

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### <sup>Pr</sup> **PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE**

Norme de Mylan

(Phosphate de fludarabine)

25 mg/mL  
(2 mL par fiole)

Antinéoplasique

Mylan Pharmaceuticals ULC  
85, chemin Advance  
Etobicoke, ON  
M8Z 2S6

Date de révision :  
Le 24 juin 2014

N° de contrôle de la présentation : 174683

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	12
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	12
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	14
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	15
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	15
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>16</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	16
ÉTUDES CLINIQUES .....	16
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	17
TOXICOLOGIE .....	38
RÉFÉRENCES .....	48
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>50</b>

# Pr PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE, Norme de Mylan

(Phosphate de fludarabine)

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Perfusion intraveineuse	Solution/ 25 mg/mL	Aucun <i>Voir la section Présentation, composition et conditionnement pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est indiqué :

- comme traitement de deuxième intention chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) et de lymphome non hodgkinien (LNH) de faible malignité réfractaires aux traitements habituels. Le traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE doit être administré par des médecins expérimentés dans les chimiothérapies.

#### Personnes âgées (de plus de 75 ans) :

L'utilisation du phosphate de fludarabine chez les personnes âgées (de plus de 75 ans) est peu documentée, aussi faut-il user de prudence dans l'administration de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE à ces patients. La clairance totale de son principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est corrélée à la clairance de la créatinine, ce qui indique l'importance de la voie d'excrétion rénale pour l'élimination du composé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on a observé une augmentation de l'exposition totale de l'organisme (aire sous la courbe [ASC] de la 2F-ara-A). On ne dispose que de données cliniques limitées sur le traitement par le phosphate de fludarabine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min). Étant donné la fréquence de l'insuffisance rénale chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée chez ceux-ci. Si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 70 mL/min, on recommande une réduction de la dose pouvant aller jusqu'à 50 % et une surveillance étroite du bilan hématologique pour déceler tout signe de toxicité. Le traitement par le phosphate de fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

#### Enfants :

L'innocuité et l'efficacité du phosphate de fludarabine n'ont pas été établies chez l'enfant.

## CONTRE-INDICATIONS

- Patients hypersensibles à ce médicament ou à tout ingrédient entrant dans la composition du médicament ou de son contenant. Pour une liste complète, voir la section Présentation, Composition et Conditionnement de la monographie de produit.
- Insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est  $< 30$  mL/min.
- Patients atteints d'anémie hémolytique décompensée
- Grossesse
- Allaitement
- Au cours d'une étude clinique, l'emploi concomitant de phosphate de fludarabine et de pentostatine (désoxycyformycine) dans le traitement de la LLC réfractaire a été associé à une fréquence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle; par conséquent, l'association de phosphate de fludarabine et de pentostatine est contre-indiquée.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Mises en garde et précautions graves

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les traitements antinéoplasiques ou prescrit par un tel médecin. Le phosphate de fludarabine peut entraîner une grave myélosuppression. Lorsqu'il a été administré par voie intraveineuse à fortes doses à des patients atteints de leucémie aiguë au cours d'études visant à déterminer la posologie optimale, le phosphate de fludarabine a été associé à des effets neurologiques graves et irréversibles, y compris la cécité, le coma et la mort. Ces effets toxiques graves sur le système nerveux central ont été observés chez 36 % des patients qui recevaient des doses environ quatre fois plus élevées ( $96 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$  pendant cinq à sept jours) que la dose recommandée par voie intraveineuse. Cependant, des effets semblables n'ont été signalés que rarement (coma, convulsions et agitation) ou peu fréquemment (confusion) chez les patients qui recevaient une dose conforme à la posologie recommandée dans le traitement de la LLC et du LNH de faible malignité. On doit surveiller de près les patients de façon à déceler tout signe d'effets indésirables neurologiques.

Une anémie hémolytique auto-immune menaçant le pronostic vital, voire mortelle, s'est manifestée chez des patients ayant reçu ou recevant un traitement par le phosphate de fludarabine. L'origine de ces complications n'a pas été élucidée. Il faut examiner et surveiller étroitement les patients traités par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE afin de déceler tout signe d'anémie hémolytique auto-immune (diminution de l'hémoglobine liée à une hémolyse et test de Coombs positif). Une hémolyse commande l'arrêt du traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. La transfusion de sang irradié et l'administration de corticostéroïdes sont les mesures thérapeutiques les plus courantes en cas d'anémie hémolytique auto-immune.

Au cours d'une étude clinique, l'emploi concomitant de phosphate de fludarabine et de pentostatine (désoxycyformycine) dans le traitement de la LLC réfractaire a été associé à une fréquence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle. Par conséquent, l'association de phosphate de fludarabine et de pentostatine est contre-indiquée.

## **Généralités**

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est un puissant agent antinéoplasique qui peut avoir des effets toxiques importants. Pendant le traitement, on doit rechercher chez le patient tout signe de toxicité hématologique ou non hématologique. On recommande de faire périodiquement une analyse du sang périphérique afin de déceler la présence d'une neutropénie, d'une thrombopénie, d'une anémie et d'une leucopénie.

Il faut éviter l'immunisation à l'aide de vaccins vivants pendant et après le traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE

## **Appareil digestif**

Dans les études cliniques sur le phosphate de fludarabine oral, on a observé des nausées/vomissements ou de la diarrhée chez 38 % des patients. Dans la plupart des cas, la gravité variait de légère à modérée (échelle de toxicité de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). Seul un petit pourcentage de patients présentant des nausées/vomissements (1 % approximativement) et de la diarrhée (5 % approximativement) a eu besoin d'un traitement. On doit suivre de près les patients chez qui on observe de longs épisodes de nausées/vomissements et de diarrhée pour éviter tout risque de déshydratation.

## **Hématopoïèse**

Il faut faire preuve de prudence et tenir soigneusement compte des avantages du médicament par rapport aux risques qu'il comporte avant d'administrer le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE à des patients ayant un mauvais état de santé, surtout si la fonction de leur moelle osseuse est gravement atteinte (thrombocytopénie, anémie ou granulocytopénie), s'ils sont immunodéficients ou s'ils ont déjà présenté une infection opportuniste. On doit envisager d'administrer un traitement prophylactique aux patients présentant un risque accru de contracter une infection opportuniste (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Comme le phosphate de fludarabine peut entraîner une myélosuppression, notamment une thrombocytopénie, une anémie, une leucopénie et une neutropénie, son administration nécessite une surveillance attentive du bilan hématologique. Au cours d'une étude de phase 1 chez des patients porteurs de tumeurs solides, le nadir médian de la granulocytopénie a été atteint en 13 jours (plage de 3 à 25 jours) et celui de la thrombocytopénie, en 16 jours (plage de 2 à 32 jours). La plupart des patients présentaient des anomalies du profil hématologique au début de l'étude en raison de la maladie ou de traitements myélosuppresseurs antérieurs. Une myélosuppression cumulative peut survenir. Bien que la myélosuppression provoquée par la chimiothérapie soit souvent réversible, le traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE commande une étroite surveillance du bilan hématologique.

On a signalé plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire touchant les trois lignées sanguines entraînant une pancytopénie et, parfois, la mort chez des patients adultes. Dans ces cas, la durée de la cytopénie importante sur le plan clinique a varié d'environ deux mois à environ un an. Ces épisodes ont été signalés chez des patients ayant déjà été traités et d'autres n'ayant jamais reçu de traitement antérieur.

Des phénomènes auto-immuns menaçant le pronostic vital, voire mortels (p. ex. anémie hémolytique et thrombocytopénie auto-immunes, purpura thrombocytopénique, pemphigus, hémophilie acquise et syndrome d'Evans) se sont produits pendant ou après un traitement par le

phosphate de fludarabine chez des patients présentant ou non des antécédents de manifestations auto-immunes ou un test de Coombs positif. Ces patients étaient en rémission ou non. Les corticostéroïdes peuvent ou non être efficaces dans le traitement de ces réactions hémolytiques. Une étude a été effectuée auprès de 31 patients présentant une anémie hémolytique associée au traitement par le phosphate de fludarabine. Chez la majorité de ces patients (90 %), la reprise du traitement par le phosphate de fludarabine a été associée à une récurrence de l'anémie hémolytique; la reprise du traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE dans ces cas doit donc être évitée. Les mécanismes qui prédisposent à l'apparition de cette complication n'ont pas été élucidés. Il faut examiner et surveiller étroitement les patients traités par le phosphate de fludarabine afin de déceler tout signe d'anémie hémolytique auto-immune (diminution de l'hémoglobine liée à une hémolyse et test de Coombs positif). Une hémolyse commande l'arrêt du traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. La transfusion de sang irradié et l'administration de corticostéroïdes sont les mesures thérapeutiques les plus courantes en cas d'anémie hémolytique auto-immune.

Chez des patients atteints de LLC et à masse tumorale importante, on a observé un syndrome de lyse tumorale lié au traitement par le phosphate de fludarabine. Comme le phosphate de fludarabine peut déclencher une réponse dès la première semaine de traitement, les précautions nécessaires doivent être prises chez les patients qui risquent de présenter cette complication.

De rares cas de maladie du greffon contre l'hôte (réaction des lymphocytes immunocompétents transfusés contre l'hôte) ont été observés après transfusion de sang non irradié à des patients traités par le phosphate de fludarabine. Cette maladie s'est fréquemment soldée par le décès des patients. Il faut donc utiliser seulement des produits sanguins irradiés chez les patients qui ont reçu ou vont recevoir du phosphate de fludarabine et qui ont besoin d'une transfusion, afin de réduire au minimum le risque de maladie du greffon contre l'hôte.

Des cas de progression et de transformation (p. ex. syndrome de Richter) de la maladie ont été fréquemment signalés chez des patients atteints de LLC.

### **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique**

Il n'existe aucune donnée sur l'emploi du phosphate de fludarabine chez les insuffisants hépatiques. L'administration de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE à des patients de ce groupe doit être envisagée avec prudence et être entreprise seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques éventuels.

### **Système nerveux**

Administré à fortes doses à des patients atteints de leucémie aiguë au cours d'études visant à déterminer la posologie optimale, le phosphate de fludarabine a été associé à un syndrome apparaissant tardivement qui se caractérisait par la cécité, le coma et la mort. Les symptômes se sont manifestés de 21 à 60 jours après l'administration (toutefois, au cours du suivi postcommercialisation, on a signalé des cas de neurotoxicité apparaissant plus tôt et plus tard que dans le cadre des études cliniques). On a observé une démyélinisation, particulièrement dans les aires occipitales du cortex cérébral. Dans la majorité des cas, ces effets sont survenus chez des patients recevant environ quatre fois la dose recommandée par voie intraveineuse (i.v.) 96 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq à sept jours). Sur les 36 patients qui avaient reçu de fortes doses de phosphate de fludarabine (cycles de traitement d'une durée de cinq à sept jours, à raison de ≥ 96 mg/m<sup>2</sup>/jour), 13 (36,1 %) ont présenté des troubles neurologiques graves, alors que chez 443

patients à qui on avait administré de faibles doses (cycles de traitement d'une durée de cinq jours, à raison de  $\leq 40 \text{ mg/m}^2/\text{jour}$ ), un seul (0,2 %) a présenté de tels troubles neurologiques. Chez les patients qui ont reçu des doses se situant dans les limites recommandées pour le traitement de la LLC et du LNH de faible malignité, des effets toxiques sur le système nerveux central sont survenus dans des cas rares (coma, crises épileptiques et agitation) ou peu fréquents (confusion).

