central. On a utilisé un modèle à deux compartiments et un modèle à trois compartiments, et c'est au modèle ouvert à deux compartiments que les données ont le mieux correspondu.

Paramètres pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A ont été de 0,199 à 0,876 µg/ml et ont semblé être liées à la dose et à la vitesse de perfusion. Chez les patients recevant 18 mg/m²/jour, la concentration plasmatique moyenne de 2-fluoro-ara-A a été de 0,39 µg/ml le premier jour et de 0,51 µg/ml le cinquième jour. Chez les patients recevant 25 mg/m²/jour, la concentration plasmatique

moyenne de 2F-ara-A a été de 0,57 µg/ml le premier jour et de 0,54 µg/ml le cinquième jour. Il n'y a pas eu d'accumulation du médicament au cours de la période de traitement de 5 jours.

Error! Reference source not found.4 présente les paramètres pharmacocinétiques issus de cette étude.

Tableau 4 – Paramètres cinétiques de la 2F-ara-A

Patient	SC (m ²)	Dose		Durée de la perfusion (min)		Conc. max. (µg/ml)		Clairance (l/h/m ²)		Volume de distribution (l/m ²)		t _{1/2} (h)	
		mg/m ²	mg	Jour 1	Jour 5	Jour 1	Jour 5	Plasma	Tissus	Vd _{ss}	Vd	α	β
1	1,57	18	27	32	30	0,285	0,285	13,43	28,3	115,4	48,6	0,59	7,0
2 ^a	1,74	18	31	25	30	0,199	0,377	1,51	28,1	1629,9	75,3	1,69	787,5
3	1,62	18	29	38	30	0,693	0,856	4,35	19,8	59,8	16,1	0,37	10,7
4	1,90	25	48	30	30	0,876	0,611 ^b	10,38	23,8	91,9	22,9	0,39	7,8
5	1,94	25	48	35	30	0,509	0,550	8,30	5,1	86,4	46,8	1,99	10,6
6	1,74	25	43	33	30	0,550	-- ^c	5,28	9,9	88,6	37,0	1,26	13,9
7	2,06	25	51	30	30	0,336	0,458 ^b	12,71	33,8	135,2	55,2	0,59	8,44
Moyenne								9,1	20,1	96,2	37,8	0,60 ^d	9,24 ^d
Écart-type								3,8	10,9	26,0	15,4	-	-

a Patient exclu du calcul de la moyenne et de l'écart-type

b Concentrations du jour 5 déterminées à partir des prélèvements du jour 4

c Concentrations non déterminées le jour 5

d Moyenne harmonique de la demi-vie

Le volume de distribution (Vd) moyen dans le compartiment central a été de 37,8 l/m² et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (Vd_{ss}) de 96,2 l/m². La clairance tissulaire moyenne a été de 20,1 l/h/m² et la clairance plasmatique moyenne de 9,1 l/h/m². La baisse des concentrations plasmatiques a été biexponentielle, la moyenne harmonique de la demi-vie initiale (t_{1/2α}) ayant été de 0,6 heure et celle de la demi-vie terminale (t_{1/2β}), de 9,2 heures. Comme l'indique le **Error! Reference source not found.**, environ 24 % du composé mère, le phosphate de fludarabine, a été éliminé dans l'urine sous forme de 2F-ara-A pendant les 5 jours de traitement.

Tableau 5 – Élimination urinaire de la 2F-ara-A

Patient	% de la dose dans l'urine						Clairance de la créatinine (ml/min)
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Moyenne des 5 jours	
1	14	25	31	7	53	26	76
2	72	16	19	14	9	25	73
3	28	29	29	24	7	24	37
4	25	12	20	38	-	24	77
5	20	20	14	20	13	17	59
6	14	23	27	18	35	23	50
7	17	25	35	45	8	26	73
Moyenne	27	21	25	24	21	24	63
Écart-type	21	6	7	13	19	3	15

Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques

Comme le montre le **Error! Reference source not found.**, on a observé une corrélation entre la baisse du nombre absolu de granulocytes et l'aire sous la courbe de concentration-temps (ASC). Le coefficient de corrélation des rangs de Spearman entre le nombre absolu de granulocytes et l'ASC a été de -0,94, ce qui était statistiquement significatif ($p < 0,02$). On a aussi calculé le coefficient de corrélation des rangs de Spearman entre le nombre absolu de granulocytes et la clairance plasmatique totale (CPT). Celui-ci a été de 0,94, ce qui était aussi statistiquement significatif ($p < 0,02$). Le coefficient de corrélation entre la clairance de la créatinine et la CPT a été de 0,828 ($0,05 < p < 0,1$). On n'a pas observé de corrélation entre la CPT et l'un quelconque des paramètres de la fonction hépatique.

Tableau 6 – Comparaison de l'ASC au nadir du nombre absolu de granulocytes et à la clairance de la créatinine

Patient	Dose (mg/m ² par jour pendant 5 jours)	ASC ^a (mg·h/l)	NAG ^b	Clairance de la créatinine (ml/min)
1	18	6,4	3 999	76
7	25	9,73	1 916	73
4	25	12,2	624	77
5	25	14,9	608	59
6	25	23,4	299	50
3	18	20,5	176	37

a Jours 0 à 5

b Nombre absolu de granulocytes

Résumé et conclusions

Chez des sujets recevant par voie intraveineuse des doses de 18 et 25 mg/m²/jour pendant 5 jours, la décroissance des concentrations a été biexponentielle, la demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$) moyenne ayant été de 0,6 heure et la demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) moyenne de 9,2 heures. La clairance plasmatique moyenne a été de 9,1 l/h/m² et la clairance tissulaire moyenne, de 20,1 l/h/m². Le Vd_{ss} moyen a été de 96,2 l/m², soit environ le double du poids corporel, ce qui laisse à penser que le médicament se lie aux tissus. De plus, il y a eu une corrélation négative significative entre l'ASC et le nombre absolu de granulocytes ($r = -0,94$; $p < 0,02$), ce qui laisse croire que la dépression médullaire est liée à la dose.

Étude de phase I-II sur l'administration de fludarabine contre les cancers hématologiques (étude T83-1275) menée au M.D. Anderson Cancer Center

Méthodes

Les paramètres pharmacocinétiques d'un métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminés chez 19 patients adultes (12 hommes et 7 femmes) recevant une perfusion intraveineuse de 30 minutes du médicament 1 fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Dix des patients présentaient un lymphome et 9 une leucémie. Au cours de cette étude, 5 patients ont reçu des doses de 20 mg/m²/jour, 5 patients ont reçu 25 mg/m²/jour, 1 patient a reçu 30 mg/m²/jour, 4 patients ont reçu 50 mg/m²/jour, 2 patients ont reçu 100 mg/m²/jour et 2 patients ont reçu 125 mg/m²/jour. Le profil

pharmacocinétique a en général été déterminé après la première dose de phosphate de fludarabine. Les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A et les concentrations intracellulaires de 2F-ara-ATP ont été déterminées par CLHP. Les concentrations intracellulaires ont été déterminées pour les cellules mononucléaires provenant d'échantillons de sang et de moelle osseuse. L'incorporation du 2F-ara-ATP dans les acides nucléiques a été mesurée par CLHP et scintillation liquide.

Paramètres pharmacocinétiques

Le phosphate de fludarabine a été indécélable dans le premier échantillon de plasma prélevé. Chez les patients recevant 20 ou 25 mg/m²/jour, des concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A (1,4 et 2,2 µM) n'ont pu être décelées que chez 2 patients et la 2F-ara-A était totalement indécélable 3 heures après la fin de la perfusion de phosphate de fludarabine.

Aux doses de phosphate de fludarabine de 50 à 125 mg/m²/jour, l'élimination de la 2F-ara-A a été biphasique et indépendante de la dose, la demi-vie initiale (t_{½α}) médiane ayant été de 1,41 heure et la demi-vie terminale (t_{½β}) médiane, d'environ 8 heures. Le **Error! Reference source not found.7** présente les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques chez des patients présentant une récurrence de leucémie (n = 8 ; patients n^{os} 5 à 12).

Tableau 7 – Caractéristiques pharmacologiques de la 2F-141-A dans le plasma de patients présentant une récurrence de leucémie

Patient		Dose de phosphate de fludarabine (mg/m ²)	Paramètres relatifs à la 2F-ara-A		
			t _{½α} ^a (h)	t _{½β} ^b (h)	ASC ^c (µM·h)
5		50	3,30 ^d	23,90	14
6		50	0,49	> 24,00	28
7		50	1,42	7,77	10
8		50	1,25	7,76	16
	Médiane	50	1,34	7,76^e	15
9		100	1,40	8,90	15
10		100	1,87	6,88	37
11		125	0,93 ^d	13,00	94
12		125	2,20	6,22	37
	Médiane	112,5	1,64	7,89	37

a Demi-vie d'élimination initiale

b Demi-vie d'élimination terminale

c Période de calcul de l'aire sous la courbe de concentration-temps : 24 heures

d Comme le premier échantillon a été prélevé après deux heures, cette valeur a été obtenue par extrapolation de la ligne à 30 minutes

e La valeur médiane exclut les patients 5 et 6, chez qui les taux de créatinine élevés pourraient témoigner d'une altération de la fonction rénale, et donc allonger la t_{½β}

Les paramètres pharmacocinétiques du 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes ont beaucoup varié, mais la comparaison des concentrations maximales médianes de 2F-ara-ATP d'après les valeurs de l'ASC pendant 24 heures à chacune des doses (20 ou 25 mg/m², 50 mg/m² et 100 ou 125 mg/m²) a clairement fait ressortir qu'elles étaient liées à la dose (**Error! Reference source not found.**). L'élimination cellulaire n'était pas liée à la dose, la demi-vie ayant été d'environ 15 heures à

toutes les doses. Une étroite corrélation a été observée entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques provenant du sang périphérique et celles provenant de la moelle osseuse ($r = 0,84$; $p = 0,01$), ce qui laisse à penser que rien n'empêchait le passage du médicament dans la moelle osseuse. Les concentrations les plus élevées de 2F-ara-ATP ont été observées chez les patients dont la moelle osseuse était atteinte. De plus, un rapport inverse a été observé entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes de 12 à 14 heures après la perfusion de phosphate de fludarabine et la capacité des cellules à synthétiser l'ADN avant le traitement. L'inhibition de la synthèse de l'ADN est demeurée maximale (> 80 %) jusqu'à ce que les concentrations cellulaires de 2F-ara-ATP tombent sous le seuil de 90 μM .

Tableau 8 – Caractéristiques pharmacologiques du 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes

Patient	Diagnostic	Dose de phosphate de fludarabine (mg/m^2)	Paramètres relatifs au 2F-ara-ATP		
			Maximum (μM)	$t_{1/2}^a$ (h)	ASC ^b ($\mu\text{M}\cdot\text{h}$)
1	LLC ^c	20	42	13,3	600
2	LDBD ^d	20	51	16,8	840
3	LDGC ^e	25	15	13,7	220
4	LNCM ^f	25	24	> 24,0	480
	Médiane	22,5	33	15,3	540
5	LMA ^g	50	58	10,7	780
6	LAM ^h	50	47	> 24,0	700
7	LAM	50	147	14,1	2 060
8	LAL ⁱ	50	105	12,8	1 340
	Médiane	50	82	13,5	1 060
9	LAM	100	112	> 24,0	2 560
10	LMC-CB ^j	100	1	6,0	10
11	LAL	125	747	5,2	3 470
12	LAL	125	226	> 24,0	6 050
	Médiane	112,5	169	15,0	3 015

a Demi-vie d'élimination

b Période de calcul de l'aire sous la courbe de concentration-temps : 24 heures

c Leucémie lymphoïde chronique

d Lymphome diffus bien différencié

e Lymphome diffus à grandes cellules

f Lymphome nodulaire à cellules mixtes

g Leucémie myéomonocytaire aiguë

h Leucémie aiguë myéloblastique

i Leucémie aiguë lymphoblastique

j Leucémie myéloïde chronique en crise blastique

Résumé et conclusions

Chez des sujets recevant des doses de 20 à 125 $\text{mg}/\text{m}^2/\text{jour}$ par voie intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques a été biexponentielle, la demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$) médiane de la 2F-ara-A ayant été de 1,41 heure et sa demi terminale ($t_{1/2\beta}$) médiane d'environ 8 heures. La demi-vie intracellulaire médiane du 2F-ara-ATP a été d'environ 15 heures. Les demi-vies terminales de la 2F-ara-A et du 2F-ara-ATP ont été indépendantes de la dose de phosphate de fludarabine. En outre, une étroite corrélation a été observée entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et dans les cellules médullaires aspirées en même temps. Une relation inverse a été observée entre la capacité des cellules leucémiques à synthétiser l'ADN et les concentrations intracellulaires de 2F-ara-ATP. Enfin, les concentrations de 2F-ara-ATP ont été trois fois plus élevées

dans les cellules médullaires prélevées chez des patients présentant une atteinte médullaire que dans celles provenant de patients sans signe d'atteinte médullaire, ce qui semble indiquer que les cellules tumorales auraient une plus grande capacité d'accumulation et de rétention des analogues nucléosidiques triphosphates que les cellules normales.

Étude de phase I sur la pharmacocinétique de la fludarabine (NSC-312887) (étude W83-328) menée à la Ohio State University

Méthodes

Vingt-six patients ont participé à cette étude, au cours de laquelle le phosphate de fludarabine a été administré par perfusion intraveineuse (IV) rapide de 2 à 5 minutes. Sept patients ont reçu du phosphate de fludarabine à une dose de 260 mg/m², 1 patient a reçu une dose de 160 mg/m², 8 patients ont reçu une dose de 120 mg/m², 4 patients ont reçu une dose de 100 mg/m² et 6 patients ont reçu une dose de 80 mg/m². Les concentrations plasmatiques de phosphate de fludarabine n'ont pas pu être décelées 5 minutes après la fin de la perfusion. Les concentrations plasmatiques du principal métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminées par la CLHP sur une période de 0 à 30 heures après l'administration. Les données sur les concentrations plasmatiques en fonction du temps ont été analysées par le programme informatique de non régression des moindres carrés non linéaires et adaptées à un modèle ouvert à trois compartiments avec élimination du premier ordre du compartiment central (sang), au moyen des équations pour la perfusion intraveineuse rapide.

Paramètres pharmacocinétiques

La moyenne harmonique des demi-vies, le temps de séjour moyen et la clairance corporelle totale de la 2F-ara-A correspondant à chacune des doses figurent au **Error! Reference source not found.** La demi-vie initiale (t_{1/2α} moyenne) du métabolite a été très courte, soit de 5,42 minutes, la demi-vie intermédiaire (t_{1/2β} moyenne) a été de 1,38 heure et la demi-vie terminale (t_{1/2γ} moyenne) a été de 10,16 heures. Chez les 26 patients, la demi-vie terminale était comprise entre 4,92 et 19,7 heures. La moyenne harmonique du temps de séjour (Vd_{ss}/Cl_t) a été de 10,4 heures et la clairance corporelle totale (Cl_t) a été de 26,5 à 120,4 ml/min/m², ayant été en moyenne de 68,98 ml/min/m².

Tableau 9 – 2F-ara-A : moyenne harmonique des demi-vies, temps de séjour moyen et clairance corporelle totale

Dose (mg/m ²)	Nbre de patients	t _{1/2α} (min)	t _{1/2β} (heure)	t _{1/2γ} (heure)	TSM (heure)	Cl _t (mL/min/m ²)
260	7	6,85	1,67	9,86	9,26	72,34
160	1	4,87	1,52	9,03	8,76	66,50
120	8	4,12	1,20	11,77	12,55	58,33
100	4	5,77	1,15	8,26	9,30	85,11
80	6	6,41	1,55	10,44	10,49	68,93
Moyenne de tous les patients	26	5,42	1,38	10,16	10,36	68,98
CV (%)	-	-	-	-	-	33,7

TSM : temps de séjour moyen

CV : coefficient de variation

Tableau 10 – 2F-ara-A : paramètres pharmacocinétiques moyens relatifs au volume

Dose (mg/m ²)	Nbre de patients	V ₁ (l/m ²)	V ₂ (l/m ²)	V ₃ (l/m ²)	Vd _{ss} (l/m ²)	Vd _v (l/m ²)
260	7	7,97	12,83	20,87	41,68	61,95
160	1	6,63	10,15	18,17	34,96	52,00
120	8	6,28	10,79	26,54	43,61	60,45
100	4	7,73	14,14	27,69	49,55	64,99
80	6	7,73	11,98	26,27	45,97	65,11
Moyenne de tous les patients	26	7,30	12,11	24,81	44,22	62,30
CV (%)		31,9	25,1	40,7	25,7	28,0

Le **Error! Reference source not found.** présente pour chacune des doses les paramètres moyens relatifs au volume. Le volume de distribution du compartiment central a été d'environ 20 % du poids corporel (V₁ = 7,30 l/m²). Selon le volume de distribution à l'état d'équilibre, il y avait une liaison significative du médicament aux composantes tissulaires (Vd_{ss} = 44,22 l/m²). La plus petite des constantes de vitesse microscopique était k₃₁, ce qui indique que la libération du médicament par le compartiment tissulaire profond est le facteur déterminant de l'élimination de la 2F-ara-A de l'organisme. Le **Error! Reference source not found.**1 donne les constantes de vitesse microscopique pour les 9 premiers patients étudiés.

Tableau 21 – Constantes de vitesse microscopique de la 2F-ara-A (n = 9)

Patient	Dose (mg/m ²)	k ₁₂ (min ⁻¹)	k ₂₁ (min ⁻¹)	k ₁₃ (min ⁻¹)	k ₃₁ (min ⁻¹)	k ₁₀ (min ⁻¹)
W.Y.	260	0,0402	0,0341	0,00650	0,00333	0,00786
R.E.	260	0,0940	0,0418	0,00375	0,00176	0,01644
H.W.	260	0,0470	0,0360	0,00588	0,00268	0,00632
E.P.	260	0,0556	0,0379	0,01102	0,00299	0,00733
N.R.	120	0,0421	0,0314	0,00708	0,00204	0,00828
M.M.	80	0,0786	0,0301	0,00909	0,00327	0,01580
J.B.	80	0,0621	0,0401	0,00917	0,00289	0,01296
R.D.	80	0,0867	0,0414	0,01239	0,00323	0,00692
E.K.	80	0,0107	0,0213	0,00240	0,00160	0,00340
Moyenne		0,0574	0,0349	0,00748	0,00264	0,00948
CV (%)		45,6	18,9	43,7	25,4	47,6

Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques

Une fois les études pharmacocinétiques terminées, on a effectué une analyse multivariable de la corrélation entre tous les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques suivants : bilirubine, créatinine sérique, clairance de la créatinine, azote uréique du sang, aspartate-aminotransférase (ASAT), alanine-aminotransférase (ALAT), lactico-déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline, hémoglobine (Hb), hématocrite (Ht), nombre de leucocytes au départ, nombre de plaquettes

au départ, nadir du nombre de leucocytes, nadir du nombre de plaquettes, degré de toxicité leucocytaire, degré de toxicité plaquettaire, intensité des nausées et des vomissements, âge et sexe. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été confirmés par les corrélations de Spearman. Malgré le petit nombre de patients, on a observé une bonne corrélation entre la clairance corporelle totale, d'une part, et la clairance de la créatinine et la créatinine sérique, d'autre part, ce qui démontre l'importance de la voie d'excrétion rénale pour l'élimination du médicament de l'organisme. Il y a aussi eu une corrélation entre d'une part les paramètres relatifs au volume, surtout le $V_{d_{ss}}$ et le $V_{d_{\gamma}}$, et d'autre part la clairance de la créatinine et la créatinine sérique ($p \leq 0,011$). Il y a eu une corrélation positive entre la Cl_t , d'une part, et le taux d'hémoglobine et l'hématocrite, d'autre part ($p \leq 0,035$), ce qui pourrait être attribuable au métabolisme de la 2F-ara-A dans les globules rouges. Enfin, il a semblé y avoir une corrélation entre le $V_{d_{\gamma}}$ et la toxicité leucocytaire ($p = 0,025$), de même qu'entre la valeur γ et l'hématocrite ($p = 0,035$). Le **Error! Reference source not found.2** et le **Error! Reference source not found.3** donnent les coefficients de corrélation et les valeurs P pour les corrélations ci-dessus.

Tableau 32 – Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A et la clairance de la créatinine et la créatinine sérique

	Paramètre pharmacocinétique	Coefficient de corrélation (r) ^a	Valeur p	n
Clairance de la créatinine	Cl_t	0,71	0,002	16
	V_3	0,62	0,011	16
	$V_{d_{ss}}$	0,72	0,002	16
	$V_{d_{\gamma}}$	0,77	< 0,001	16
Créatinine sérique	Cl_t	-0,48	0,013	26
	V_1	-0,44	0,025	26
	$V_{d_{ss}}$	-0,49	0,011	26
	$V_{d_{\gamma}}$	-0,67	< 0,001	26

a Les coefficients de corrélation de Pearson ont été confirmés par les corrélations de Spearman.

Tableau 43 – Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A et d'autres paramètres cliniques

Paramètre Pharmacocinétique	Paramètre Clinique	Coefficient de corrélation (r) ^a	Valeur p	n
Cl_t	Azote uréique du sang	-0,48	0,012	26
Cl_t	Hémoglobine	0,42	0,035	26
Cl_t	Hématocrite	0,46	0,017	26
$V_{d_{\gamma}}$	Azote uréique du sang	-0,39	0,050	26
$V_{d_{\gamma}}$	Toxicité leucocytaire	-0,46	0,025	24
valeur γ	Hématocrite	0,41	0,035	26

a Les coefficients de corrélation de Pearson ont été confirmés par les corrélations de Spearman.

Le classement par ordre d'importance des aires sous la courbe de concentration plasmatique-temps (ASC) pour les 9 premiers patients recrutés dans l'étude a mis en évidence une bonne correspondance avec la sévérité de la neutropénie chez ces patients (**Error! Reference source not found.4**), ce qui montre que la capacité du composé à inhiber l'hématopoïèse semble être liée à la dose.