On ignore les effets de l'administration à long terme du phosphate de fludarabine sur le système nerveux central. Dans certaines études, toutefois, des patients ont toléré la dose recommandée pendant des périodes de traitement relativement longues (jusqu'à 26 cycles de traitement). On recommande donc de faire un bilan neurologique à intervalles réguliers.

### **Fonction rénale**

La clairance totale du principal métabolite plasmatique, 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, témoignant de l'importance de l'excrétion rénale dans l'élimination du composé. L'exposition totale de l'organisme au produit était accrue chez les patients dont la fonction rénale était réduite (ASC de la 2F-ara-A). On dispose de peu de données cliniques sur les patients qui présentent une insuffisance rénale (clairance de la créatinine  $< 70 \text{ mL/min}$ ). Il faut par conséquent mesurer la clairance de la créatinine si des signes cliniques évoquent une telle insuffisance ou chez les patients âgés de plus de 70 ans. Si elle se situe entre 30 et 70 mL/min, on recommande une réduction de la dose habituelle pouvant aller jusqu'à 50 % et une surveillance étroite du bilan hématologique pour déceler tout signe de toxicité. De plus, le traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est  $< 30 \text{ mL/min}$  (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Fonction sexuelle et appareil reproducteur**

Les études précliniques de toxicologie chez la souris, le rat et le chien ont permis de montrer l'existence d'effets indésirables sur l'appareil reproducteur mâle qui sont liés à la dose. Ainsi, on a observé une diminution du poids moyen des testicules chez le chien ainsi qu'une dégénérescence et une nécrose de l'épithélium spermatogène des testicules chez la souris, le rat et le chien. Les effets indésirables possibles sur la fertilité de l'homme et de la femme n'ont pas été évalués de façon concluante. Par conséquent, les femmes susceptibles de devenir enceintes et les hommes doivent prendre des mesures contraceptives appropriées du début du traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE jusqu'à au moins six mois après la fin du traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE.

### **Peau**

On a signalé l'aggravation ou la réapparition de lésions cancéreuses de la peau chez certains patients pendant ou après le traitement i.v. par le phosphate de fludarabine, mais ces effets étaient réversibles.

### **Populations particulières**

**Femmes enceintes :** Le phosphate de fludarabine s'est révélé tératogène lorsqu'il a été administré au rat et au lapin. Dans une étude menée chez le rat, le phosphate de fludarabine ou ses métabolites ont traversé la barrière placentaire.

On a signalé un cas où l'emploi du phosphate de fludarabine en début de grossesse a entraîné

chez le nouveau-né une malformation du squelette et du cœur.

L'emploi du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est contre-indiqué chez les femmes enceintes.

Il faut signaler à la femme en âge de procréer qu'elle doit éviter de devenir enceinte pendant le traitement et, en cas de grossesse, d'en informer immédiatement son médecin traitant.

**Femmes qui allaitent :** On ignore si le phosphate de fludarabine est excrété dans le lait maternel chez la femme. Cependant, on a observé que le phosphate de fludarabine ou ses métabolites passent du sang au lait maternel chez l'animal. Par conséquent, il faut arrêter l'allaitement pendant le traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE.

**Enfants :** L'innocuité et l'efficacité du phosphate de fludarabine n'ont pas été établies chez l'enfant.

**Personnes âgées (de plus de 75 ans) :** L'utilisation du phosphate de fludarabine chez les personnes âgées (de plus de 75 ans) est peu documentée, aussi faut-il user de prudence dans l'administration de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE à ces patients. La clairance totale de son principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est corrélée à la clairance de la créatinine, ce qui indique l'importance de la voie d'excrétion rénale pour l'élimination du composé. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, on a observé une augmentation de l'exposition totale de l'organisme (ASC de la 2F-ara-A). On ne dispose que de données cliniques limitées sur le traitement par le phosphate de fludarabine de patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min). Étant donné la fréquence de l'insuffisance rénale chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée chez les personnes âgées que l'on envisage de traiter par le phosphate de fludarabine. Si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 70 mL/min, on recommande une réduction de la dose pouvant aller jusqu'à 50 % et une surveillance étroite du profil hématologique pour déceler tout signe de toxicité. Le traitement par le phosphate de fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Pendant le traitement, le bilan hématologique (particulièrement les neutrophiles et les plaquettes) ainsi que les constantes biologiques du sang doivent être surveillés à intervalles réguliers.

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

On n'a pas évalué l'effet du traitement par le phosphate de fludarabine sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables**

Les effets indésirables les plus courants associés au traitement par le phosphate de fludarabine comprennent la myélosuppression (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), entraînant une diminution de la résistance aux infections qui se manifeste entre autres par les symptômes suivants : pneumonie, toux, fièvre, fatigue, faiblesse, nausées, vomissements et

diarrhée. Les frissons, l'œdème, les malaises, la neuropathie périphérique, les troubles visuels, l'anorexie, l'inflammation des muqueuses, la stomatite et les éruptions cutanées comptent parmi les autres effets indésirables fréquemment signalés. De graves infections opportunistes se sont produites chez des patients traités par le phosphate de fludarabine. On a fait état de décès attribuables à des effets indésirables graves.

Les effets indésirables le plus fréquemment signalés et les réactions qui sont le plus manifestement liées à l'administration du médicament sont énumérés ci-dessous en fonction de l'appareil visé, mais sans égard à leur gravité. Leur fréquence (très fréquent :  $\geq 1/10$ ; fréquent : de  $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ; peu fréquent : de  $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ) se fonde sur les données cliniques, quelle que soit la relation causale avec le phosphate de fludarabine. Les effets rares (de  $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ) ont été principalement signalés dans le cadre de la surveillance postcommercialisation.

### **Organisme entier**

Les effets suivants ont été signalés très fréquemment chez des patients traités par le phosphate de fludarabine : infection, fièvre, fatigue et faiblesse. Les effets indésirables signalés fréquemment étaient : malaise et frissons.

### **Hématopoïèse et système lymphatique**

Des effets hématologiques (neutropénie, thrombocytopénie et anémie) ont été signalés chez la plupart des patients traités par le phosphate de fludarabine. La myélosuppression peut être grave et cumulative. La diminution prolongée du nombre de lymphocytes T causée par le phosphate de fludarabine peut accroître le risque d'infections opportunistes, y compris celles qui sont attribuables à la réactivation de virus latents, p. ex. le virus Epstein-Barr ou ceux causant le zona ou la leucoencéphalopathie multifocale progressive. L'évolution d'une infection par le virus Epstein-Barr et l'apparition d'un trouble lymphoprolifératif associé à la réactivation du virus Epstein-Barr ont été observées chez des patients immunodéprimés. Une anémie hémolytique auto-immune menaçant le pronostic vital, voire mortelle, s'est manifestée chez des patients recevant du phosphate de fludarabine; chez la majorité d'entre eux, la reprise du traitement par le phosphate de fludarabine a été associée à une récurrence de l'anémie hémolytique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour de plus amples renseignements sur l'anémie hémolytique auto-immune associée au phosphate de fludarabine).

Dans de rares cas, on a observé la survenue d'un syndrome myélodysplasique chez des patients traités par le phosphate de fludarabine. La majorité de ces patients avaient également reçu, antérieurement, de façon concomitante ou ultérieurement, un traitement par des agents alkylants ou une radiothérapie. La monothérapie par le phosphate de fludarabine n'a pas été associée à une augmentation du risque de présenter un syndrome myélodysplasique.

### **Système nerveux**

Après administration de phosphate de fludarabine à raison de 20 à 30 mg/m<sup>2</sup>/jour chez 133 patients atteints de LLC, les effets suivants ont été signalés : faiblesse, troubles visuels, baisse de l'acuité auditive, engourdissements, agitation, confusion, convulsions et coma. On a fréquemment observé des cas de neuropathie périphérique. La confusion était peu fréquente, tandis que le coma, les convulsions et l'agitation étaient rares. Un cas de main tombante a été signalé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** pour de plus amples renseignements sur la neurotoxicité associée à de fortes doses de phosphate de fludarabine).

### **Organes sensoriels**

Des troubles visuels sont fréquemment signalés chez les patients traités par le phosphate de fludarabine. Dans de rares cas, on a observé une névrite ou une neuropathie optique ainsi que la cécité.

### **Appareil respiratoire**

La pneumonie a été signalée fréquemment. Dans des études du MDACC (*M.D. Anderson Cancer Center*) et du SWOG (*Southwest Oncology Group*), respectivement 16 et 22 % des patients qui recevaient du phosphate de fludarabine ont présenté une pneumonie, infection fréquente chez les patients atteints de LLC. Des réactions d'hypersensibilité pulmonaire associées au phosphate de fludarabine (infiltrats pulmonaires, pneumonite, fibrose) et se caractérisant par de la dyspnée et de la toux ont été observées peu fréquemment.

### **Appareil digestif**

Des troubles gastro-intestinaux tels que nausées et vomissements, anorexie, diarrhée, inflammation des muqueuses et stomatite, ont été signalés fréquemment. On a fait état de saignements gastro-intestinaux, liés principalement à une thrombocytopénie, chez des patients traités par le phosphate de fludarabine.

### **Peau et annexes cutanées**

On a fréquemment signalé des éruptions cutanées chez des patients traités par le phosphate de fludarabine. Dans de rares cas, le syndrome de Stevens-Johnson ou l'érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (maladie de Lyell) peut survenir.

### **Appareil cardiovasculaire**

Un épanchement péricardique pouvant être lié au traitement par le phosphate de fludarabine est survenu chez un patient. De rares cas d'insuffisance cardiaque et d'arythmies ont été signalés chez des patients traités par le phosphate de fludarabine.

### **Appareil génito-urinaire**

De rares cas de cystite hémorragique ont été signalés chez des patients traités par le phosphate de fludarabine.

### **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

On a signalé un syndrome de lyse tumorale chez des patients atteints de LLC et traités par le phosphate de fludarabine. Cette complication peut entraîner des manifestations diverses, notamment : hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie, acidose métabolique, hyperkaliémie, hématurie, cristallurie (urates) et insuffisance rénale. L'installation du syndrome peut s'annoncer par des douleurs lombaires et une hématurie. On a fréquemment signalé de l'œdème. Il est peu fréquent que les taux des enzymes hépatiques et pancréatiques soient modifiés.

Un tableau d'effets indésirables comparable a été observé au cours d'études chez des patients (n=3 000) recevant du phosphate de fludarabine pour le traitement de lymphomes, d'autres types de leucémie ou de tumeurs solides.

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### **Interactions médicamenteuses graves**

Au cours d'une étude clinique, l'emploi concomitant du phosphate de fludarabine et de pentostatine (désoxycytoformycine) dans le traitement de la LLC réfractaire a été associé à une fréquence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle; par conséquent, l'association du phosphate de fludarabine et de pentostatine est contre-indiquée.

### **Interactions avec d'autres médicaments**

L'administration de dipyridamole et d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine peut réduire l'effet thérapeutique du phosphate de fludarabine.