Tableau 54 – Aires sous la courbe de concentration plasmatique-temps et degré de neutropénie

Patient	Dose (mg/m ²)	ASCX (µM min x 10 ⁻³)	Degré de neutropénie
H.W.	260	13,29	3
E.P.	260	13,19	3
R.E.	260	8,16	2
W.Y.	260	7,41	3
N.R.	120	5,58	0
R.D.	80	5,08	0
E.K.	80	4,57	1
M.M.	80	2,65	2
J.B.	80	2,54	0

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conserver les comprimés FLUDARA entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler. Garder les comprimés hors de la portée et de la vue des enfants. Ne sortir les comprimés de leur emballage protecteur qu'au moment de les prendre.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

FLUDARA (phosphate de fludarabine) ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes. Les modalités de manipulation et d'élimination doivent être convenables et tenir compte des lignes directrices sur les médicaments cytotoxiques. Tout produit répandu accidentellement et tout déchet doivent être éliminés par incinération.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

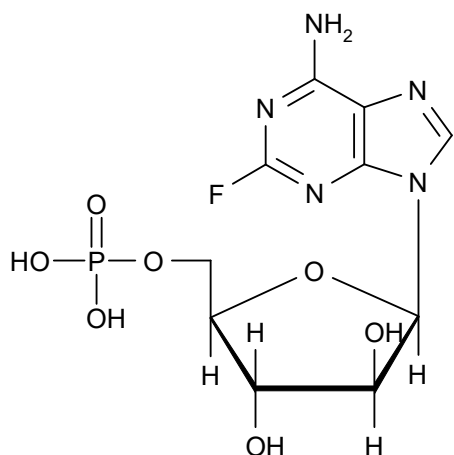
Substance pharmaceutique

Nom propre : phosphate de fludarabine

Nom chimique : 2-fluoro-9-(5-O-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purine-6-amine

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₁₀H₁₃FN₅O₇P et 365,2

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Le phosphate de fludarabine est une poudre blanche. Ses valeurs de pKa sont de $3,2 \pm 0,1$ et $5,8 \pm 0,1$ et il fond et se décompose entre 195 et 202 °C.

Caractéristiques du produit :

pH : 2,0 (9 mg/ml dans de l'eau)

Coefficient de partage

(n-octanol/eau) :

(méthode par agitation en flacon) :

log P_{OW} = -2,1 (pH 2)

log P_{OW} = < -3,0 (pH 5)

log P_{OW} = < -3,0 (pH 7)

log P_{OW} = < -3,0 (pH 9)

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Tableau 15 - Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques dans le traitement de deuxième intention chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'ont pas répondu aux autres traitements classiques.

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (Tranche)	Sexe :
1 (MDACC)	étude ouverte à un seul groupe	22 à 40 mg/m ² par jour pendant 5 jours tous les 28 jours	48 patients	S.O.	S.O.
2 (SWOG)	étude ouverte à un seul groupe	15 à 25 mg/m ² par jour pendant 5 jours tous les 28 jours	31 patients	S.O.	S.O.

Deux études ouvertes à une seule branche sur le phosphate de fludarabine ont été menées auprès de patients atteints de LLC ayant résisté à au moins un traitement standard comportant un alkylant. Au cours d'une de ces études, menée au M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), 48 patients ont reçu une dose quotidienne de 22 à 40 mg/m² pendant cinq jours tous les 28 jours. Au cours de l'autre étude, menée par le Southwest Oncology Group (SWOG), 31 patients ont reçu une dose de 15 à 25 mg/m² pendant cinq jours tous les 28 jours.

Deux études ouvertes sur le phosphate de fludarabine ont été menées auprès de patients atteints de LLC ayant résisté à au moins un traitement standard comportant un alkylant. Le taux global de réponse objective a été de 32 % au cours d'une étude et de 48 % au cours de l'autre, le délai médian de réponse au traitement ayant été de 21 et 7 semaines, respectivement.

14.2 Résultats de l'étude

Tableau 16 - Résultats de l'étude pour les essais cliniques dans le traitement de deuxième intention chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) qui n'ont pas répondu aux autres traitements classiques.

Étude	MDACC	SWOG
Paramètre(s) primaire(s)	Résultats	
Taux de réponse objective globale	48 %	32 %
Taux de réponse complète	13 %	13 %

Taux de réponse partielle	35 %	19 %
Durée médiane de la réponse	7 semaines (1 à 68 semaines)	21 semaines (1 à 53 semaines)
Durée médiane du contrôle de la maladie	91 semaines	65 semaines
Survie médiane chez tous les patients atteints de LLC réfractaire traités par phosphate de fludarabine	43 semaines	52 semaines
La normalisation de la numération lymphocytaire, une des mesures de la régression de la maladie, est survenue dans un délai médian de 2 semaines (tant chez les patients ayant présenté une réponse complète et que chez ceux ayant présenté une réponse partielle) et de 22 semaines (patients n'ayant pas répondu au traitement).		
Amélioration selon la classification de Rai	58 % (jusqu'au stade II ou plus chez 7 des 12 patients répondeurs au MDACC)	71 % 5 des 7 patients répondeurs à SWOG qui étaient de stade III ou IV au départ
Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	S.O.	
Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif	S.O.	

Le taux global de réponse objective au cours de études MDACC et SWOG a été respectivement de 48 et 32 %. Le taux de réponse complète a été de 13 % au cours des deux études et le taux de réponse partielle de 35 % au cours de l'étude du MDACC et de 19 % au cours de celle du SWOG. Les taux de réponse ont été déterminés au moyen des critères de réponse normalisés élaborés par le National Cancer Institute CLL Working Group et obtenus chez des patients qui avaient antérieurement reçu de nombreux traitements. Les taux de réponse significatifs produits par le phosphate de fludarabine en présence de LLC réfractaire semblent indiquer que la résistance croisée avec les médicaments couramment employés contre la LLC est minime.

Le délai de réponse médian a respectivement été de 7 (écart de 1 à 68 semaines) et 21 semaines (écart de 1 à 53 semaines) au cours des études du MDACC et du SWOG, et la durée médiane de la maîtrise de la maladie a été de 91 et 65 semaines, respectivement. La survie médiane de tous les patients atteints de LLC réfractaire traités par le phosphate de fludarabine a été de 43 semaines au cours de l'étude du MDACC et de 52 semaines au cours de l'étude du SWOG. La normalisation de la numération lymphocytaire, une des mesures de la régression de la maladie, est survenue dans un délai médian de 2 semaines (tant chez les patients ayant présenté une réponse complète et que chez ceux ayant présenté une réponse partielle) et de 22 semaines (patients n'ayant pas répondu au traitement).

Chez 7 des 12 patients (58 %) de l'étude du MDACC et 5 des 7 patients (71 %) de l'étude du SWOG ayant répondu au traitement, la maladie, qui était au stade III ou IV de la classification de Rai au départ, avait régressé, en étant au stade II ou à un stade inférieur après le traitement. Selon les résultats réunis des deux études, le taux d'hémoglobine moyen était passé de 9,0 g/dl avant le traitement à 11,8 g/dl au moment de la réponse dans un sous-groupe de patients anémiques. De la même façon, le nombre moyen de plaquettes était passé de 63 500 à 103 300/mm³ au moment de la réponse dans un sous-groupe de patients qui présentaient une thrombocytopénie au départ

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les pages suivantes présentent les données issues des études de toxicité aiguë (Tableau 6 et Tableau 7) et de toxicité chronique (Tableau 8), ainsi que des études sur le pouvoir mutagène (Tableau 9) et la reproduction (Tableau 10).

Les résultats des études sur l'embryotoxicité de l'administration intraveineuse de phosphate de fludarabine à des rates et des lapines indiquent que le médicament peut tuer les embryons et avoir des effets tératogènes se manifestant par des malformations du squelette, une réduction du poids fœtal et des pertes post-implantation.

En raison de la faible marge de sécurité entre les doses tératogènes chez l'animal et la dose thérapeutique chez l'homme, et de l'analogie avec d'autres antimétabolites dont on suppose qu'ils entravent le processus de différenciation, l'utilisation de FLUDARA à des fins thérapeutiques est associée à des risques pertinents d'effets tératogènes chez l'homme (voir la rubrique 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Tableau 6 – Études de toxicité aiguë chez la souris

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Létalité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.2	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,3 à 23,6 g	180 (90 mâles, 90 femelles)	0 800 967 1 170 1 414 1 710 2 068 2 500 Pas de traitement	Réduction de l'activité motrice (réversible chez les survivants), spasmes toniques et décès liés à la dose. Doses létales (mg/kg) approximatives : DL ₁₀ DL ₅₀ DL ₉₀ M 979,2 1 404,2 2 013,6 F 780,2 1 235,6 1 956,9 M et F 874,4 1 321,1 1 995,9
Létalité de cinq doses quotidiennes Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.3	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 17,1 à 23,8 g	270 (135 mâles, 135 femelles)	0 325 412 523 664 843 1 070 1 358 Pas de traitement	Réduction de l'activité motrice (réversible chez les survivants) et décès liés à la dose. Doses létales (mg/kg/jour) approximatives : DL ₁₀ DL ₅₀ DL ₉₀ M 404,6 593,3 870,0 F 355,4 496,8 694,5 M et F 372,5 542,7 790,7
Toxicité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.7	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,6 à 23,2 g	100 (50 mâles, 50 femelles)	Mâles : 0 490 ^a 979 ^b 1 404 ^c Pas de traitement Femelles : 0 390 ^a 780 ^b 1 236 ^c Pas de traitement	Effets liés à la dose sur les systèmes nerveux et hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL ₅₀ : létale pour les mâles et les femelles (effets plus aigus chez les femelles). DL ₁₀ : légèrement toxique pour l'appareil rénal et le système hématopoïétique, avec baisse du poids relatif des testicules. ½ de la DL ₁₀ : réduction de l'activité motrice chez quelques souris, réduction du poids relatif moyen des testicules.