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### **Considérations posologiques**

#### **Incompatibilités**

La préparation pour administration intraveineuse ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

#### **Posologie recommandée et adaptation posologique**

La dose initiale habituelle de phosphate de fludarabine est de 25 mg/m<sup>2</sup> par jour, administrée par voie i.v. en 30 minutes environ, pendant cinq jours, tous les 28 jours. La dose peut être diminuée en présence de toxicité hématologique ou non hématologique.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine de 30 à 70 mL/min), on recommande une réduction de la dose habituelle pouvant aller jusqu'à 50 %. Le traitement par le phosphate de fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La durée du traitement est fonction de l'efficacité de ce dernier et de la tolérance au médicament. Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE doit être administré jusqu'à l'atteinte d'une réponse maximale (rémission complète ou partielle, soit généralement après six cycles), puis le traitement doit être interrompu.

#### **Administration**

Les résultats d'études menées chez l'animal révèlent qu'aucune irritation locale n'a été observée après l'administration paraveineuse, intra-artérielle et intramusculaire d'une solution aqueuse renfermant 7,5 mg/mL de phosphate de fludarabine, même si l'injection n'a pas été réalisée au bon endroit.

On recommande fortement d'administrer le phosphate de fludarabine par voie intraveineuse seulement. On ne signale toutefois aucun cas où l'administration paraveineuse de phosphate de fludarabine a entraîné de graves effets indésirables locaux. Cependant, il faut éviter toute administration paraveineuse accidentelle.

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est destiné à l'administration parentérale. Chaque mL de la solution contient 25 mg de phosphate de fludarabine, 25 mg de mannitol et 3,30 mg d'hydroxyde de sodium. La gamme de pH de la solution finale varie de 6,0-7,1.

Le produit doit être davantage dilué pour l'administration par perfusion intraveineuse dans des sacs en PVC à une concentration de 1 mg/mL dans 5 % de dextrose injectable USP, ou de chlorure de sodium à 0,9 % injectable USP.

**Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE (25 mg/mL) n'est PAS destiné à l'injection directe. Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE DOIT être dilué dans une solution recommandée pour perfusion intraveineuse.**

### **Dose oubliée**

Dans le cas où une dose est oubliée, l'avis d'un oncologue doit être recherché.

### **SURDOSAGE**

L'administration de doses de phosphate de fludarabine plus élevées que celles qui sont recommandées a été associée à des effets toxiques irréversibles sur le système nerveux central, apparaissant tardivement, notamment la cécité, le coma et la mort. L'emploi de fortes doses est aussi associé à une myélosuppression se traduisant par une thrombocytopénie et une neutropénie. On ne connaît pas d'antidote particulier contre le phosphate de fludarabine. En cas de surdosage, on doit interrompre la prise du médicament et veiller au maintien des fonctions vitales.

### **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

#### **Mode d'action**

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est un analogue fluoré de l'adénine et résiste relativement bien à la désamination par l'adénosine-désaminase.

Le phosphate de fludarabine (2F-ara-AMP) est un promédicament hydrosoluble qui subit une déphosphorylation rapide en 2-fluoro-ara-A (2F-ara-A), faisant à son tour l'objet, à l'intérieur de la cellule, d'une phosphorylation par la désoxycytidine kinase en son dérivé triphosphaté actif, le 2-fluoro-ara-ATP (2F-ara-ATP). Ce métabolite exerce une activité antitumorale en inhibant la ribonucléotide réductase et les ADN polymérases  $\alpha$ ,  $\delta$  et  $\gamma$ , l'ADN primase et l'ADN ligase et, par conséquent, la synthèse de l'ADN. Il se produit de plus une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, qui donne ensuite lieu à une réduction de la synthèse des protéines. Bien que certains aspects du mode d'action de la 2F-ara-ATP demeurent toujours obscurs, on croit que les effets observés sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent tous à empêcher la croissance cellulaire, l'inhibition de la synthèse de l'ADN en étant le principal facteur. En outre, d'après les résultats d'études *in vitro*, l'exposition des lymphocytes des patients atteints de LLC à la 2F-ara-A provoque une forte fragmentation de l'ADN et l'apoptose.

Deux études ouvertes portant sur le phosphate de fludarabine ont été menées chez des patients atteints d'une LLC réfractaire à au moins un traitement standard comportant un agent alkylant. Au cours de ces deux études, le taux global de réponse objective était de 32 et de 48 %, et le délai médian de réponse, de 21 et de 7 semaines, respectivement.

## Pharmacocinétique

**Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine :** La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques de patients atteints de LLC a été observée après un intervalle médian de quatre heures et variait considérablement, la concentration maximale médiane étant d'environ 20  $\mu\text{mol/L}$ . La concentration de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques était systématiquement beaucoup plus élevée que la concentration plasmatique maximale de 2F-ara-A, ce qui indique une accumulation dans les cellules cibles. L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques a révélé l'existence d'une relation linéaire entre l'exposition extracellulaire à la 2F-ara-A (résultant de la concentration en 2F-ara-A et de la durée de l'incubation) et l'enrichissement intracellulaire en 2F-ara-A. Deux études indépendantes font respectivement état d'une demi-vie d'élimination médiane de la 2F-ara-ATP des cellules cibles de 15 et de 23 heures.

Aucune corrélation nette n'a été observée entre les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A et l'efficacité du traitement chez les patients atteints de cancer; cependant, la survenue d'une neutropénie et la variation de l'hématocrite indiquent que les effets cytotoxiques du phosphate de fludarabine, qui sont proportionnels à la dose administrée, inhibent l'hématopoïèse.

**Pharmacocinétique plasmatique et urinaire de la fludarabine (2F-ara-A) :** D'après les résultats d'études de phase I menées chez l'être humain, le phosphate de fludarabine se transforme rapidement en son métabolite actif, la 2F-ara-A, c'est-à-dire au cours des quelques minutes qui suivent sa perfusion. Par conséquent, les études de pharmacologie clinique sont axées sur la pharmacocinétique de la 2F-ara-A. Après perfusion pendant 30 minutes d'une dose unique de 25 mg de 2F-ara-AMP/m<sup>2</sup> à des patients atteints de cancer, la 2F-ara-A a atteint à la fin de la perfusion une concentration plasmatique maximale moyenne de 3,5 à 3,7  $\mu\text{mol/L}$ . Après une cinquième dose, on a fait état d'une accumulation modérée de 2F-ara-A, la concentration maximale moyenne de cette dernière variant entre 4,4 et 4,8  $\mu\text{mol/L}$  à la fin de la perfusion. Pendant un cycle de traitement de cinq jours, la concentration plasmatique minimale de 2F-ara-A a augmenté d'un facteur 2 environ. On n'a observé aucune accumulation de 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, la demi-vie initiale étant d'environ cinq minutes, la demi-vie intermédiaire, de une à deux heures, et la demi-vie terminale, de 20 heures environ.

Une comparaison inter-études de la pharmacocinétique de la 2F-ara-A fait état d'une clairance plasmatique totale moyenne de 79 mL/min/m<sup>2</sup> (2,2 mL/min/kg) et d'un volume moyen de distribution de 83 L/m<sup>2</sup> (2,4 L/kg). On a observé une grande variabilité entre les patients. Après administration par voie i.v. et orale de phosphate de fludarabine, les taux plasmatiques de 2F-ara-A et les ASC de la concentration plasmatique en fonction du temps ont augmenté de façon linéaire avec la dose, alors que les demi-vies, la clairance plasmatique et les volumes de distribution demeuraient constants, quelle que soit la dose, ce qui indique une relation linéaire par rapport à 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 une à deux 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.

Au cours de l'une des études, le volume de distribution moyen à l'équilibre ( $Vd_{eq}$ ) de la 2F-ara-A était de 96 L/m<sup>2</sup>, ce qui dénote un degré considérable de liaison tissulaire. Une autre étude, au cours de laquelle on a déterminé que le  $Vd_{eq}$  était de 44 L/m<sup>2</sup>, étaye l'hypothèse de la liaison tissulaire.

Selon une analyse compartimentale des données pharmacocinétiques, le facteur limitant de l'excrétion de la 2F-ara-A serait la libération du composé des sites de liaison tissulaire. On a établi une corrélation négative entre la clairance totale de la 2F-ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui évoque une élimination rénale du composé.

### **Populations et états particuliers**

**Insuffisance rénale:** D'après les résultats d'une étude des paramètres pharmacocinétiques du produit menée auprès de patients atteints ou non d'insuffisance rénale, chez les patients dont la fonction rénale est normale, de 40 à 60 % de la dose administrée par voie i.v. sont éliminés dans les urines. Des études de bilan massique effectuées chez des animaux de laboratoire avec du <sup>3</sup>H-2F-ara-AMP ont permis de constater la restitution complète des substances radiomarquées dans les urines. Un autre métabolite, la 2F-ara-hypoxanthine, qui représente le principal métabolite chez le chien, n'a été retrouvé chez l'être humain que dans une faible mesure. Chez les insuffisants rénaux, la clairance totale était réduite, ce qui témoigne de la nécessité de diminuer la dose. On a constaté une corrélation négative entre la clairance totale de la 2F-ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui évoque une élimination rénale du composé, que confirment les résultats d'une étude des paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A à la suite de l'administration de 2F-ara-AMP à des patients atteints de cancer dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient une insuffisance rénale à divers stades. La clairance totale du principal métabolite 2F-ara-A était en corrélation avec celle de la créatinine, ce qui confirme l'importance de la voie rénale pour éliminer le composé. La clairance rénale représentait en moyenne 40 % de la clairance totale. Aucune tendance marquée de la 2F-ara-A à se lier aux protéines n'a été mise en évidence au cours d'études *in vitro* faisant intervenir des protéines du plasma humain.

### **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE au réfrigérateur entre 2°C et 8°C. Éviter le gel. Jeter toute portion inutilisée.

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE doit être utilisé immédiatement après la dilution avec les solutions de perfusion recommandées et ne doit pas être conservé.

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE ne contient aucun agent de conservation antimicrobien; on doit donc prendre soin d'assurer la stérilité des solutions préparées.

Les produits médicamenteux pour administration parentérale doivent être inspectés visuellement

avant l'administration afin de déceler tout précipité et toute décoloration.

### **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE ne devrait pas être manipulé par des employées enceintes. On doit observer les procédures appropriées de manipulation et d'élimination, et prendre en considération les lignes directrices relatives aux médicaments cytotoxiques. Tout déversement ou déchet doit être éliminé par incinération.

La solution de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE doit être préparée avec prudence. Il est recommandé de porter des gants en latex et des lunettes de protection pour éviter toute exposition au produit en cas de bris de la fiole ou si le produit se répand accidentellement. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver à l'eau savonneuse et rincer abondamment. En cas de contact avec les yeux, rincer soigneusement à grande eau. Le contact par inhalation doit être évité.

### **PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Ingrédient médicamenteux : Chaque fiole renferme 50 mg de phosphate de fludarabine.

Ingrédients non médicinaux : Chaque fiole renferme 50 mg de mannitol et 6,60 mg d'hydroxyde de sodium.

pH : 6,0-7,1

#### Disponibilité :

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est présenté en fioles de 2 mL contenant 50 mg de phosphate de fludarabine, 50 mg de mannitol et 6,60 mg d'hydroxyde de sodium.

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est présenté en fioles à usage unique.

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est présenté dans un boîte contenant une seule fiole.

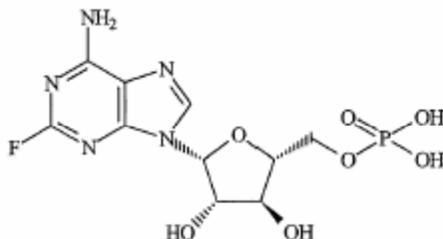
Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est muni d'un bouchon sans latex.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

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 :	C <sub>10</sub> H <sub>13</sub> FN <sub>5</sub> O <sub>7</sub> P 365,21
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques : Le phosphate de fludarabine est une poudre cristalline blanche à blanc cassé. Ses valeurs du pKa sont de  $3,2 \pm 0,1$  et  $5,8 \pm 0,1$  et son pH est de 2,0 (9 mg/mL dans l'eau).

Le phosphate de fludarabine est aisément soluble dans le diméthylsulfoxyde et dans le diméthylacétamide; modérément soluble dans l'eau; légèrement soluble dans le méthanol; insoluble dans l'acétone et dans le dichlorométhane.

### ÉTUDES CLINIQUES

Deux études ouvertes à un seul volet 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/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> pendant cinq jours tous les 28 jours. Le taux global de réponse objective au cours de ces études a été de 48 et 32 %, respectivement. 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 deux 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 sept des douze patients (58 %) de l'étude du MDACC et cinq des sept 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, 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/mm<sup>3</sup> au moment de la réponse dans un sous-groupe de patients qui présentaient une thrombocytopénie au départ.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Mode d'action

L'activité biologique de la 2F-ara-A a été évaluée au moyen de plusieurs modèles. Chez la souris, on a montré que la 2F-ara-A inhibait la synthèse de l'ADN dans des cultures de cellules leucémiques L1210 et un modèle *in vivo* de la leucémie L1210. *In vitro*, le traitement par la 2F-ara-A n'a pas totalement inhibé la synthèse de l'ARN, mais a considérablement réduit la synthèse protéique. On a montré que la 2F-ara-A n'était pas désaminée par l'adénosine désaminase, ce qui contribue à la stabilité du composé.

L'activité, le métabolisme et la toxicité de la 2F-ara-A dans la lignée lymphoblastoïde T humaine (CCRF-CEM) ont été comparés à ceux de la 9-β-D-arabino-furanosyl-adénine (ara-A). Les deux agents ont produit une inhibition semblable de la croissance cellulaire, à condition que l'ara-A soit protégée contre la désamination. Des études semblables sur la lignée CCRF-CEM ont montré que l'ara-A et la 2F-ara-A exerçaient un effet cytoréducteur tôt, de préférence pendant la phase S de la prolifération cellulaire. Les deux composés ont été convertis en triphosphates, qui se sont accumulés dans les cellules et ont inhibé la synthèse de l'ADN. On a aussi montré que ce métabolite nucléosidique, le 2F-ara-ATP, inhibait l'ADN polymérase α et, dans une moindre mesure, la ribonucléotide réductase dans des cellules leucémiques de souris (L1210), des cellules épithéliales humaines (HEp-2) et des cellules HeLa.

Dans les systèmes évalués, le 2F-ara-ATP est le métabolite actif qui inhibe l'ADN polymérase α et la ribonucléotide réductase, prévenant ainsi la synthèse de l'ADN. 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.

### **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 trois 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 trois 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 trois fois par jour pendant trois 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 six souris ont survécu longtemps (50 jours).

L'administration de trois 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 quatre grammes à la plus forte dose évaluée, ce qui donne à penser que le médicament a une certaine toxicité aiguë. Dans le modèle *in vivo* de leucémie de la souris, l'administration de trois doses par jour à intervalles de trois heures a été beaucoup plus efficace qu'une dose totale équivalente administrée d'un coup 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 une fois par jour pendant cinq jours, la dose non toxique maximale, définie comme la dose associée à la survie pendant 50 jours de sept ou huit 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 une fois par jour pendant cinq jours que quand il était injecté une seule fois le premier jour. L'administration quotidienne d'une dose non toxique pendant cinq jours a prolongé de 71 % la durée de vie des souris porteuses d'une tumeur et une dose supérieure et plus toxique administrée pendant cinq 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 intraveineuse (i.v.) ou orale que quand 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 cinq jours. Cette même dose administrée par voie i.v. pendant cinq jours a prolongé la durée de vie de 95 %, tandis qu'une dose de 1600

mg/kg administrée par voie orale pendant cinq 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 neuf 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'humain. On a montré que le médicament était modérément actif contre l'épithélioma 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'épithélioma 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'humain. La sensibilité d'unités formatrices de 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  $DL_{63}$  du phosphate de fludarabine a été de 0,51  $\mu\text{g/mL}$  pour les GM-CFUC humaines normales. Dans le test de sensibilité des cellules tumorales, les  $DL_{40}$  et  $DL_{78}$  du phosphate de fludarabine ont été de 0,26 et 0,77  $\mu\text{g/mL}$ , 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  $\text{mg/m}^2$  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. Il y a eu une forte corrélation entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et dans les cellules médullaires aspirées en même temps. Il y eu une relation inverse entre la capacité des cellules leucémiques de 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 progéniteurs médullaires prélevés chez un sujet normal et dix patients porteurs de tumeurs solides sans métastases médullaires ont été traités 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 progéniteurs médullaires a été moins

toxique que prévu compte tenu du pouvoir de myélosuppression 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.

### **Lymphocytotoxicité chez l'humain**

La lymphocytotoxicité du phosphate de fludarabine a été évaluée chez onze 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/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq jours.

Les sous-populations lymphocytaires ont été dénombrées avant le traitement et le cinquième jour du traitement, quatre 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 beaucoup réduit la récupération des cellules mononucléées totales, des lymphocytes T totaux et des lymphocytes non T non B totaux, mais la récupération des lymphocytes B n'a pas été pas modifiée.

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

### **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 mononucléées 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 trois 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 trois et 48 heures des CMSP avec 100 µg/mL de phosphate de fludarabine, le nombre de cellules correspondait respectivement 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 liée à la dose et au temps de la réponse des CMSP aux mitogènes.

### **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 quatre jours après leur mise en

culture. Après trois autres jours d'incubation, le nombre de cellules a été déterminé. L'inhibition de la croissance cellulaire a été liée à la dose et 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 1000 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 1 et au Tableau 2, 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/m<sup>2</sup>.

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 sur le métabolisme, la distribution et l'élimination figurent au Tableau 3, ci-dessous.

**Tableau 1**  
**PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE ET DE LA 2F-ARA-A**

Détail des études				RÉSULTATS					
Espèce	Dose du produit étudié (mg/m <sup>2</sup> )		Voie d'administration	Métabolite	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	Vd (mL)	Clairance mL/min	
Souris (BDF <sub>1</sub> ) 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 mi ----	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 <sub>ss</sub>	5,4 mL/min/kg	La clairance plasmatique totale a été plus de deux fois plus grande chez le chien que chez l'humain. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est environ 70 % plus élevé chez l'humain 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.

CLHP: chromatographie liquide à haute performance

CCM: chromatographie sur couche mince

**Tableau 1 (Suite)**  
**PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE ET DE LA 2F-ARA-A**

Détail des études				RÉSULTATS					
Espèce	Dose du produit étudié (mg/m <sup>2</sup> )		Voie d'administration	Métabolite	t <sub>1/2α</sub>	t <sub>1/2β</sub>	Vd (mL)	Clairance mL/min	
Singe (3 animaux)	20	2F-ara-AMP	I.V.	2F-ara-AMP (plasma)	56 min	----	----	----	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.
				2F-ara-A (plasma)	2,5-3,1 h	21,3-35,6h	----	----	
				2F-ara-A (LCR)	1,1-1,8h	20,4-29,8h	-----	----	
Souris (BDF <sub>1</sub> ) 25-31 g	30	2F-ara- A	I.V.	2F-ara-A Métabolites	17 min 30 min	72 min 124 min	----- -----	----- -----	Des analyses chromatographiques et spectrales standards on été utilisées.
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 standards on 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	-----	-----	De 12 à 14 % de la 2F-ara-A s'est liée aux protéines sériques.
	400	2F-ara-A	I.V.	Phosphate	131 min	-----	-----	-----	
				Métabolites 2F-ara-A	15 min	6,7h	-----	-----	

CLHP : chromatographie liquide à haute performance

CCM : chromatographie sur couche mince

**Tableau 2**  
**PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE ET DES SES MÉTABOLITES**

DONNÉES DES ÉTUDES			RÉSULTATS				
Espèce/modèle étudié	Dose du produit étudié	Voie d'administration	Métabolite	t <sub>1/2</sub>	Délai d'atteinte de la C <sub>max</sub>	C <sub>max</sub>	Commentaires
Souris (BD2F <sub>1</sub> ) Modèle de cellules tumorales P388	1485 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 (ascite) 2,1 h (ascite) 3,8 h (plasma) 3,0 h (plasma) ----	---- 4 h (ascite) 1-6 h (plasma) 4 h (plasma) 4 h (ascite)	---- ---- > 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 <sub>1</sub> ) Modèle de cellules tumorales P388	1485 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)	---- 1036 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 <sup>2</sup> 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<sub>max</sub>: concentration maximale  
I.P.: intrapéritonéale

Tableau 3  
**MÉTABOLISME, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE**

Espèce	Plan d'étude	Composé administré	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris (BDF <sub>1</sub> )	Administration 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	Administration 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.	<b>Sérum :</b> 2F-ara-A 2F-ara-HX <b>Tissus :</b> 2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-A 2F-ara-AMP 2F-ara-ADP 2F-ara-ATP
Souris (BD2F <sub>1</sub> )  Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	Administration i.v.	2F-ara-AMP	1,485 (mg/kg)	Ascite : concentration maximale de 2F-ara-A atteinte après 4 heures. Ascite : 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 <sub>1/2</sub> de la 2F-ara-A = 2,1 heures (ascite) ---- t <sub>1/2</sub> de la 2F-ara-A = 3,8 heures (plasma) t <sub>1/2</sub> de la 2F-ara-HX = 3 heures (plasma)	2F-ara-A (ascite et plasma) 2F-ara-HX (ascite et plasma) 2F-ara-ATP (intracellulaire) 2F-ara-AMP (intracellulaire)

**Tableau 3 (Suite)**  
**MÉTABOLISME, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE**

Espèce	Plan d'étude	Composé administré	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris (BD2F <sub>1</sub> )  Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	Administration i.p.	2F-ara-AMP	1,485 (mg/kg)	<p>La concentration maximale (1036 µM) du principal métabolite intracellulaire, le 2F-ara-ATP, a été atteinte 6 heures après l'administration du médicament dans les cellules P388.</p> <p>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.</p> <p>On a déterminé que le 2F-ara-ATP était le métabolite actif.</p>	<p>t<sub>1/2</sub> du 2F-ara-ATP = 4,1 heures (cellules P388)</p> <p>t<sub>1/2</sub> du 2F-ara-ATP = 2 heures (tissus hôtes)</p>	<p>----</p> <p>----</p>
Souris  Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	Administration i.p.	2F-ara-AMP	1,485 (mg/kg)	<p>La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans les cellules P388 a été de 930 µM.</p> <p>La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans la moelle osseuse a été de 34 nmol/µmol d'ADN.</p> <p>La concentration maximale de 2F-ara-ATP a été de 23 nmol/µmol d'ADN dans la muqueuse intestinale.</p> <p>La 2F-ara-A est rapidement passée de l'ascite au sang, à des concentrations proportionnelles à la dose.</p> <p>La synthèse de l'ADN a été inhibée à 1 % de l'inhibition observée chez les témoins après 6 heures.</p>	<p>La demi-vie d'élimination du 2F-ara-ATP des cellules P388 a été de 4,1 heures.</p> <p>La demi-vie d'élimination du 2F-ara-ATP de la moelle osseuse et de la muqueuse intestinale a été de 1,5 heure.</p> <p>La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A a été de 3,5 heures.</p>	<p>2F-ara-A</p> <p>2F-ara-ATP</p>

**Tableau 3 (Suite)**  
**MÉTABOLISME, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE**

Espèce	Plan d'étude	Composé administré	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Chien (Beagle)	Administration 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)	Administration 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)	Administration 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'humain.	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
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	Administration 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 <sub>1</sub> )	Administration 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 éliminée sous forme d'un métabolite en 24 heures.	2F-ara- AMP 2F-ara-ADP 2F-ara- ATP

**Tableau 3 (Suite)**  
**MÉTABOLISME, DISTRIBUTION ET ÉLIMINATION DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE**

Espèce	Plan d'étude	Composé administré	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	Administration 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 de l'ascite 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)	Administration 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.	----
Chien (Beagle)	Administration 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)	Administration 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)	Administration 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.	----

### **Pharmacocinétique chez l'humain**

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 la 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'humain, le phosphate de fludarabine est rapidement converti en 2F-ara-A, soit quelques minutes après la perfusion i.v., puis 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 la UT et la demi-vie terminale médiane a été d'environ huit heures au cours de celle du MDACC. Ces valeurs se comparent favorablement à la demi-vie terminale moyenne de 10,16 heures qu'ont obtenue 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/m<sup>2</sup>.