Tableau 6 – Études de toxicité aiguë chez la souris

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Toxicité de cinq doses quotidiennes</p> <p>Injection intraveineuse</p> <p>Étude n° SIB 6101.4</p>	<p>Souris (CD2F₁)</p> <p>Âge : 6 à 8 semaines</p> <p>Poids : 17,3 à 22,2 g</p>	<p>100 (50 mâles, 50 femelles)</p>	<p>Mâles :</p> <p>0</p> <p>203^a</p> <p>405^b</p> <p>593^c</p> <p>Pas de traitement</p> <p>Femelles :</p> <p>0</p> <p>178^a</p> <p>355^b</p> <p>497^c</p> <p>Pas de traitement</p>	<p>Effets liés à la dose sur le système hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL₅₀ : létale pour les mâles et les femelles. DL₁₀ : toxicité tardive pour les testicules (réduction du poids relatif moyen des testicules). ½ de la DL₁₀ : peut être considérée sûre chez la souris.</p>

a ½ de la DL¹⁰

b DL₁₀

c DL₅₀

Tableau 7 – Études de toxicité aiguë chez le rat et le chien

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° TBT03-008	Rat (Sprague- Dawley) Âge : 8 à 11 semaines Poids : 200 à 269 g	24 (15 mâles, 9 femelles)	800 1 400 2 000	Les signes de toxicité liés à la dose ont été hypoactivité, poils rugueux, strabisme, hypothermie, lésions macroscopiques des ganglions lymphatiques, du thymus, du cœur, des poumons et de l'estomac et décès. La DL ₅₀ approximative a été de 910 mg/kg chez les mâles et de 1 050 mg/kg chez les femelles.
Toxicité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.5	Chien (beagle) Âge : 8 à 10 mois Poids : 7,0 à 11,6 kg	20 (10 mâles, 10 femelles)	13,1 ^a 131,2 ^b 262,4 ^c 393,6 ^d 524,8 ^e	Les signes de toxicité liés à la dose ont notamment été des changements de l'état clinique et des effets indésirables sur le système hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et hépatique. De plus, chez les mâles, la dose de 4 fois la MELD ₁₀ a été toxique pour le pancréas et l'appareil reproducteur et les animaux, devenus moribonds, ont été sacrifiés. La dose de 1/10 de la MELD ₁₀ et la MELD ₁₀ ont été considérées sûres, les effets observés ayant été minimes et facilement réversibles.
Toxicité de cinq doses quotidiennes Injection intraveineuse Études n° SIB 6101.6 et 6101.6c	Chien (beagle) Âge : 8 à 09 mois Poids : 6,5 à 11,7 kg	24 (12 mâles, 12 femelles)	0 5,59 ^a 55,85 ^b 111,76 ^c 167,7 ^d 223,52 ^e	Les signes de toxicité liés à la dose ont notamment été des changements de l'état clinique et des effets indésirables sur le système hématopoïétique et les appareils rénal, digestif et hépatique entraînant le sacrifice des animaux moribonds ou le décès, après 8 jours ou avant, de tous les animaux recevant 4 fois la MELD ₁₀ et d'une femelle recevant 3 fois la MELD ₁₀ . La dose de 1/10 de la MELD ₁₀ et la MELD ₁₀ ont été considérées sûres, les effets observés ayant été minimes et facilement réversibles.

MELD = Mouse Equivalent Lethal Dose

- a 1/10 de la MELD₁₀
- b MELD₁₀
- c 2 fois la MELD₁₀
- d 3 fois la MELD₁₀
- e 4 fois la MELD₁₀

Tableau 8 – Études de toxicité subchronique – Administration intraveineuse pendant 13 semaines chez le rat et le chien

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	N ^{bre} d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Toxicité subchronique subchronique (13 semaines)</p> <p>Intraveineuse</p> <p>Étude n° TBT03-003</p>	<p>Rat (Sprague- Dawley)</p> <p>Âge : 8 à 14 semaines</p> <p>Poids : 215 à 312 g</p>	<p>160 (80 mâles, 80 femelles)</p>	<p>0, 1, 10, 50</p>	<p>Dans les quatre groupes, 9 animaux sont morts pendant les 13 semaines. Aucun des décès n'était attribuable au produit étudié. À la dose de 50 mg/kg/jour, la toxicité s'est traduite par une activité physique accrue pendant l'administration, une augmentation de l'incidence de l'horripilation, des effets sur le poids vif, la consommation de nourriture et d'eau, et les paramètres biochimiques, ainsi que par une diminution des paramètres érythrocytaires. Les changements du poids des organes comprenaient une diminution du poids absolu des testicules et, chez les animaux des deux sexes, une augmentation (par rapport au poids vif) du poids des glandes surrénales, des reins, du foie et de la rate. Une corrélation a été observée entre les lésions macroscopiques et les anomalies histologiques dans la plupart de ces organes. Le phosphate de fludarabine administré par voie i.v. à des rats pendant 91 jours consécutifs à raison de 1 et 10 mg/kg/jour a été bien toléré.</p>

<p>Toxicité subchronique (13 semaines)</p> <p>Intraveineuse</p> <p>Étude n° TBT03-002</p>	<p>Chien (beagle)</p> <p>Âge : 12 à 16 mois</p> <p>Poids : 7,1 à 17,9 kg</p>	<p>16 (8 mâles, 8 femelles)</p>	<p>0, 1, 10, 50</p>	<p>Un des chiens mâles recevant 50 mg/kg/jour est mort le 42^e jour. Les signes de toxicité observés dans le groupe recevant 50 mg/kg/jour comprenaient perte de poids, réduction de certains paramètres leucocytaires et érythrocytaires, réduction possible du poids des testicules, déplétion lymphoïde du thymus et inflammation chronique de l'estomac. Chez le mâle mort pendant l'étude, il y avait aussi une hémorragie dans de nombreux tissus. Le seul changement lié au produit étudié dans le groupe recevant 10 mg/kg/jour a été une légère déplétion lymphoïde du thymus chez un mâle, bien qu'il puisse y avoir eu une légère réduction du poids des testicules. La dose sans effet toxique a été de 10 mg/kg/jour chez les chiennes et de 1 mg/kg/jour chez les chiens.</p>
---	--	---------------------------------	---------------------	---

Tableau 9 – Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test de mutagenèse de Ames</p> <p>Étude n° TBT03-009</p>	<p><i>Salmonella typhimurium</i></p> <p>Souches TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537</p>	<p>Tests avec et sans activation : 0,0015, 0,005, 0,015, 0,05, 0,15, et 0,5 mg/plaque</p>	<p><u>Test sans activation</u> Le phosphate de fludarabine, à des concentrations de 0,0015 à 0,15 mg/plaque, n'a pas augmenté le nombre moyen de révertants par plaque par rapport à la valeur témoin négative pour chacune des quatre souches bactériennes. La plus forte concentration évaluée, soit 0,5 mg/plaque, a été toxique pour toutes les souches bactériennes.</p> <p><u>Test avec activation</u> À des concentrations de 0,0015 à 0,15 mg/plaque, il n'y a pas eu d'augmentation du nombre moyen de révertants par plaque par rapport à la valeur témoin pour les quatre souches bactériennes. À la concentration de 0,5 mg/plaque, le phosphate de fludarabine a été toxique pour une des souches bactériennes (TA 1537).</p> <p>Le phosphate de fludarabine n'a pas été mutagène pour les souches de <i>S. typhimurium</i> évaluées, tant au cours des tests avec activation que des tests sans activation.</p>

Tableau 9 – Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test des échanges de chromatides-sœurs</p> <p>Étude n° TBT03-010</p>	<p>Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)</p>	<p><u>Test sans activation</u> : 10, 15, 30, 50, 100, 150, 300 et 500 µg/ml</p> <p><u>Test avec activation</u> : 50, 125, 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 2 500 µg/ml</p>	<p><u>Test sans activation</u> Une augmentation significative des échanges de chromatides-sœurs (ECS) a été observée dans les cellules exposées à une concentration de phosphate de fludarabine de 50 µg/ml. Comme les concentrations supérieures étaient toxiques pour les cellules, elles n'ont pu être analysées. Les concentrations de 15 et 30 µg/ml n'ont pas causé d'augmentation significative des ECS.</p> <p><u>Test avec activation</u> Les concentrations de 500 et 1 000 µg/ml ont causé une augmentation significative des ECS par cellule. Les concentrations de 125 et 250 µg/ml n'ont pas causé d'augmentation des ECS par cellule. Les concentrations supérieures à 1 000 µg/ml ont été toxiques pour les cellules et n'ont donc pas pu être analysées.</p> <p>Le phosphate de fludarabine a causé des augmentations significatives des ECS, tant au cours des tests avec activation que des tests sans activation.</p>
<p>Test CHO/HGPRT</p> <p>Test de mutagenèse sur cellules de mammifères</p> <p>Étude n° TBT03-012</p>	<p>Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)</p>	<p><u>Test sans activation</u> : 0,3, 1, 3, 10, 30, 100, 300 et 500 µg/ml</p> <p><u>Test avec activation</u> : 3, 10, 30, 100, 300, 1 000, 1 500, 2 000 et 2 500 µg/ml</p>	<p><u>Test sans activation</u> À des concentrations de 1 à 300 µg/ml, le phosphate de fludarabine n'a pas été mutagène, les fréquences moyennes des mutations n'ayant pas été significativement différentes des valeurs témoins négatives (obtenues avec le solvant). La concentration de 500 µg/ml a produit une toxicité cellulaire significative et n'a pu être analysée.</p> <p><u>Test avec activation</u> À des concentrations de phosphate de fludarabine de 3 à 1 000 µg/ml, les fréquences moyennes des mutations n'ont pas été significativement différentes de la valeur témoin correspondant au solvant. L'analyse n'a pas porté sur les concentrations supérieures, car elles étaient toxiques pour les cellules.</p> <p>Selon le test CHO/HGPRT avec ou sans activation, le phosphate de fludarabine n'est pas mutagène.</p>

Tableau 9 – Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test d'aberrations chromosomiques</p> <p>Étude n° TBT03-011</p>	<p>Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)</p>	<p><u>Test sans activation</u> : 2,6, 4,5, 9, 13, 26, 45, 90, 130 et 260 µg/ml</p> <p><u>Test avec activation</u> : 30, 50, 100, 150, 300, 500, 1 000, 1 500 et 2 000 µg/ml</p>	<p><u>Test sans activation</u> Les concentrations de phosphate de fludarabine analysées, soit 9, 26 et 90 µg/ml, n'ont pas accru le pourcentage de cellules aberrantes (excluant et incluant les brèches). Les concentrations de 130 et 260 µg/ml ont été toxiques pour les cellules.</p> <p><u>Test avec activation</u> Une augmentation significative du pourcentage de cellules présentant des aberrations chromosomiques (excluant et incluant les brèches) a été décelée aux concentrations de 1 500 et 2 000 µg/ml. Il n'y a pas eu d'augmentations significatives du nombre de cellules aberrantes aux deux autres concentrations analysées (150 et 500 µg/ml).</p> <p>Le test avec activation a démontré que le phosphate de fludarabine augmentait le nombre d'aberrations chromosomiques, mais pas le test sans activation.</p>
<p>Test du micronoyau chez les souris</p> <p>Étude n° PHRR AD76</p>	<p>Souris, NMRI (SPF)</p>	<p>0, 100, 300 et 1 000 mg/kg de poids vif</p> <p>Cyclophosphamide (30 mg/kg) comme témoin positif</p>	<p>Le lendemain de l'administration de la dose toxique de 1 000 mg/kg, 3 des 20 souris présentaient une apathie modérée et le surlendemain, 2 des 20 souris sont mortes.</p> <p>Dans le groupe recevant la dose de 1 000 mg/kg, une augmentation significative du nombre d'érythrocytes polychromatiques (EPC) et d'érythrocytes normochromatiques (ENC) micronucléés a été observée au moment des deux prélèvements. De plus, dans le groupe recevant la dose intermédiaire, il y avait une augmentation significative du nombre d'EPC micronucléés 24 heures après l'administration. En outre, une dépression médullaire a été observée dans tous les groupes traités 24 heures après l'administration et dans les groupes recevant la forte dose et la dose intermédiaire 48 heures après l'administration.</p> <p>Le témoin positif a produit l'augmentation attendue du nombre de cellules micronucléées. Une réduction significative du rapport EPC/ENC a aussi été observée.</p>

Tableau 9 – Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
Test de létalité dominante	Souris, NMRI, BR (SPF)	0, 100, 300 et 800 mg/kg de poids vif	Seule la plus forte dose évaluée (800 mg/kg) a été nettement toxique après une seule administration, le taux de mortalité avec cette dose ayant été d'environ 40 %.
Étude n° PHRR AV36		Cyclophosphamide (120 mg/kg) comme témoin positif	<p>Le phosphate de fludarabine n'a pas produit de mutations des cellules germinales chez les souris mâles à aucune des étapes de la maturation de ces cellules pendant la spermatogenèse. Aucune des doses évaluées n'a produit de réponse pertinente sur le plan biologique pour aucun des paramètres évalués (nombre total d'implantations et d'implantations entraînant la mort par femelle gravide, perte avant l'implantation et index de fécondité) à aucun des intervalles d'accouplement.</p> <p>Le témoin positif a produit la réponse mutagène prévue, ce qui démontre la sensibilité du test.</p>

Tableau 10 – Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	N ^{bre} d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Étude de détermination développementale</p> <p>Injection intraveineuse (jours 6 à 15 de la gestation)</p> <p>Étude n° TBT03-004</p>	<p>Rat (Sprague- Dawley)</p> <p>Âge : 12 semaines</p> <p>Poids : 227 à 266 g</p>	30 femelles	<p>0</p> <p>4</p> <p>10</p> <p>40</p> <p>100</p> <p>400</p>	<p>À la dose de 400 mg/kg/jour, la mortalité a été de 100 %; tous les autres animaux ont survécu jusqu'au moment prévu du sacrifice. Dans les groupes recevant 40, 100 et 400 mg/kg/jour, les signes de toxicité ont notamment été léthargie, hypothermie, modifications des excréments, réduction de la prise de poids ou perte de poids, et diminution de la consommation de nourriture. Aux doses de 100 et 40 mg/kg/jour, le taux de pertes post-implantation a été de 100 et 30 %, respectivement. Il y a eu des malformations, dont une omphalocèle et diverses anomalies des membres et de la queue, chez 10 fœtus de 2 portées dans le groupe recevant la dose de 40 mg/kg/jour. Aux doses de 4 et 10 mg/kg/jour, on n'a pas observé de signes de toxicité maternelle ou développementale. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été de 10 mg/kg/jour.</p>
<p>Étude de toxicité développementale</p> <p>Injection intraveineuse (jours 6 à 15 de la gestation)</p> <p>Étude n° TBT03-006</p>	<p>Rat (Sprague- Dawley)</p> <p>Âge : 12 mois</p> <p>Poids : 208 à 299 g</p>	100 femelles	<p>0</p> <p>1</p> <p>10</p> <p>30</p>	<p>Pendant l'étude, il n'y a pas eu de décès liés au traitement ni de signes cliniques de toxicité. La prise de poids moyenne des mères a été légèrement moindre au début de la période d'administration et le poids fœtal moyen a été faible dans le groupe recevant la dose de 30 mg/kg/jour. On a jugé que les quelques malformations observées n'étaient pas liées au produit étudié parce qu'il n'y a pas eu de relation dose-réponse. Toutefois, dans les groupes recevant les doses de 10 et 30 mg/kg/jour, il y a eu une augmentation liée à la dose de l'incidence de plusieurs modifications du squelette (anomalies des côtes et des vertèbres), ce qui témoigne de la toxicité fœtale de ces deux doses. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été de 1 mg/kg/jour.</p>

Tableau 10 – Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	N ^{bre} d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Étude de toxicité développementale Injection intraveineuse (jours 6 à 18 de la gestation) Étude n° TBT03-005	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande Âge : 6 mois Poids : 3,0 à 3,9 kg	30 femelles	0 1 5 10 25 50	Aux doses de 50 et 25 mg/kg/jour, la mortalité a été de 100 %. Dans les groupes ayant reçu les doses de 10, 25 et 50 mg/kg/jour, les signes de toxicité ont notamment été ataxie, léthargie, respiration difficile, modifications des excréments, perte de poids par la mère et diminution de la consommation de nourriture. Dans le groupe ayant reçu la dose de 5 mg/kg/jour, il y a aussi eu une légère diminution de la consommation de nourriture au début de la période d'administration. Les pertes post-implantation ont été légèrement plus fréquentes dans le groupe recevant la dose de 10 mg/kg/jour. De plus, 30 des 35 fœtus de ce groupe présentaient des malformations externes, soit surtout crânio-faciales et/ou des membres et des doigts. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été de 1 mg/kg/jour.

Tableau 10 – Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	N ^{bre} d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Étude de toxicité développementale</p> <p>Injection intraveineuse (jours 6 à 18 de la gestation)</p> <p>Étude n° TBT03-007</p>	<p>Lapin blanc de Nouvelle-Zélande</p> <p>Âge : 6 mois</p> <p>Poids : 3,1 à 4,2 kg</p>	<p>80 femelles</p>	<p>0</p> <p>1</p> <p>5</p> <p>8</p>	<p>La survie maternelle n'a pas été réduite et il n'y a eu de signes cliniques de toxicité dans aucun des groupes. Les doses de 5 et 8 mg/kg/jour ont produit une réduction liée à la dose de la prise de poids et de la consommation de nourriture chez la mère. À la dose de 8 mg/kg/jour, les pertes post-implantation ont été plus nombreuses et le poids moyen des fœtus a été faible. Cette dose a en outre été associée à une augmentation de la fréquence des malformations externes et squelettiques, en général de la tête, des membres, des doigts et de la queue. La fréquence de l'hernie diaphragmatique (malformation des tissus mous) a été faible mais liée à la dose (3, 1 et 1 fœtus dans les groupes recevant 8, 5 et 1 mg/kg/jour, respectivement). La fréquence des modifications du squelette a aussi augmenté avec la dose dans les groupes recevant 5 et 8 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé (NOAEL) a été de 1 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle, mais est équivoque pour ce qui est de la toxicité développementale car à cette dose, il y a eu un cas d'hernie diaphragmatique chez 1 fœtus.</p>

Tableau 10 – Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	N ^{bre} d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Toxicité pour la reproduction (étude péri/post-natale)</p> <p>Injection intraveineuse (du jour 15 de la gestation au jour 21 du postpartum)</p>	<p>Rat (Jcl:Sprague-Dawley)</p>	<p>96 femelles</p>	<p>0 1 10 40</p>	<p>Administrées par voie i.v. au cours de la gestation tardive et pendant l'allaitement, des doses de phosphate de fludarabine de 1 et 10 mg/kg/jour ont été bien tolérées, aucun changement notable n'ayant été observé chez les rates ni les petits. Il y a eu des signes de toxicité maternelle (réduction de la prise de poids et de la consommation de nourriture, excréments mous/diarrhée et horripilation) dans le groupe recevant 40 mg/kg/jour. Quatre jours après la mise bas, les petits du groupe recevant la plus forte dose avaient un indice de viabilité et un indice de sevrage moindres, et avaient pris moins de poids. Il y a eu un retard de la maturation du squelette (réduction de l'ossification des phalanges et des vertèbres) chez les petits des rates recevant la plus forte dose sacrifiés 4 jours après la mise bas. Les tests postnataux sur le comportement et l'apprentissage n'ont pas mis en évidence d'effets liés au médicament. Aucun changement pertinent de l'incidence des malformations externes et internes des fœtus de la génération F2 n'a été observé. Au cours de cette étude péri/post-natale sur la toxicité de la reproduction, on a estimé à 10 mg/kg/jour la dose générale sans effet toxique.</p>

Activité antitumorale

Les effets du schéma posologique et de la voie d'administration sur l'activité antitumorale du phosphate de fludarabine ont été examinés au moyen d'un modèle in vivo de leucémie de la souris (cellules leucémiques L1210 implantées). Administré par voie intrapéritonéale (i.p.), le médicament a été actif quel que soit le schéma posologique. L'activité antitumorale était près de trois fois plus importante quand le nombre de traitements médicamenteux augmentait. En outre, l'administration quotidienne de plusieurs doses était plus efficace que l'administration d'une seule forte dose.

L'administration d'une dose unique (900 mg/kg) le premier jour a prolongé la durée de vie de 42 %, tandis que l'administration de 3 doses plus faibles (250 mg/kg) le premier jour (dose totale de 750 mg/kg) a prolongé la durée de vie de 98 %. L'augmentation de l'activité produite par l'administration quotidienne de plusieurs doses a aussi été observée lorsque le traitement était intermittent. L'administration d'une seule dose par jour pendant 3 jours (dose totale de 2010 mg/kg) a prolongé la durée de vie de 122 %, mais l'activité la plus marquée a été produite par l'administration d'une moindre dose 3 fois par jour pendant 3 jours (dose totale de 1125 mg/kg) : parmi les souris porteuses d'une tumeur, la prolongation de la durée de vie a été de 525 % et 6 souris ont survécu longtemps (50 jours).

L'administration de 3 doses du médicament le premier jour a produit des différences pondérales négatives entre les animaux (changement du poids des animaux traités moins changement du poids des animaux témoins pendant une période de 5 jours) de plus de 4 grammes à la plus forte dose évaluée, ce qui laisse à penser que le médicament a une certaine toxicité aiguë. Dans le modèle in vivo de leucémie de la souris, l'administration de 3 doses par jour à intervalles de 3 heures a été beaucoup plus efficace qu'une dose totale équivalente administrée en une seule fois chaque jour du traitement.

L'administration par voie orale d'une seule dose de phosphate de fludarabine le premier jour n'a pas été efficace contre la leucémie L1210. Toutefois, administrée par voie orale 1 fois par jour pendant 5 jours, la dose non toxique maximale, définie comme la dose associée à la survie pendant 50 jours de 7 ou 8 des souris normales (soit 800 mg/kg par jour pendant 5 jours), a prolongé la durée de vie d'au maximum 50 %.

Administré par voie i.v., le médicament a été plus efficace quand il était injecté 1 fois par jour pendant 5 jours que quand il était injecté une seule fois le premier jour. L'administration quotidienne d'une dose non toxique pendant 5 jours a prolongé de 71 % la durée de vie des souris porteuses d'une tumeur et une dose supérieure et plus toxique administrée pendant 5 jours a prolongé la survie de 95 %; par contre, une seule dose administrée par voie i.v. le premier jour a prolongé la durée de vie d'au maximum 28 %.

Les cellules leucémiques L1210 implantées par voie i.p. ont été moins sensibles au phosphate de fludarabine quand il était administré par voie i.v. ou orale que lorsqu'il était administré par voie i.p. Une prolongation maximale de 122 % de la durée de vie a été observée après l'administration i.p. de 266 mg/kg pendant 5 jours. Cette même dose administrée par voie i.v. pendant 5 jours a prolongé la durée de vie de 95 %, tandis qu'une dose de 1600 mg/kg administrée par voie orale pendant 5 jours n'a prolongé la durée de vie que de 75 %. Toutefois, administrée par voie i.p. ou i.v., la dose produisant la prolongation maximale de la durée de vie était toxique chez les animaux non porteurs d'une tumeur.

Le phosphate de fludarabine a aussi exercé une activité sur les cellules leucémiques P388 implantées par voie i.p. Au cours de deux expériences, l'administration du médicament par voie i.p. à raison de 200 et 100 mg/kg pendant 9 jours a prolongé la durée de vie des souris porteuses de la leucémie P388 de 115 % et 53 %, respectivement.