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 huit à dix 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 la UT et de l'OSU ont constaté qu'il y avait 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 (myélosuppression) est liée à la dose.

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

### Méthodes

Les paramètres pharmacocinétiques du principal métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminés chez sept patients adultes (6 hommes; 1 femme) recevant une fois par jour pendant cinq jours 18 ou 25 mg/m<sup>2</sup> 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 linéaire 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/m<sup>2</sup>/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/m<sup>2</sup>/jour, la concentration plasmatique moyenne de 2-fluoro-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 cinq jours.

Le Tableau 4 présente les paramètres pharmacocinétiques issus de cette étude

**Tableau 4**  
**PARAMÈTRES CINÉTIQUES DE LA 2F-ARA-A**

Patient	SC (m <sup>2</sup> )	Dose		Durée de la perfusion (min)		Conc. max. (µg/mL)		Clairance (L/h/m <sup>2</sup> )		Volume de distribution (L/m <sup>2</sup> )		t <sub>1/2</sub> (h)	
		mg/m <sup>2</sup>	mg	Jour 1	Jour 5	Jour 1	Jour 5	Plasma	Tissus	Vd <sub>ss</sub>	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 <sup>a</sup>	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 <sup>b</sup>	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	— <sup>c</sup>	5,28	9,9	88,6	37,0	1,26	13,9
7	2.06	25	51	30	30	0,336	0,458 <sup>b</sup>	12,71	33,8	135,2	55,2	0,59	8,44
Moyenne								9,1	20,1	96,2	37,8	0,60 <sup>d</sup>	9,24 <sup>d</sup>
Écart-type								3,8	10,9	26,0	15,4	-	-

<sup>a</sup> Patient exclu du calcul de la moyenne et de l'écart-type

<sup>b</sup> Concentrations du jour 5 déterminées à partir des prélèvements du jour 4

<sup>c</sup> Concentrations non déterminées le jour 5

<sup>d</sup> Moyenne harmonique de la demi-vie

Le volume de distribution (Vd) moyen dans le compartiment central a été de 37,8 L/m<sup>2</sup> et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (Vd<sub>ss</sub>), de 96,2 L/m<sup>2</sup>. La clairance tissulaire

moyenne a été de 20,1 L/h/m<sup>2</sup> et la clairance plasmatique moyenne, de 9,1 L/h/m<sup>2</sup>. La baisse des concentrations plasmatiques a été biexponentielle, la moyenne harmonique de la demi-vie initiale (t<sub>1/2α</sub>) ayant été de 0,6 heure et celle de la demi-vie terminale (t<sub>1/2β</sub>), de 9,2 heures. Comme l'indique le Tableau 5, environ 24 % du composé mère, le phosphate de fludarabine, a été éliminé dans l'urine sous forme de 2F-ara-A pendant les cinq 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	357	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 Tableau 6, 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 de rang 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 de rang 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 aucun 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 <sup>2</sup> par jour pendant 5 jours)	ASC <sup>a</sup> (mg · h/L)	NAG <sup>b</sup>	Clairance de la créatinine (mL/min)
1	18	6,4	3999	76
7	25	9,73	1916	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

<sup>a</sup> Jours 0 à 5

<sup>b</sup> Nombre absolu de granulocytes

### ***Résumé et conclusions***

Chez des sujets recevant par voie intraveineuse des doses de 18 et 25 mg/m<sup>2</sup>/jour pendant cinq 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/m<sup>2</sup> et la clairance tissulaire moyenne, de 20,1 L/h/m<sup>2</sup>. Le Vd<sub>ss</sub> moyen a été de 96,2 L/m<sup>2</sup>, soit environ le double du poids corporel, ce qui donne 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 myélosuppression 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; 7 femmes) recevant une perfusion de 30 minutes du médicament une fois par jour pendant cinq jours de suite. Dix des patients présentaient un lymphome et neuf, une leucémie. Au cours de cette étude, cinq patients ont reçu des doses de 20 mg/m<sup>2</sup>/jour, cinq patients ont reçu 25 mg/m<sup>2</sup>/jour, un patient a reçu 30 mg/m<sup>2</sup>/jour, quatre patients ont reçu 50 mg/m<sup>2</sup>/jour, deux patients ont reçu 100 mg/m<sup>2</sup>/jour et deux patients ont reçu 125 mg/m<sup>2</sup>/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 mononucléées 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/m<sup>2</sup>/jour, des concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A (1,4 et 2,2 µM) n'ont pu être décelées que chez deux patients et la 2F-ara-A était totalement indécélable trois heures après la fin de la perfusion de phosphate de fludarabine.

Aux doses de phosphate de fludarabine de 50 à 125 mg/m<sup>2</sup>/jour, l'élimination de la 2F-ara-A a été biphasique et indépendante de la dose, la demi-vie initiale ( $t_{1/2\alpha}$ ) médiane ayant été de 1,41 heure et la demi-vie terminale ( $t_{1/2\beta}$ ) médiane, d'environ huit heures. Le Tableau 7 présente les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques chez des patients présentant une récurrence de leucémie (N=8, patients n<sup>os</sup> 5 à 12).

**Tableau 7**  
**CARACTÉRISTIQUES PHARMACOLOGIQUES DE LA 2F-ARA-A DANS LE**  
**PLASMA DE PATIENTS PRÉSENTANT UNE RÉCIDIVE DE LEUCÉMIE**

Patient	Dose de phosphate de fludarabine (mg/m <sup>2</sup> )	Paramètres relatifs à la 2F-ara-A		
		t <sub>1/2α</sub> <sup>a</sup> (h)	t <sub>1/2β</sub> <sup>b</sup> (h)	ASC <sup>c</sup> (μM·h)
5	50	3,30 <sup>d</sup>	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 <sup>c</sup>	15
9	100	1,40	8,90	15
10	100	1,87	6,88	37
11	125	0,93 <sup>d</sup>	13,00	94
12	125	2,20	6,22	37
Médiane	112,5	1,64	7,89	37

<sup>a</sup> Demi-vie d'élimination initiale

<sup>b</sup> Demi-vie d'élimination terminale

<sup>c</sup> Période de calcul de la courbe de concentration-temps : 24 heures

<sup>d</sup> Comme le premier échantillon a été prélevé après deux heures, cette valeur a été obtenue par extrapolation de la ligne jusqu'à 30 minutes.

<sup>e</sup> 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<sub>1/2β</sub>.

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/m<sup>2</sup>, 50 mg/m<sup>2</sup> et 100 ou 125 mg/m<sup>2</sup>) a clairement fait ressortir qu'elles étaient liées à la dose (Tableau 8). L'élimination cellulaire n'était pas liée à la dose, la demi-vie ayant été d'environ 15 heures à toutes les doses. Il y a eu une forte corrélation 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 donne 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, il y a eu un rapport inverse 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 qu'avaient les cellules avant le traitement de synthétiser l'ADN. 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 <sup>2</sup> )	Paramètres relatifs au 2F-ara-ATP		
			Maximum (µM)	t <sub>1/2</sub> <sup>a</sup> (h)	ASC <sup>b</sup> (µM·h)
1	LLC <sup>c</sup>	20	42	13,3	600
2	LDBD <sup>d</sup>	20	51	16,8	840
3	LDGC <sup>c</sup>	25	15	13,7	220
4	LNCM <sup>f</sup>	25	24	>24,0	480
	Médiane	22,5	33	15,3	540
5	LMA <sup>g</sup>	50	58	10,7	780
6	LAM <sup>h</sup>	50	47	>24,0	700
7	LAM	50	147	14,1	2060
8	LAL <sup>i</sup>	50	105	12,8	1340
	Médiane	50	82	13,5	1060
9	LAM	100	112	>24,0	2560
10	LMC-CB <sup>j</sup>	100	1	6,0	10
11	LAL	125	747	5,2	3470
12	LAL	125	226	>24,0	6050
	Médiane	112,5	169	15,0	3015

<sup>a</sup> Demi-vie d'élimination

<sup>b</sup> Période de calcul des courbes de concentration-temps : 24 heures

<sup>c</sup> Leucémie lymphoïde chronique

<sup>d</sup> Lymphome diffus bien différencié

<sup>e</sup> Lymphome diffus à grandes cellules

<sup>f</sup> Lymphome nodulaire à cellules mixtes

<sup>g</sup> Leucémie myélomonocytaire aiguë

<sup>h</sup> Leucémie aiguë myéloblastique

<sup>i</sup> Leucémie aiguë lymphoblastique

<sup>j</sup> Leucémie myéloïde chronique en crise blastique

### **Résumé et conclusions**

Chez des sujets recevant des doses de 20 à 125 mg/m<sup>2</sup>/jour par voie intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques a été biexponentielle, la demi-vie initiale (t<sub>1/2α</sub>) médiane de la 2F-ara-A ayant été de 1,41 heure et sa demi terminale (t<sub>1/2β</sub>) médiane, d'environ huit 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, il y a eu une forte corrélation entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et dans les cellules médullaires aspirées en même temps. Il y a eu une relation inverse entre la capacité des cellules leucémiques de 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 reçu une perfusion i.v. rapide (de 2 à 5 minutes) de phosphate de fludarabine. Sept patients ont reçu une dose de 260 mg/m<sup>2</sup>, un patient a reçu une dose de 160 mg/m<sup>2</sup>, huit patients ont reçu une dose de 120 mg/m<sup>2</sup>, quatre patients ont reçu une dose de 100 mg/m<sup>2</sup> et six patients ont reçu une dose de 80 mg/m<sup>2</sup>. Le phosphate de fludarabine était indécélable dans le plasma cinq minutes après la perfusion. Les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A, principal métabolite du phosphate de fludarabine, ont été déterminées par CLHP pendant les 30 heures suivant la perfusion. Les données sur l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été analysées à l'aide du programme d'ordinateur NONLIN et, en utilisant les équations pour la perfusion intraveineuse rapide, on a constaté qu'elles correspondaient à un modèle ouvert à trois compartiments avec élimination du premier ordre du compartiment central (sang).