Cytotoxicité du phosphate de fludarabine

Le phosphate de fludarabine exerce une activité antitumorale importante sur les cellules de leucémie murine L1210 implantées par voie i.p. et sur la xénogreffe tumorale LX-1 du poumon chez l'homme. On a montré que le médicament était modérément actif contre l'épithéliome mammaire murin CD8F1 implanté par voie sous-cutanée (s.c.) et la leucémie lymphoïde P388 implantée par voie i.p. Le phosphate de fludarabine n'a pas été actif contre le mélanome B16 implanté par voie i.p., la tumeur du côlon implantée par voie s.c. ni l'épithéliome pulmonaire de Lewis implanté par voie i.v., et n'a pas non plus été efficace contre les xénogreffes tumorales humaines CX-1 du côlon ou MX-1 du sein sous la capsule rénale.

Effets sur la survie des cellules médullaires et sur la sensibilité des cellules tumorales

Les effets du phosphate de fludarabine ont été évalués au moyen d'un test *in vitro* de survie des cellules médullaires et d'un test de sensibilité des cellules tumorales chez l'homme. La sensibilité d'unités formant des colonies en culture de granulocytes-macrophages (GM CFUC) humaines normales s'est traduite par une simple courbe exponentielle négative caractérisée par une diminution logarithmique de la survie en fonction de la concentration de médicament. La DL63 du phosphate de fludarabine a été de 0,51 µg/ml pour les GM CFUC humaines normales. Dans le test de sensibilité des cellules tumorales, les DL40 et DL78 du phosphate de fludarabine ont été de 0,26 et 0,77 µg/ml, respectivement.

Les échantillons de sang et de moelle osseuse prélevés chez des patients présentant une récurrence de leucémie et de lymphome après un traitement par une seule dose de 20 à 125 mg/m² de phosphate de fludarabine ont révélé que l'aire sous la courbe de concentration-temps de la 2F-ara-A et du 2F-ara-ATP augmentait avec la dose. Une étroite corrélation a été observée entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et dans les cellules médullaires aspirées en même temps. Une relation inverse a été observée entre la capacité des cellules leucémiques à synthétiser l'ADN et la concentration de 2F-ara-ATP. Les concentrations de 2F-ara-ATP ont été trois fois plus élevées dans les cellules médullaires prélevées chez des patients présentant une atteinte médullaire lymphomateuse que dans celles provenant de patients sans signe d'atteinte médullaire.

Une relation dose-réponse a été observée entre la concentration de phosphate de fludarabine et l'inhibition de la synthèse de l'ADN dans les cellules leucémiques et les cellules médullaires en culture. Des cellules progénitrices médullaires prélevées chez un sujet normal et dix patients porteurs de tumeurs solides sans métastases médullaires ont été traitées par le phosphate de fludarabine et d'autres médicaments cytotoxiques dans une culture sur gélose molle réalisée selon la technique de la double couche. L'effet *in vitro* des médicaments sur les cellules progénitrices médullaires a été moins toxique que prévu compte tenu du pouvoir de dépression médullaire observé *in vivo*. Dans le cas du phosphate de fludarabine, on a avancé que ces observations pourraient être liées à la phosphorylation *in vitro* incomplète en triphosphate, le 2F-ara-ATP.

Modulation de la fonction des lymphocytes T par le phosphate de fludarabine

Les effets du phosphate de fludarabine sur la croissance et la fonction de cellules mononucléaires médullaires et du sang périphérique (CMSP) provenant de patients cancéreux ont été évalués. La toxicité du médicament dépendait de la durée de l'incubation et de la concentration de phosphate de fludarabine. Après 3 heures d'incubation des CMSP avec 1 µg/ml de phosphate de fludarabine, il n'y avait pas d'effet sur le nombre de cellules mais, après 48 heures, le nombre de cellules correspondait à 59 % du nombre de cellules témoins (non traitées). Par contre, après une incubation de 3 et 48 heures des CMSP avec 100 µg/ml de phosphate de fludarabine, le nombre de cellules était respectivement réduit à 65,7 % et 63 % du nombre de cellules témoins.

Les sous-populations lymphocytaires des CMSP normales ont été évaluées après le traitement *in vitro* par le phosphate de fludarabine pendant 72 heures. Une réduction liée à la dose du nombre total de lymphocytes T a été observée. L'incubation avec 1 µg/ml de phosphate de fludarabine a réduit le nombre de lymphocytes T de 16,7 % et l'incubation avec 100 µg/ml a réduit le nombre de lymphocytes T de 42 %. La sous-population de lymphocytes T la plus touchée a été les lymphocytes T auxiliaires, dont le nombre a été réduit de 53,5 % par l'incubation avec 100 µg/ml de phosphate de fludarabine. Le nombre de lymphocytes B, de monocytes et de cellules tueuses naturelles n'a pas été réduit, mais a plutôt augmenté par rapport aux cellules témoins. Le phosphate de fludarabine a aussi produit une inhibition de la réponse des CMSP aux mitogènes liée à la dose et au temps.

Évaluation in vitro du phosphate de fludarabine dans des cultures de cellules de gliomes

On a évalué les effets inhibiteurs du phosphate de fludarabine sur la croissance de cellules de gliomes humains isolées à partir d'échantillons prélevés chez des patients. Les cellules ont été traitées par 1 à 10 µM de phosphate de fludarabine à compter de 4 jours après leur mise en culture. Après 3 jours supplémentaires d'incubation, le nombre de cellules a été déterminé. L'inhibition de la croissance cellulaire était liée à la dose et était environ égale à celle observée après le traitement par les mêmes concentrations de 5-fluorouracile. L'incubation de cultures de cellules de gliomes avec 1 à 1 000 UI/ml d'interféron-bêta a aussi produit une inhibition liée à la dose de la croissance cellulaire. L'association du phosphate de fludarabine au 5-fluorouracile ou à l'interféron-bêta a produit des effets inhibiteurs additifs, mais il n'y a pas eu d'effet synergique.

Pharmacocinétique chez l'animal

La pharmacocinétique, la distribution et l'élimination du phosphate de fludarabine et de ses métabolites ont été étudiées chez la souris, le chien, le porc miniature et le singe. Chez la souris, le chien et le singe, la pharmacocinétique du phosphate de fludarabine et de son principal métabolite, la 2F ara-A, était en général bicompartimentale après l'administration par voie i.v., la clairance étant rapide et les volumes de distribution relativement élevés.

Les paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de ses métabolites sont présentés au Tableau 22 et

Tableau , ci-dessous

Distribution tissulaire, métabolisme et élimination chez l'animal

Des études sur la distribution tissulaire et l'élimination du phosphate de fludarabine ont été menées chez la souris, le chien et le singe avec des doses allant de 30 à 500 mg/m².

Chez la souris et le singe, le phosphate de fludarabine est métabolisé en 2F-ara-A et, dans une moindre mesure, en 2F-ara-HX, tandis que chez le chien, la 2F-ara-A et la 2F-ara-HX sont toutes deux des métabolites importants. La majeure partie du composé administré est métabolisée puis éliminée dans l'urine dans les 24 heures suivant l'administration.

Les données précliniques sur le rat ont démontré que FLUDARA et/ou ses métabolites traversaient la barrière fœto-placentaire (voir la rubrique 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE).

Les données sur le métabolisme, la distribution et l'élimination figurent au Tableau , ci-dessous.

Allaitement

Les données précliniques obtenues chez des rates laissent à penser qu'après l'administration intraveineuse, FLUDARA et/ou ses métabolites passent du sang au lait maternel. Au cours d'une étude de toxicité pour le développement péri- et postnatal, le phosphate de fludarabine a été administré par

voie intraveineuse à des rates au cours de la gestation tardive et pendant l'allaitement à des doses de 1, 10 et 40 mg/kg/jour. Chez les petits des rates recevant la plus forte dose, on a observé, 4 jours après la mise bas, une réduction de la prise de poids et de la viabilité ainsi qu'un retard de maturation du squelette. Il ne faut toutefois pas oublier que la période d'administration du médicament comprenait aussi le stade tardif du développement prénatal.

Tableau 22– Paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de 2F-ARA-A

Détail des études				Résultats					
Espèce	Dose du produit étudié (mg/m ²)		Voie d'administration	Métabolite	t _{1/2α}	t _{1/2β}	Vd (ml)	Clairance ml/min	Commentaires
Souris (BDF1) 18-25 g	40	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A	0,7 min 31,1 min	21,2 min 113,9 min	73,4 60,6	2,40 0,37	Chez la souris, le 2F-ara-AMP a rapidement été déphosphorylé en 2F-ara-A. La 2F-ara-HX était aussi présente dans le sérum. La CLHP (modèle de Waters Associates) et la CCM ont été utilisées.
	500	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A	2,5 min 35,7 min	26,9 min 184,9 min	309,1 88,0	7,97 0,33	
Chien (beagle) 7,8-10,8 kg	40	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-HX	5,3 min 15,7 min 113,5 min	30,5 min 96,6 min ----	142 960,0 9 552,7 ----	3 254,0 68,5 115,5	Chez le chien, le 2F-ara-AMP a rapidement été déphosphorylé en 2F-ara-A. Le pourcentage de la 2F-ara-HX (métabolite) retrouvé dans le sérum a été plus élevé chez le chien que chez la souris. La CLHP (modèle de Waters Associates) et la CCM ont été utilisées.
	500	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-HX	9,2 min 4,6 min 112,5 min	51,5 min 90,3 min ----	196 520,0 7 243,5 ----	2 646,0 55,6 111,2	
Chien (beagle) 2 chiens	260	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-A	13 min	96 min	0,712 L/kg Vd _{ss}	5,4 ml/min/ kg	La clairance plasmatique totale a été plus de deux fois plus élevée chez le chien que chez l'homme. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est environ 70 % plus élevé chez l'homme que chez le chien. La courbe de décroissance terminale des concentrations de 2F-ara-HX était semblable à celle de la 2F-ara-A. Des analyses chromatographiques et spectrales standard ont été utilisées.
Singe (3 animaux)	20	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP (plasma) 2F-ara-A (plasma) 2F-ara-A (LCR)	56 min 2,5-3,1 h 1,1-1,8 h	---- 21,3-35,6 h 20,4-29,8 h	---- ---- ----	---- ---- ----	La 2F-ara-A a traversé la barrière hémato-encéphalique en 0,5 à 2,0 heures et s'est accumulée dans le LCR. La CLHP a été utilisée pour la quantification des métabolites.