#### 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 Tableau 9. La demi-vie initiale ( $t_{1/2\alpha}$  moyenne) du métabolite a été très courte, soit de 5,42 minutes, la demi-vie intermédiaire ( $t_{1/2\beta}$  moyenne) a été de 1,38 heure et la demi-vie terminale ( $t_{1/2\gamma}$  moyenne) a été de 10,16 heures. Chez les 26 patients, la demi-vie terminale a été d'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/m<sup>2</sup>, ayant été en moyenne de 68,98 mL/min/m<sup>2</sup>.

**Tableau 9**  
**2F-ARA-A : MOYENNE HARMONIQUE DES DEMI-VIES, TEMPS DE SÉJOUR MOYEN ET CLAIRANCE CORPORELLE TOTALE**

Dose mg/m <sup>2</sup>	N <sup>bre</sup> de patients	$t_{1/2\alpha}$ (min)	$t_{1/2\beta}$ (heure)	$t_{1/2\gamma}$ (heure)	TSM (heure)	$Cl_t$ (mL/min/m <sup>2</sup> )
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
C.V. (%)	-	-	-	-	-	33,7

C.V.: coefficient de variation

**Tableau 10**  
**2F-ARA-A : PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES MOYENS RELATIFS AU VOLUME**

Dose mg/m <sup>2</sup>	N <sup>bre</sup> de patients	V <sub>1</sub> (L/m <sup>2</sup> )	V <sub>2</sub> (L/m <sup>2</sup> )	V <sub>3</sub> (L/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>ss</sub> (L/m <sup>2</sup> )	Vd <sub>γ</sub> (L/m <sup>2</sup> )
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
C.V. (%)		31,9	25,1	40,7	25,7	28,0

Le Tableau 10 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/m<sup>2</sup>). Selon le volume de distribution à l'état d'équilibre, il y avait une liaison significative du médicament aux composantes tissulaires (Vd<sub>ss</sub> = 44,22 L/m<sup>2</sup>). La plus petite des constantes de vitesse microscopique était k<sub>31</sub>, 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 Tableau 11 donne les constantes de vitesse microscopique pour les neuf premiers patients étudiés.

**Tableau 11**  
**CONSTANTES DE VITESSE MICROSCOPIQUE DE LA 2F-ARA-A (N= 9)**

Patient	Dose mg/m <sup>2</sup>	k <sub>12</sub> (min <sup>-1</sup> )	k <sub>21</sub> (min <sup>-1</sup> )	k <sub>13</sub> (min <sup>-1</sup> )	k <sub>31</sub> (min <sup>-1</sup> )	k <sub>10</sub> (min <sup>-1</sup> )
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
C.V. (%)		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 (AST), alanine-aminotransférase (ALT), lactico-déshydrogénase (LDH), phosphatases alcalines, 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 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  $\gamma$  et l'hématocrite ( $p = 0,035$ ). Le Tableau 12 et le Tableau 13 donnent les coefficients de corrélation et les valeurs p pour les corrélations ci-dessus.

**Tableau 12**  
**CORRÉLATION ENTRE LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA 2F-ARA-A, D'UNE PART, ET LA CLAIRANCE DE LA CRÉATININE ET LA CRÉATININE SÉRIQUE, D'AUTRE PART**

	Paramètre pharmacocinétique	Coefficient de corrélation (r) <sup>a</sup>	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

<sup>a</sup> Les coefficients de corrélation de Pearson ont été confirmés par les corrélations de Spearman.

**Tableau 13**  
**CORRÉLATION ENTRE LES PARAMÈTRES PHARMACOCINÉTIQUES DE LA 2F-ARA-A ET DES PARAMÈTRES CLINIQUES**

Paramètre pharmacocinétique	Paramètre clinique	Coefficient de corrélation (r) <sup>a</sup>	Valeur P	N
Cl <sub>t</sub>	Azote uréique du sang	-0,48	0,012	26
Cl <sub>t</sub>	Hémoglobine	0,42	0,035	26
Cl <sub>t</sub>	Hématocrite	0,46	0,017	26
Vd <sub>γ</sub>	Azote uréique du sang	-0,39	0,050	26
Vd <sub>γ</sub>	Toxicité leucocytaire	-0,46	0,025	24
γ	Hématocrite	0,41	0,035	26

<sup>a</sup> 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 neuf premiers patients inscrits à l'étude a mis en évidence une bonne correspondance avec la gravité de la neutropénie chez ces patients (Tableau 14), ce qui montre que la capacité du composé d'inhiber l'hématopoïèse semble être liée à la dose.

**Tableau 14**  
**AIRE SOUS LA COURBE DE CONCENTRATION PLASMATIQUE-TEMPS ET DEGRÉ DE NEUTROPÉNIE**

Patient	Dose (mg/m <sup>2</sup> )	ASC (μM min x 10 <sup>-3</sup> )	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

## TOXICOLOGIE

Les pages suivantes présentent les données issues des études de toxicité aiguë (Tableau 15 et Tableau 16) et de toxicité chronique (Tableau 17), ainsi que des études sur le pouvoir mutagène (Tableau 18) et la reproduction (Tableau 19).

**Tableau 15**  
**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 <sub>1</sub> ) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,3 à 23,6 g	180 (90 mâles, 90 femelles)	0	Réduction de l'activité motrice (réversible chez les survivants), spasmes toniques et morts liés à la dose. Doses létales (mg/kg) approximatives :				
			800					
			967		DL <sub>10</sub>	DL <sub>50</sub>	DL <sub>90</sub>	
			1170		M	979,2	1404,2	2013,6
			1414		F	780,2	1235,6	1956,9
			1710		M et F	874,4	1321,1	1995,9
			2068					
2500								
			Pas de traitement					
Létalité de cinq doses quotidiennes  Injection intraveineuse  Étude n° SIB 6101.3	Souris (CD2F <sub>1</sub> ) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 17,1 à 23,8 g	270 (135 mâles, 135 femelles)	0	Réduction de l'activité motrice (réversible chez les survivants) et morts liés à la dose. Doses létales (mg/kg/jour) approximatives :				
			325					
			412		DL <sub>10</sub>	DL <sub>50</sub>	DL <sub>90</sub>	
			523		M	404,6	593,3	870,0
			664		F	355,4	496,8	694,5
			843		M et F	372,5	542,7	790,7
			1070					
1358								
			Pas de traitement					

**Tableau 15 (Suite)**  
**ÉTUDES DE TOXICITÉ AIGUË CHEZ LA SOURIS**

<b>Type d'étude et voie d'administration</b>	<b>Renseignements sur les animaux</b>	<b>Nombre d'animaux</b>	<b>Dose mg/kg/jour</b>	<b>Résultats</b>
<p>Toxicité d'une dose unique</p> <p>Injection intraveineuse</p> <p>Étude n° SIB 6101.7</p>	<p>Souris (CD2F<sub>1</sub>)</p> <p>Âge : 6 à 8 semaines</p> <p>Poids : 18,6 à 23,2 g</p>	<p>100 (50 mâles,, 50 femelles)</p>	<p>Mâles :</p> <p>0</p> <p>490<sup>a</sup></p> <p>979<sup>b</sup></p> <p>1404<sup>c</sup></p> <p>Pas de traitement</p> <p>Femelles :</p> <p>0</p> <p>390<sup>a</sup></p> <p>780<sup>b</sup></p> <p>1236<sup>c</sup></p> <p>Pas de traitement</p>	<p>Effets liés à la dose sur les systèmes nerveux et hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL<sub>50</sub> : létale pour les mâles et les femelles (effets plus aigus chez les femelles). DL<sub>10</sub> : légèrement toxique pour l'appareil rénal et le système hématopoïétique, avec baisse du poids relatif des testicules. ½ de la DL<sub>10</sub> : réduction de l'activité motrice chez quelques souris, réduction du poids relatif moyen des testicules.</p>
<p>Toxicité de cinq doses quotidiennes</p> <p>Injection intraveineuse</p> <p>Étude n° SIB 6101.4</p>	<p>Souris (CD2F<sub>1</sub>)</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<sup>a</sup></p> <p>405<sup>b</sup></p> <p>593<sup>c</sup></p> <p>Pas de traitement</p> <p>Femelles :</p> <p>0</p> <p>178<sup>a</sup></p> <p>355<sup>b</sup></p> <p>497<sup>c</sup></p> <p>Pas de traitement</p>	<p>Effets liés à la dose sur le système hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL<sub>50</sub> : létale pour les mâles et les femelles. DL<sub>10</sub> : toxicité tardive pour les testicules (réduction du poids relatif moyen des testicules). ½ de la DL<sub>10</sub> : peut être considérée sûre chez la souris.</p>

<sup>a</sup>=½ de la DL<sub>10</sub>

<sup>b</sup>=DL<sub>10</sub>

<sup>c</sup>=DL<sub>50</sub>

**Tableau 16**  
**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 1400 2000	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 mort. La DL <sub>50</sub> approximative a été de 910 mg/kg chez les mâles et de 1050 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 <sup>a</sup> 131,2 <sup>b</sup> 262,4 <sup>c</sup> 393,6 <sup>d</sup> 524,8 <sup>e</sup>	Les signes de toxicité liés à la dose ont notamment été changements de l'état clinique et effets indésirables sur le système hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et hépatique. De plus, chez les mâles, la dose de quatre fois la MELD <sub>10</sub> 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 <sub>10</sub> et la MELD <sub>10</sub> 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 9 mois Poids : 6,5 à 11,7 kg	24 (12 mâles, 12 femelles)	0 5,59 <sup>a</sup> 55,85 <sup>b</sup> 111,76 <sup>c</sup> 167,7 <sup>d</sup> 223,52 <sup>e</sup>	Les signes de toxicité liés à la dose ont notamment été changements de l'état clinique et effets indésirables sur le système hématopoïétique et les appareils rénal, digestif et hépatique entraînant le sacrifice des animaux moribonds ou la mort, après huit jours ou avant, de tous les animaux recevant quatre fois la MELD <sub>10</sub> et d'une femelle recevant trois fois la MELD <sub>10</sub> . La dose de 1/10 de la MELD <sub>10</sub> et la MELD <sub>10</sub> ont été considérées sûres, les effets observés ayant été minimes et facilement réversibles.

MELD = Mouse Equivalent Lethal Dose

<sup>a</sup>=1/10 de la MELD<sub>10</sub>

<sup>b</sup>=MELD<sub>10</sub>

<sup>c</sup>=2 fois la MELD<sub>10</sub>

<sup>d</sup>=3 fois la MELD<sub>10</sub>

<sup>e</sup>=4 fois la MELD<sub>10</sub>

**Tableau 17**  
**ÉTUDES DE TOXICITÉ SUBCHRONIQUE – ADMINISTRATION INTRA VEINEUSE PENDANT 13 SEMAINES**  
**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
<p style="text-align: center;">Toxicité subchronique (13 semaines)</p> <p style="text-align: center;">Intraveineuse</p> <p style="text-align: center;">Étude n° TBT03-003</p>	<p style="text-align: center;">Rat (Sprague-Dawley)</p> <p style="text-align: center;">Âge : 8 à 14 semaines</p> <p style="text-align: center;">Poids : 215 à 312 g</p>	<p style="text-align: center;">160 (80 mâles, 80 femelles)</p>	<p style="text-align: center;">0, 1, 10, 50</p>	<p>Globalement, dans tous les groupes posologiques, neuf animaux sont morts au cours des 13 semaines de l'étude. Aucune des morts 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 diminution du poids absolu des testicules et, chez les animaux des deux sexes, augmentation (par rapport au poids vif) du poids des glandes surrénales, des reins, du foie et de la rate. Il y a eu une corrélation 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 style="text-align: center;">Toxicité subchronique (13 semaines)</p> <p style="text-align: center;">Intraveineuse</p> <p style="text-align: center;">Étude n° TBT03-002</p>	<p style="text-align: center;">Chien (beagle)</p> <p style="text-align: center;">Âge : 12 à 16 mois</p> <p style="text-align: center;">Poids : 7,1 à 17,9 kg</p>	<p style="text-align: center;">16 (8 mâles, 8 femelles)</p>	<p style="text-align: center;">0, 1, 10, 50</p>	<p>Un des chiens mâles recevant 50 mg/kg/jour est mort le 42<sup>e</sup> 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 18**  
**ÉTUDES SUR LE POUVOIR MUTAGÈNE**

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test de mutagenèse d'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><u>Tests avec et sans activation :</u> 0,0015, 0,005, 0,015, 0,05, 0,15, et 0,5 mg/boîte</p>	<p><u>Test sans activation</u> Le phosphate de fludarabine, à des concentrations de 0,0015 à 0,15 mg/boîte, n'a pas augmenté le nombre moyen de révertants par boîte par rapport à la valeur témoin négative pour chacune des quatre souches bactériennes. La plus forte concentration évaluée, soit 0,5 mg/boîte, 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/boîte, il n'y a pas eu d'augmentation du nombre moyen de révertants par boîte par rapport à la valeur témoin pour les quatre souches bactériennes. À la concentration de 0,5 mg/boîte, 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>
<p>Test des échanges de chromatides-soeurs</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, 1000, 1500, 2000 et 2500 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 1000 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 1000 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>

**Tableau 18 (Suite)**  
**ÉTUDES SUR LE POUVOIR MUTAGÈNE**

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test CHO/HGPRT Test de mutagenèse sur cellules de mammifères</p> <p align="center">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, 1000, 1500, 2000 et 2500 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 1000 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>
<p>Test d'aberrations chromosomiques</p> <p align="center">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, 130,260 µg/mL</p> <p><u>Test avec activation :</u> 30, 50, 100, 150, 300, 500, 1000, 1500, 2000 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 dans lesquelles il y avait des aberrations chromosomiques (excluant et incluant les brèches) a été décelée aux concentrations de 1500 et 2000 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>

**Tableau 18 (Suite)**  
**ÉTUDES SUR LE POUVOIR MUTAGÈNE**

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test du micronoyau chez les souris</p> <p>Étude n° PHRR AD76</p>	<p>Souris, NMRI (SPF)</p>	<p>0, 100, 300 et 1000 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 1000 mg/kg, trois des 20 souris présentaient une apathie modérée et le surlendemain, deux des 20 souris sont mortes.</p> <p>Dans le groupe recevant la dose de 1000 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>
<p>Test de létalité dominante</p> <p>Étude n° PHRR AV36</p>	<p>Souris, NMRI, BR (SPF)</p>	<p>0, 100, 300 et 800 mg/kg de poids vif</p> <p>Cyclophosphamide (120 mg/kg) comme témoin positif</p>	<p>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 %.</p> <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 19**  
**ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION – TOXICITÉ DÉVELOPPEMENTALE DU PHOSPHATE DE FLUDARABINE**  
**ADMINISTRÉ PAR VOIE INTRA VEINEUSE**

Type d'étude et voie d'administration	Renseignements sur les animaux	N <sup>bre</sup> d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Étude de détermination des doses toxiques pour le développement</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 omphalocèle et diverses anomalies des membres et de la queue, chez dix fœtus de deux 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 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 morts liées 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 a été de 1 mg/kg/jour.</p>

**Tableau 19 (Suite)**  
**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 <sup>bre</sup> d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Étude de détermination des doses toxiques pour le développement</p> <p>Injection intraveineuse (jours 6 à 18 de la gestation)</p> <p>Étude n° TBT03-005</p>	<p>Lapin blanc de Nouvelle-Zélande</p> <p>Âge : 6 mois</p> <p>Poids : 3,0 à 3,9 kg</p>	30 femelles	<p>0</p> <p>1</p> <p>5</p> <p>10</p> <p>25</p> <p>50</p>	<p>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 a été de 1 mg/kg/jour.</p>
<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>	80 femelles	<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 des 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 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 un fœtus.</p>

## RÉFÉRENCES

1. Cheson B.D., Bennett J.M., Rai K.R. *et al.* Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: Recommendations of the National Cancer Institute-Sponsored Working Group. *Amer J. Hematol* 1988; 29:152-163.
2. Chun H.G., Leyland-Jones B.R., Caryk S.M. *et al.* Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate. *Cancer Treat Rep* 1986; 70: 1225-1228.
3. Dannhauser L., Plunkett W., Keating M. *et al.* 9- $\beta$ -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5'- monophosphate (F-ara-AMP) in plasma and tumor cells of patients with relapsed leukemia and lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986; 18(2): 145-152.
4. DeSouza J.V., Grever M., Neidhart J.A. *et al.* Comparative pharmacokinetics and metabolism of fludarabine phosphate (NSC 312887) in man and dog. *Proc AACR* 1984;25: 361 (abstract).
5. Gandhi V., Kemena A., Keating M.J. *et al.* Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leukemia and Lymphoma* 1993;10:49-56.
6. Hersh M.R., Kuhn J.G., Phillips J.L. *et al.* Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC312887). *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17: 277-280.
7. Huang P., Robertson L.E., Wright S. and Plunkett W. High molecular weight DNA fragmentation: a critical event in nucleoside analogue-induced apoptosis in leukemia cells. *Clinical Cancer Research* 1995; 1:1005-1013.
8. Kemena A., Keating M.J. and Plunkett W. Plasma and cellular bioavailability of oral fludarabine. *Blood* 1991;78: 52a (abstract).
9. Klasa R.J., Meyer R.M. *et al.* Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20 :4649-54.
10. Malspeis L., DeSouza J.V., Stabus A.E. *et al.* Pharmacokinetics of 2-F-ara-AMP in man during a phase I clinical trial. *Investigational New Drugs* 1984;2: 116.
11. Malspeis L., Grever M.R., Staubus A.E. and Young D. Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9- $\beta$ -D- Arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during the phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Seminars in Oncology* 1990;17:18-32.
12. Maung Z.T., Wood A.C., Jackson G.H., *et al.* Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *British J Haematology* 1994;88:649-652.
13. Plunkett W., Gandhi V., Huang P. *et al.* Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Seminars in Oncology* 1993;20:2-12.
14. Robertson L.E., Chubb S, Meyn R.E., Story M., Ford R., Hettelman W.N. and Plunkett W. Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-Chloro-2-deoxyadenosine and 9- $\beta$ -D- Arabinosyl-2-fluoroadenine. *Blood* 1993;81: 143-150.
15. Robertson L.E. and Plunkett W. Apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia and Lymphoma* 1993; 11:71-74.
16. Spriggs D.R., Stopa E., Mayer R.J. *et al.* Fludarabine phosphate (NSC312887) infusions for the treatment of acute leukemia: phase I and neuropathological study. *Cancer Res.* 1986;46:5953-5958.

17. White E.L., Shaddix S.C., Brockman R.W. *et al.* comparison of the actions of 9- $\beta$ -D-Arabinofuranosyl- 2-Fluoroadenine and 9- $\beta$ -D-Arabinofuranosyladenine on target enzymes from mouse tumor cells. *Cancer Res.* 1982;42:2260-2264.
18. Zinzani P.L., Buzi M., Farabegoli P., Tosi P., Fortuna A., Visani G., Martinelli G., Zaccaria A. and Tura S. Induction of "In Vitro" apoptosis by fludarabine in freshly isolated B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Leukemia and Lymphoma* 1994
19. Monographie de Produit, Fludara<sup>®</sup> (PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE and tablets). Berlex Canada Inc., Lachine, Quebec, 31 mars 2006.
20. Monographie de Produit, <sup>Pr</sup>Cytarabine Injection (cytarabine). Hospira Healthcare Corporation., Saint-Laurent, Québec, 29 juillet 2009. N° de contrôle : 129603

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR**

**Pr PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE,  
Norme de Mylan**  
(Phosphate de fludarabine injectable)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE et s'adresse tout particulièrement au consommateur. Il ne s'agit que d'un résumé qui ne donne pas tous les renseignements pertinents sur le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veuillez lire ce dépliant attentivement avant de commencer à utiliser le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. Conserver ce dépliant, car vous pourriez devoir le consulter à nouveau. Ce dépliant vous fournira des renseignements relatifs aux risques et bienfaits d'un traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. Il vous informera également sur le mode d'emploi approprié du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE et sur les états de santé dont vous devriez informer votre médecin. Si vous avez des questions ou si vous avez besoin de conseils, adressez-vous à votre médecin, votre professionnel de la santé ou votre pharmacien. Ce produit vous a été prescrit personnellement et vous ne devriez pas en donner à d'autres. Cela pourrait leur être nocif, même si leurs symptômes sont pareils aux vôtres.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est un médicament cytotoxique (contre le cancer). Il s'administre sous forme de solution par perfusion lente (goutte-à-goutte) dans une veine (voie intraveineuse).

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est employé pour le traitement d'un type de cancer appelé leucémie lymphoïde chronique (LLC). D'habitude, le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est employé en deuxième intention, autrement dit, après qu'un traitement précédent a échoué ou cessé d'être efficace. Il peut également servir à traiter le lymphome non hodgkinien (LNH) de faible malignité. La LLC et le LNH de faible malignité sont des cancers qui touchent les lymphocytes (cellules de la famille des globules blancs).

En présence de LLC et de LNH de faible malignité, des lymphocytes anormaux sont produits en quantité excessive, et des ganglions lymphatiques se mettent à grossir dans diverses parties du corps. Ces lymphocytes ne fonctionnent pas normalement ou sont trop jeunes (immatures) pour lutter contre les infections. S'ils sont trop nombreux, les lymphocytes anormaux prennent la place des cellules sanguines saines dans la moelle osseuse, là où se forment les nouvelles cellules sanguines. Quand les cellules sanguines saines ne sont pas assez nombreuses, le corps est sujet

aux infections, à l'anémie, aux ecchymoses (bleus), aux saignements abondants ou bien à la défaillance d'un organe.

**Les effets de ce médicament :**

Toutes les cellules du corps produisent de nouvelles cellules, des répliques d'elles-mêmes, en se divisant. Pour que la division ait lieu, le matériel génétique des cellules (ADN) doit être copié et reproduit. Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE empêche la production de nouvel ADN. Par conséquent, lorsque le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE pénètre dans les cellules cancéreuses, il empêche leur multiplication. Il a été établi que le phosphate de fludarabine est particulièrement efficace contre certains cancers qui touchent les lymphocytes (globules blancs).