Souris (BDF ₁) 25-31 g	30	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	17 min	72 min	----	----	Des analyses chromatographiques et spectrales standard ont été utilisées.
				Métabolites	30 min	124 min	----	----	
Chien (beagle) 9,7-10,3 kg	30	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	< 5 min	112 min	----	----	Des analyses chromatographiques et spectrales standard ont été utilisées.
	400	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	130 min	----	----	----	
Singe (rhésus) 3,9-4,6 kg	30	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	26 min	125 min	----	----	12 à 14 % de la 2F-ara-A se sont liés aux protéines sériques.
	400	2F-ara-A	i.v.	Métabolites phosphatés	131 min	----	----	----	
				2F-ara-A	15 min	6,7 h	----	----	

CLHP : chromatographie liquide à haute performance

CCM : chromatographie sur couche mince

Tableau 23 – Paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de ses métabolites

Données des études			Résultats				
Espèce/modèle étudié	Dose du produit étudié	Voie d'administration	Métabolite	t _{1/2}	Délai d'atteinte de la C _{max}	C _{max}	Commentaires
Souris (BD2F ₁) Modèle de cellules tumorales P388	1 485 mg/kg 2F-ara-AMP	i.p.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-ara-HX	1,2 h (liquide d'ascites) 2,1 h (liquide d'ascites) 3,8 h (plasma) 3,0 h (plasma) ----	---- 4 h (ascites) 1-6 h (plasma) 4 h (plasma) 4 h (ascites)	---- ---- > 1 mM ≈0,4 mM ----	Après séparation des nucléotides par CLHP, les métabolites ont été quantifiés au moyen des rayons UV ou de la radioactivité.
Souris (BD2F ₁) Modèle de cellules tumorales P388	1 485 mg/kg 2F-ara-AMP	i.p.	---- 2F-ara-ATP 2F-ATP	---- 4,1 h (dans les cellules P388) 3,7 h (dans les cellules P388)	---- 6 h (dans les cellules P388) 6 h (dans les cellules P388)	---- 1 036 µM 27 µM	Après séparation des nucléotides par CLHP, les métabolites ont été quantifiés au moyen des rayons UV ou de la radioactivité.
Porc miniature (5 animaux) 14-16,5 kg	10, 16, 25 mg/m ² 2F-ara-AMP	i.p.	2F-ara-A	----	5-140 min (liquide péritonéal) 120-240 min (plasma)	7,7-18 µg/ml (liquide péritonéal) 0,15-0,46 µg/ml (plasma)	La CLHP a été utilisée.

C_{max} : concentration maximale

i.p. : intrapéritonéale

Tableau 24 – Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris (BDF ₁)	i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Chez la souris, le principal métabolite a été la 2F-ara-A. Les métabolites se trouvaient principalement dans le foie, la rate et les reins.	Élimination exponentielle des tissus, mais plus lente que l'élimination du sérum. Tous les métabolites ont été éliminés dans l'urine.	2F-ara-A 2F-ara-AMP 2F-ara-HX 2F-A Dérivés polyphosphorylés
Souris	i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Le 2F-ara-AMP a subi une déphosphorylation en 2F-ara-A chez la souris.	Élimination exponentielle de la 2F-ara-A des tissus.	Sérum : 2F-ara-A 2F-ara-HX Tissus : 2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-A 2F-ara-AMP 2F-ara-ADP 2F-ara-ATP
Souris (BD2F ₁) Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	i.p.	2F-ara-AMP	1 485 (mg/kg)	Ascites : concentration maximale de 2F-ara-A atteinte après 4 heures. Ascites : concentration maximale de 2F-ara-HX atteinte après 4 heures. Plasma : concentration maximale de 2F-ara-A (≥ 1 mM) atteinte après 1 à 6 heures. Plasma : concentration maximale de 2F-ara-HX (≈ 0,4 mM) atteinte après 4 heures.	t _{1/2} de la 2F-ara-A = 2,1 heures (ascites) ---- t _{1/2} de la 2F-ara-A = 3,8 heures (plasma) t _{1/2} de la 2F-ara-HX = 3 heures (plasma)	2F-ara-A (ascites et plasma) 2F-ara-HX (ascites et plasma) 2F-ara-ATP (intracellulaire) 2F-ara-AMP (intracellulaire)

Tableau 24 – Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris (BD2F ₁) Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	i.p.	2F-ara-AMP	1 485 (mg/kg)	La concentration maximale (1 036 µM) du principal métabolite intracellulaire, le 2F-ara-ATP, a été atteinte 6 heures après l'administration du médicament dans les cellules P388. La concentration maximale de 2F-ara-ATP a été atteinte après 4 à 6 heures dans la moelle osseuse et la muqueuse intestinale, où elle était 20 fois plus faible que dans les cellules P388. On a déterminé que le 2F-ara-ATP était le métabolite actif.	t _{1/2} du 2F-ara-ATP = 4,1 heures (cellules P388) t _{1/2} du 2F-ara-ATP = 2 heures (tissus hôtes)	---- ----
Souris Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	i.p.	2F-ara-AMP	1 485 (mg/kg)	La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans les cellules P388 a été de 930 µM. La concentration maximale de 2F-ara-ATP a été de 34 nmol/µmol d'ADN dans la moelle osseuse. La concentration maximale de 2F-ara-ATP a été de 23 nmol/µmol d'ADN dans la muqueuse intestinale. Le métabolite 2F-ara-A est rapidement passé des ascites au sang, à des concentrations proportionnelles à la dose. La synthèse de l'ADN a été inhibée, correspondant à 1 % de celle observée chez les témoins après 6 heures.	La demi-vie d'élimination du 2F-ara-ATP des cellules P388 a été de 4,1 heures. La demi-vie d'élimination du 2F-ara-ATP de la moelle osseuse et de la muqueuse intestinale a été de 1,5 heure. La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A a été de 3,5 heures.	2F-ara-A 2F-ara-ATP
Chien (beagle)	i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Chez le chien, une plus forte proportion du composé a été métabolisée en 2F-ara-HX que chez la souris.	La 2F-ara-A, la 2F-ara-HX et la 2F-A ont toutes été éliminées dans l'urine.	2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-A
Chien (beagle)	i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Le 2F-ara-AMP a subi une déphosphorylation en 2F-ara-A chez le chien.	----	2F-ara-A
Chien (beagle)	i.v.	2F-ara-AMP	260	Le rapport entre la liaison tissulaire et la liaison aux protéines plasmatiques a été beaucoup plus élevé chez le chien que chez l'homme.	Le 2F-ara-AMP a été métabolisé en 2F-ara-A par déphosphorylation, puis en 2F-ara-HX par désamination.	2F-ara-A 2F-ara-HX

Tableau 24 – Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Porc miniature	perfusion i.p.	2F-ara-AMP	10 16 25	La concentration i.p. maximale de 2F-ara-A a été atteinte en 5 à 140 minutes. La concentration sérique maximale de 2F-ara-A a été atteinte en 120 à 240 minutes.	----	2F-ara-A
Singe	i.v.	2F-ara-AMP	20	La concentration plasmatique maximale de 2F-ara-A a été atteinte en 7 à 14 minutes. La concentration maximale de 2F-ara-A dans le LCR a été atteinte en 31 à 127 minutes. La 2F-ara-A a traversé la barrière hémato-encéphalique en 0,5 à 2,0 heures et s'est accumulée dans le LCR.	----	2F-ara-A
Souris (BDF ₁)	i.v.	2F-ara-A	30	42 % de la radioactivité retrouvée dans le foie, 20 % de celle retrouvée dans la rate, le pancréas et le côlon et 15 % de celle retrouvée dans les poumons et l'intestin grêle provenaient d'un dérivé phosphorylé de la 2F-ara-A.	≥ 59 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de 2F-ara-A en 24 heures. 12 % de la dose a été éliminé sous forme d'un métabolite en 24 heures.	2F-ara-AMP 2F-ara-ADP 2F-ara-ATP
Souris Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	i.p.	2F-ara-A	234 (mg/kg)	La concentration intracellulaire maximale de 2F-ara-ATP a été de 560 µM. La 2F-ara-A est rapidement passée des ascites au sang, à des concentrations proportionnelles à la dose.	La demi-vie d'élimination intracellulaire du 2F-ara-ATP a été de 2,9 heures. La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A a été de 2,2 heures.	2F-ara-ATP
Chien (beagle)	i.v.	2F-ara-A	30	Le chien a systématiquement métabolisé une plus grande partie de la 2F-ara-A, les concentrations sériques et urinaires ayant été plus élevées chez le chien que chez la souris.	27 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 heures. 53 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 heures.	----

Tableau 24 – Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Chien (beagle)	i.v.	2F-ara-A	400	Le chien a systématiquement métabolisé une plus grande partie de la 2F-ara-A, les concentrations sériques et urinaires ayant été plus élevées chez le chien que chez la souris.	18 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 heures. 70 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 heures.	----
Singe (rhésus)	i.v.	2F-ara-A	30	----	50 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 heures. 26 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 heures.	----
Singe (rhésus)	i.v.	2F-ara-A	400	----	58 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 heures. 25 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 heures.	----
Rat (Sprague-Dawley)	i.v.	³ H-2F-ara-AMP	60 (10 mg/kg)	Après l'administration intraveineuse de ³ H-2F-ara-AMP à des rates en lactation, le taux de radioactivité dans le lait a été d'environ 30 % de celui dans le sang maternel. Le 2F-ara-AMP et/ou ses métabolites passent donc dans le lait maternel.	La demi-vie d'élimination de la radioactivité du sang est d'environ 2 heures, ce qui se reflète dans la demi-vie estimée d'élimination du lait, qui est d'environ 3 heures.	----
Rat (Sprague-Dawley)	i.v.	³ H-2F-ara-AMP	60 (10 mg/kg)	Le ³ H-2F-ara-AMP et/ou ses métabolites ont traversé la barrière fœto-placentaire et atteint des concentrations fœtales semblables à celles du sang maternel.	Selon un examen de tissus fœtaux et maternels, il n'y avait pas d'accumulation durable des substances marquées au ³ H.	----

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrFLUDARA®

Comprimés de phosphate de fludarabine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **FLUDARA** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **FLUDARA**.

Mises en garde et précautions importantes

FLUDARA doit être prescrit par un professionnel de la santé qui a l'expérience de l'administration de médicaments anticancéreux.

Les effets secondaires graves possibles sont les suivants :

- **Dépression médullaire** : Il s'agit d'une diminution de la production des globules sanguins par la moelle osseuse. Elle peut affecter :
 - la capacité de votre corps à se protéger contre les infections dues à un faible nombre de globules blancs (neutropénie);
 - la capacité des globules sanguins à transporter de l'oxygène en raison d'un faible nombre de globules rouges (anémie), ou
 - la coagulation du sang en raison d'un faible taux de plaquettes (thrombocytopenie).La dépression médullaire peut entraîner la mort.
- **Troubles du système nerveux central**, dont cécité, coma et décès, à des doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée contre la LLC. Ces troubles ont rarement été signalés à la dose recommandée contre la LLC.
- **Anémie hémolytique** : Il s'agit d'un faible nombre de globules rouges en raison d'une dégradation des globules rouges. Il peut en résulter un décès.
- Toxicité pulmonaire entraînant la mort. Cela s'est produit lorsque FLUDARA a été utilisé en association avec le médicament pentostatine (déoxycoryformycine).

Pour quoi FLUDARA est-il utilisé?

FLUDARA est utilisé pour traiter les adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) lorsque d'autres traitements n'ont pas fonctionné.

Comment FLUDARA agit-il?

FLUDARA ralentit ou arrête la croissance des cellules cancéreuses. Pour ce faire, il interfère avec la production du matériel génétique de la cellule appelé ADN.

Quels sont les ingrédients dans FLUDARA?

Ingrédient médicinal : phosphate de fludarabine

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer (jaune, rouge), silice sublimée, stéarate de magnésium, talc.

FLUDARA est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimé : 10 mg de phosphate de fludarabine

Ne prenez pas FLUDARA si :

- vous êtes allergique à la fludarabine ou à l'un des ingrédients de ce médicament;
- vous avez des problèmes rénaux graves;
- vous souffrez d'anémie hémolytique (lorsque les globules rouges se dégradent rapidement);
- vous prenez également un médicament appelé pentostatine (déoxycoformycine).

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre FLUDARA, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- vous avez des problèmes de système immunitaire;
- vous ne vous sentez pas très bien
- vous avez des troubles rénaux
- vous avez des troubles hépatiques
- vous avez plus de 75 ans
- vous devez recevoir un vaccin quelconque Les vaccins vivants sont à éviter pendant et après le traitement par FLUDARA.
- vous avez un cancer de la peau. FLUDARA peut aggraver les lésions cancéreuses de la peau ou causer des poussées. De nouveaux cancers de la peau ont également été signalés chez des patients pendant ou après le traitement par FLUDARA.
- vous avez une infection associée à une fonction immunitaire réduite.

Autres mises en garde à connaître :

Grossesse et allaitement :

Patientes :

- Si vous êtes enceinte, pouvez devenir enceinte ou si vous pensez l'être, il existe des risques particuliers dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas FLUDARA si vous êtes enceinte. Cela pourrait être nocif pour votre enfant à naître ou vous faire perdre la grossesse. Si vous pouvez devenir enceinte :
 - Évitez de devenir enceinte pendant que vous recevez FLUDARA. Utilisez une méthode de contraception pendant votre traitement par FLUDARA. Continuez à utiliser cette méthode de contraception pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant votre traitement.
 - N'allaitiez pas pendant que vous recevez FLUDARA.

Patients de sexe masculin pendant la prise de FLUDARA et pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement :

- N'engendrez pas d'enfant.

- Utilisez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui pourrait tomber enceinte. Assurez-vous de lui dire que vous prenez FLUDARA et qu'il y a des risques pour l'enfant à naître si elle devient enceinte.
- Si votre partenaire sexuelle devient enceinte pendant votre traitement, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Fertilité : FLUDARA pourrait affecter votre capacité à avoir un enfant à l'avenir. Avant de commencer à prendre FLUDARA, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des moyens de protéger vos ovules ou vos spermatozoïdes.

Si vous planifiez une grossesse après vos traitements par FLUDARA, vous devez en parler à un conseiller en génétique.

Syndrome de lyse tumorale : Lorsque les cellules cancéreuses sont détruites, elles libèrent des déchets dans le sang. Dans certains cas, FLUDARA peut causer une destruction rapide des cellules cancéreuses rendant difficile l'élimination de ces déchets par votre corps. C'est ce qu'on appelle le syndrome de lyse tumorale. Il peut causer de la nausée, des vomissements, des douleurs aux articulations, une défaillance des reins et des problèmes cardiaques. Votre professionnel de la santé pourrait vous donner des médicaments pour éviter que cela se produise.

Encéphalopathie : Il s'agit d'une maladie du cerveau. Cette maladie peut survenir durant le traitement ou jusqu'à quatre ans ou plus après avoir cessé la prise de FLUDARA. Elle peut être permanente, mettre la vie en danger ou causer la mort. Votre professionnel de la santé effectuera des évaluations de votre système nerveux pour surveiller la présence d'encéphalopathie. Cela pourrait comprendre des examens d'imagerie comme une IRM.

Lorsque vous prenez le FLUDARA, l'encéphalopathie peut se produire :

- À la dose recommandée. Cela se produit le plus souvent :
 - lorsqu'il est donné avec d'autres médicaments connus pour causer l'encéphalopathie
 - lorsque vous avez :
 - Une radiothérapie de la tête ou du corps entier
 - Une greffe de cellules souches hématopoïétiques
 - Une réaction du greffon contre l'hôte
 - Une maladie rénale
- À une dose plus élevée que les doses recommandées

Conduire et utiliser des machines : FLUDARA peut causer de la fatigue, de la faiblesse, des problèmes de vision, de la confusion, de l'agitation et des convulsions. Cela pourrait réduire votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si FLUDARA vous rend moins alerte ou altère votre vision, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec FLUDARA :

- Un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins appelé dipyridamole.

- Un médicament utilisé dans le traitement du cancer appelé cytarabine.

Comment prendre FLUDARA :

- Prenez-le exactement comme vous l'a dit votre professionnel de la santé. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- Avalez les comprimés entiers, avec de l'eau. Les comprimés peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- Il ne faut pas croquer, briser, ni écraser les comprimés.
- FLUDARA est administré en cycles de traitement. Ils durent 28 jours. Vous prendrez FLUDARA tous les jours pendant les cinq premiers jours de chaque cycle de 28 jours. Le nombre de cycles dépendra de votre réaction au traitement et de votre capacité à le tolérer. Généralement, six cycles de 28 jours sont nécessaires.
- Les femmes enceintes ne doivent pas toucher les comprimés FLUDARA.
- Conservez FLUDARA dans son emballage protecteur jusqu'à son utilisation.

Dose habituelle : 40 mg/m² une fois par jour chaque jour pendant les cinq premiers jours de chaque cycle de 28 jours

Votre dose de FLUDARA sera déterminée en fonction de votre taille et de votre poids. Votre professionnel de la santé vous indiquera la quantité de FLUDARA à prendre. Vous pourriez recevoir une dose plus faible si vous avez des problèmes rénaux.

Surdosage

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de FLUDARA, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez une dose ou vomissez après avoir pris un comprimé, communiquez avec votre professionnel de la santé. Ne prenez pas deux doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à FLUDARA?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez FLUDARA. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- fièvre
- sensation de fatigue
- sensation de faiblesse
- toux
- nausées
- vomissements
- diarrhée.
- perte d'appétit

- troubles visuels (vision floue)
- inflammation ou des lésions de la bouche, des lèvres et du tube digestif
- éruptions cutanées
- malaise général
- frissons
- accumulation de liquide dans l'organisme (enflure)
- ecchymoses

De la diarrhée ou des vomissements prolongés ou encore des lésions de la bouche peuvent limiter votre ingestion de liquide. Cela peut vous prédisposer à la déshydratation. Si ces symptômes durent pendant 24 heures, communiquez avec votre médecin.

FLUDARA peut entraîner l'obtention de résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement. Celles-ci indiqueront à votre professionnel de la santé comment FLUDARA affecte votre sang.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
<p>Dépression médullaire (diminution de la production de globules sanguins, y compris :</p> <p>neutropénie [faible nombre de globules blancs], anémie [faible nombre de globules rouges], thrombocytopenie [faible numération plaquettaire]) :</p> <p>toute ecchymose inhabituelle, plus de saignements qu'à l'habitude après une blessure, infections fréquentes. Cela peut également entraîner un risque accru d'infections (graves) causées par des organismes qui ne causent généralement pas de maladie chez les personnes en bonne santé (infections opportunistes), y compris une réactivation tardive des virus, par exemple le zona.</p>		✓	
<p>Pneumonie (infection des poumons) : toux, difficulté à respirer, douleur à la poitrine avec ou sans fièvre</p>		✓	
COURANT			
<p>Infection : fièvre, frissons, malaise, douleur</p>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Neuropathie périphérique : douleur, engourdissement ou faiblesse dans les bras ou les jambes, chute d'objets des mains, difficulté à marcher, à ramasser des objets ou à bouger des membres.		✓	
Syndrome de Richter (type rare de lymphome) : augmentation rapide et spectaculaire de la taille des ganglions lymphatiques dans le cou, l'abdomen, les aisselles ou l'aîne; sueurs nocturnes, perte de poids, fièvre, palpitations, fatigue, essoufflement, étourdissements		✓	
PEU COURANT			
Réaction allergique : respiration difficile, éruptions cutanées, démangeaisons			✓
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses due au traitement) : douleur dans le flanc, sang dans les urines, urines moins importantes		✓	
Saignement de l'appareil digestif : selles noirâtres ou sanguinolentes		✓	
Anémie hémolytique (dégradation rapide des globules rouges) : jaunissement de la peau ou des yeux et/ou urines rouge-brun		✓	
Confusion : problèmes de mémoire à court terme, difficulté à accomplir des tâches, mauvaise capacité d'attention, discours peu clair et difficulté à suivre une conversation		✓	
Réactions auto-immunes (lorsque le système immunitaire attaque par erreur nos propres cellules) : peuvent entraîner divers symptômes en fonction de la partie touchée du corps, comme la fatigue, les étourdissements ou une sensation d'ébriété, une faible fièvre, des douleurs musculaires, une enflure, une éruption cutanée.		✓	
Lésion pulmonaire : difficulté à respirer et essoufflement			✓
RARE			

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Insuffisance cardiaque : palpitations (vous avez soudainement conscience de vos battements de cœur), battements de cœur irréguliers, douleur thoracique.		✓	
Syndrome lymphoprolifératif associé au virus d'Epstein-Barr (troubles du système lymphatique causés par une infection virale) : fièvre, mal de gorge, ganglions lymphatiques enflés, hypertrophie de la rate ou du foie, jaunisse, nombre élevé de globules blancs, faible nombre de globules rouges, saignement anormal ou ecchymoses, saignement excessif, perte de poids involontaire, sueurs nocturnes, perte d'appétit, fatigue, étourdissements, douleurs osseuses, éruptions cutanées, infections fréquentes, maux de tête, convulsions, confusion, nausée et vomissement		✓	
Coma : état d'inconscience prolongé		✓	
Convulsions : confusion temporaire, regard absent, mouvements saccadés des bras et des jambes qui ne peuvent pas être contrôlés, perte de conscience, changements cognitifs ou émotionnels.		✓	
Agitation : sensation d'agacement, irritabilité, agitation ou nervosité		✓	
Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées graves) : rougeur, inflammation, cloques, dégradation des tissus			✓
Douleur dans les yeux/cécité (manque de vision)			✓
Cystite (inflammation de la vessie) : besoin d'uriner plus souvent, désir soudain d'uriner, douleur/brûlure lors de la miction, urine foncée ou nauséabonde		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles neurologiques : des maux de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
tête accompagnés de nausée et de vomissement, des convulsions, des troubles de la vue (perte de la vision), de la confusion, des spasmes musculaires, de la somnolence			
Hémorragie , y compris <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau) : maux de tête soudains, nausées, perte de conscience • Hémorragie pulmonaire (saignement dans les poumons) : toux pouvant faire apparaître du sang ou des caillots, faiblesse, étourdissements, évanouissement • Hémorragie rétinienne (saignement dans l'œil) : perte soudaine de la vision, vision floue, taches aveugles, éclairs ou corps flottants 			✓
Réaction allergique grave associée à la transfusion : douleur dorsale, urine foncée, frissons, évanouissement ou étourdissements, fièvre, douleur dans le flanc, rougeur de la peau, essoufflement ou démangeaisons.			✓
Cancer de la peau : une bosse nacréée ou cireuse, une lésion de couleur chair ou brune semblable à une cicatrice, une plaie qui saigne ou qui croûte qui guérit et revient, un nodule ferme et rouge, une lésion plate avec une surface squameuse et croûteuse, une grosse tache brunâtre avec des taches plus foncées, un grain de beauté qui change d'apparence ou qui saigne, des lésions douloureuses qui démangent ou brûlent. Survient généralement dans les régions du corps exposées au soleil, comme le cou ou le visage		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage :

La date d'expiration figure sur l'emballage. Ne prenez pas les comprimés après cette date.

Conservez FLUDARA entre 15 et 30 °C. Ne pas congeler.

Les comprimés FLUDARA restants doivent être rapportés au pharmacien pour qu'il les jette de façon sûre.

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

Pour en savoir davantage au sujet de FLUDARA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 2023, 09, 13

® FLUDARA est une marque déposée utilisée exclusivement sous licence par Genzyme Corporation.