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

Ne prenez pas de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION si :

- vous êtes enceinte ou si vous allaitez;
- vous êtes allergique (hypersensible) à n'importe lequel des ingrédients entrant dans la composition de ce médicament;
- votre fonction rénale est très ralentie;
- vous n'avez pas assez de globules rouges à cause de la destruction de ces cellules (anémie hémolytique).

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE ne devrait pas être utilisé avec un médicament appelé pentostatine (désoxycofomycine).

**L'ingrédient médicinal :**

Le phosphate de fludarabine

**Les ingrédients non médicinaux importants :**

Le mannitol et l'hydroxyde de sodium

**La présentation :**

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE est présenté en fioles de 2mL contenant 50 mg de phosphate de fludarabine, 50 mg de mannitol et 6,60 mg d'hydroxyde de sodium.

La fludarabine pour administration intraveineuse est présentée dans une boîte contenant une seule fiole à usage unique.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS****Mises en garde et précautions graves**

- De graves effets indésirables touchant le système nerveux central, dont la perte de la vue, le coma et la mort, sont survenus chez le tiers des patients qui ont reçu du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE en doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée dans le traitement de la LLC. Ces effets sont survenus rarement ou peu souvent chez des patients qui recevaient la dose recommandée dans le traitement de la LLC (voir la section **Effets secondaires**).
- Des cas d'anémie hémolytique (destruction rapide des globules rouges) grave ou mortelle dans certains cas sont survenus chez des patients qui avaient reçu le phosphate de fludarabine. Cet effet peut survenir, que le patient ait déjà reçu du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE dans le passé ou non (voir la section **Effets secondaires**).
- Ce médicament ne doit pas être pris en association avec la pentostatine (désoxycoformycine).

Consultez votre médecin AVANT de recevoir du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE si :

- vos reins ne fonctionnent pas bien
- votre foie ne fonctionne pas bien
- vous ne vous sentez pas très bien;
- vous avez plus de 75 ans;
- vous êtes atteint du zona ou l'avez déjà eu;
- vous avez besoin d'une transfusion sanguine et recevez à l'heure actuelle ou avez déjà reçu du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE

Si vous avez plus de 75 ans ou que votre foie ou vos reins ne fonctionnent pas bien, vous devrez subir des examens spéciaux à intervalles réguliers durant le traitement.

Le nombre de globules sanguins sains peut diminuer durant le traitement; il sera vérifié par des analyses de sang à intervalles réguliers.

L'emploi de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE peut nuire à votre capacité d'avoir des enfants. Il est important que vous ayez une discussion avec votre médecin au sujet de votre fertilité avant de commencer à recevoir du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE.

Tout homme ou toute femme qui pourrait être encore fertile doit utiliser une méthode contraceptive fiable durant le traitement et pendant au moins six mois après la fin du traitement.

Demandez à votre médecin de quels vaccins vous pourriez avoir besoin, car il faut éviter l'emploi des vaccins vivants durant et après l'utilisation de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE.

Si vous êtes très gravement atteint par la maladie, il se peut que vous ne soyez pas capable d'éliminer tous les déchets produits par la destruction des cellules durant le traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. Cette situation peut être une cause de déshydratation, d'insuffisance rénale ou de trouble cardiaque. Votre médecin est au courant de ce risque et peut vous prescrire d'autres médicaments pour le prévenir (voir la section **Effets secondaires**).

On a rapporté l'aggravation ou la réapparition de lésions cancéreuses de la peau chez certains patients durant ou après le traitement par le phosphate de fludarabine, mais ces effets étaient réversibles.

Une aggravation de la maladie traitée a souvent été observée.

On n'a pas évalué l'effet du traitement par le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines. Ne conduisez pas et ne faites pas fonctionner des machines si vous vous sentez fatigué ou si votre vision change.

**INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT**

Il ne faut pas employer le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE en association avec la pentostatine (désoxycoformycine).

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE peut être moins efficace s'il est employé avec des médicaments qui contiennent du dipyridamole et des substances apparentées. Si vous prenez des médicaments régulièrement, dites-le à votre médecin.

**UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT**

**Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE (25 mg/mL) n'est PAS destiné à l'injection directe. Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE DOIT être dilué avec une solution pour perfusion intraveineuse recommandée.**

**Dose habituelle :**

La section qui suit comprend les instructions pour l'emploi de PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE. Veuillez suivre ces instructions soigneusement, à moins d'indication contraire de votre médecin.

- Quand et comment s'administre le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE?

Le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE doit être administré sous la surveillance d'un médecin expérimenté dans les traitements antinéoplasiques ou prescrit par un tel médecin. La dose que vous recevrez ou devriez prendre varie selon votre surface corporelle. Techniquement, cette mesure est exprimée en mètres carrés (m<sup>2</sup>), mais, en réalité, elle est calculée à partir de votre taille et votre poids.

La dose recommandée est de 25 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle.

Votre médecin calculera votre dose individuelle, qui doit être administrée quotidiennement sous forme de solution injectée directement dans la circulation sanguine par une veine, une fois par jour pendant 5 jours consécutifs. Cette série de traitements sera probablement répétée à tous les 28 jours, telle que prescrite par votre médecin. Généralement, six cycles de 28 jours sont nécessaires.

La dose peut être réduite ou le cycle de traitement suivant retardé en cas d'effets indésirables trop inconfortables. Si vous avez des troubles rénaux, vous recevrez une dose moins élevée et subirez des analyses de sang à intervalles réguliers.

- Comment manipuler le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE?

Étant donné que les médicaments anticancéreux comme le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE sont toxiques, il faut prendre des précautions particulières pour manipuler ce produit. Veuillez consulter votre médecin ou votre pharmacien à ce sujet.

#### **Surdosage :**

En cas de surdosage, on doit interrompre le traitement et votre médecin traitera les symptômes.

#### **Dose oubliée:**

Votre médecin établira le calendrier des traitements. Si vous croyez qu'une dose a été oubliée, communiquez avec votre médecin le plus tôt possible.

### **EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE**

Les effets secondaires les plus fréquents et ceux qui sont encore plus clairement liés à l'emploi du phosphate de fludarabine injectable sont énumérés ci-dessous avec leur fréquence respective (très fréquents : au moins 10 %; fréquents : au moins 1 %, mais moins de 10 %; peu fréquents : au moins 0,1 %, mais moins de 1 %; rare : moins de 0,1 %).

Les effets secondaires suivants ont été rapportés très souvent :

- infection (réactivation d'un virus latent comme le virus Epstein-Barr ou ceux causant le zona ou la leucoencéphalopathie multifocale progressive)
- pneumonie
- fièvre
- fatigue
- sensation de faiblesse
- baisse du nombre de globules sanguins
- toux
- nausées
- vomissements
- diarrhée

Des infections graves sont survenues chez des patients qui recevaient du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE.

Les vomissements et/ou la diarrhée prolongée, de même que les plaies dans la bouche et la diarrhée, peuvent limiter votre consommation de liquides et vous exposer à la déshydratation. Communiquez avec votre médecin si ces symptômes persistent durant 24 heures.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés souvent :

- myélosuppression (baisse de la production de globules sanguins par la moelle osseuse)
- perte de l'appétit
- sensation d'engourdissement ou de faiblesse dans les membres
- troubles visuels (vision floue)
- inflammation de la muqueuse de la bouche
- éruption cutanée
- malaise général
- frisson
- œdème (accumulation de liquide dans le corps).

La myélosuppression peut être une cause d'anémie, de saignements anormaux ou d'ecchymoses (bleus) et d'une moins grande résistance aux infections.

Les effets secondaires suivants ont été rapportés peu souvent :

- baisse marquée du nombre de globules rouges
- hémorragie digestive
- confusion mentale
- réactions allergiques (hypersensibilité pulmonaire)
- douleur au flanc, présence de sang dans les urines

Les effets secondaires suivants ont été rapportés rarement :

- coma
- convulsions
- agitation
- perte de la vue
- douleur aux yeux

- insuffisance cardiaque
- arythmie (battements cardiaques irréguliers)
- inflammation de la vessie
- peau rouge qui pèle (p. ex., syndrome de Stevens-Johnson ou érythrodermie bulleuse avec épidermolyse)

De graves effets indésirables touchant le système nerveux central, dont la perte de la vue, le coma et la mort, sont survenus chez le tiers des patients qui avaient reçu du phosphate de fludarabine en doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée dans le traitement de la LLC. Ces effets ont été rares (coma, convulsions et agitation) ou peu fréquents (confusion) chez des patients qui recevaient ce médicament à la dose recommandée dans le traitement de la LLC.

Habituellement, ces effets se manifestent de trois à huit semaines après le début du traitement, mais ils peuvent apparaître plus tôt ou plus tard.

Si vous remarquez l'apparition de n'importe quel effet indésirable ou si vous n'êtes pas certain qu'il s'agit d'un effet du traitement, parlez-en à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme/effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
<b>Fréquents</b>	Vomissements, diarrhée (24 heures) / déshydratation		✓	
	Toux, difficulté à respirer, fièvre /pneumonie		✓	
	Fièvre, frissons, malaise, douleur/ infection		✓	
	Engourdissement ou faiblesse dans les membres / troubles moteurs		✓	
	Vision trouble / altérations de la vue		✓	
<b>Peu fréquents</b>	Difficulté à respirer, éruption cutanée, démangeaisons / réaction allergique			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, LEUR FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme/effet	Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre
<b>Peu fréquents (suite)</b>	Douleur au flanc, sang dans les urines / infection		✓
	Selles noirâtres ou sanguinolentes / hémorragie digestive		✓
	Douleur à la poitrine / insuffisance cardiaque, battements cardiaques irréguliers		✓
	Fatigue extrême, tendance à faire des bleus, saignement excessif après une blessure légère / baisse de la production de globules sanguins par la moelle osseuse		✓
	Jaunissement de la peau ou des yeux et/ou coloration brun-rouge des urines / destruction rapide des globules rouges (anémie hémolytique)		✓
	Confusion mentale / effets graves sur le système nerveux central		✓
<b>Rares</b>	Baisse de l'ouïe		✓
	Coma, convulsions, agitation / effets graves sur le système nerveux central		✓
	Peau rouge qui pèle / trouble grave de la peau		✓
	Douleur aux yeux, perte de la vue		✓

*Cette liste d'effets indésirables n'est pas complète. Si vous croyez avoir un effet secondaire inattendu après avoir reçu du PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE, parlez-en à votre médecin ou votre un pharmacien.*

Date de révision : Le 24 juin 2014.



Mylan Pharmaceuticals ULC  
Etobicoke, ON M8Z 2S6  
1-800-575-1379  
www.mylan.ca

### COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver tous les médicaments dans un endroit sûr, hors de la portée des enfants.

La date de péremption est imprimée sur l'étiquette. Ne pas utiliser après cette date.

Conserver le PHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE sous réfrigération entre 2°C et 8°C. Éviter le gel. Jeter toute portion inutilisée.

### **DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)
- Par téléphone, sans frais, au 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
  - par télécopieur, sans frais au 1-866-678-6789, ou
  - par la poste à : Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice postal 0701E  
Ottawa (Ontario)  
K1A 0K9

Des étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices relatives à la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet<sup>MC</sup> Canada à : [www.santecanada.gc.ca/medeffet](http://www.santecanada.gc.ca/medeffet)

**REMARQUE :** *Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut se procurer ce document à [www.mylan.ca](http://www.mylan.ca).

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au : 1-800-575-1379

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC Etobicoke, Ontario M8Z 2S6