

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrPHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION

Solution, 25 mg/mL (2 mL par fiole), destinée à la voie intraveineuse

Norme Teva

Antinéoplasique

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9

Date d'autorisation initiale :
Le 7 février 2014

Date de révision :
Le 23 mai 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 294245

MODIFICATIONS MAJEURES RÉCENTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes	05/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.1 Grossesse	05/2025
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, 7.1.2 Allaitement	05/2025

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections sans objet au moment de l'autorisation du produit ne figurent pas aux présentes.

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE Error! Bookmark not defined.

TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES.....	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	6
4.4 Administration	6
5 SURDOSAGE.....	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Cas particuliers.....	14
7.1.1 Grossesse	14
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants	14
7.1.4 Personnes âgées	15
8 EFFETS INDÉSIRABLES	15
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	15
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	15
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	18
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1 Interactions médicamenteuses graves.....	19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses.....	19
9.3 Interactions médicament-comportement.....	20
9.4 Interactions médicament-médicament	20

9.5	Interactions médicament-aliments.....	20
9.6	Interactions médicament-plantes médicinales	20
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	20
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	20
10.1	Mode d'action.....	20
10.3	Pharmacocinétique	21
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	33
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	33
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	35
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	35
14	ESSAIS CLINIQUES.....	36
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	36
14.2	Résultats de l'étude	36
15	MICROBIOLOGIE.....	38
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	38
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	66
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS.....	67

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) est indiqué pour :

- le traitement de seconde intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome non hodgkinien (LNH) de faible malignité chez les patients chez qui le traitement classique a échoué.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

L'emploi du phosphate de fludarabine chez les personnes âgées (> 75 ans) est peu documenté, aussi faut-il faire preuve de prudence lorsque l'on administre PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION à ces patients. Il existe une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance totale de la 2F-ara-A, principal métabolite plasmatique de la fludarabine, ce qui indique l'importance de la voie d'excrétion rénale pour l'élimination du composé. Une augmentation de l'exposition totale de l'organisme (aire sous la courbe [ASC] de la 2F-ara-A) a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On ne dispose que de données cliniques limitées sur le traitement par la 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 la 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, afin de déceler tout signe de toxicité. De plus, le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité au médicament ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la monographie de produit.
- Présence d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Présence d'anémie hémolytique décompensée.

- Une incidence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle a été observée au cours d'une étude clinique sur le traitement de la LLC réfractaire dans laquelle le phosphate de fludarabine a été administré en concomitance avec de la pentostatine (désoxycorymycine). Par conséquent, l'emploi de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION en concomitance avec la pentostatine est contre-indiqué.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doit être administré sous la surveillance d'un médecin ayant l'expérience des traitements antinéoplasiques ou prescrit par un tel médecin.

Le phosphate de fludarabine est associé à :

- des cas de dépression médullaire, dont certains mortels (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique](#)*) ;
- des effets irréversibles sur le système nerveux central, mortels dans certains cas (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)*) ;
- des cas d'anémie hémolytique auto-immune, dont certains mortels (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématopoïétique](#)*).

Une incidence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle a été observée au cours d'une étude clinique sur l'association de phosphate de fludarabine et de pentostatine (désoxycorymycine) dans le traitement de la LLC réfractaire. Par conséquent, l'administration concomitante de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et de pentostatine est contre-indiquée.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

Il convient de noter que la dose doit être réduite jusqu'à 50 % chez les patients présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 mL/min). De plus, le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)*).

Incompatibilités

La préparation pour usage intraveineux ne doit pas être mélangée à d'autres médicaments.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

La dose initiale habituelle de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est de 25 mg/m²/j, administrée par voie intraveineuse sur une période d'environ 30 minutes, pendant 5 jours, tous les 28 jours. On peut diminuer la dose en présence de toxicité hématologique ou non hématologique. Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

La durée du traitement dépend de l'efficacité de ce dernier et de la tolérance du patient à l'égard du médicament. PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doit être administré jusqu'à obtention de la réponse maximale (rémission complète ou partielle, ce qui prend habituellement 6 cycles), après quoi le traitement doit être interrompu.

4.4 Administration

Aucune irritation locale n'a été observée après l'administration paraveineuse, intra-artérielle ou intramusculaire d'une solution aqueuse renfermant 7,5 mg/mL de phosphate de fludarabine lors d'études menées chez l'animal, même dans les cas où l'injection n'a pas été réalisée au bon endroit.

On recommande fortement de n'administrer PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION que par voie intraveineuse. On ne signale toutefois aucun cas où l'administration paraveineuse de phosphate de fludarabine a entraîné de graves effets indésirables locaux. Il faut cependant éviter toute administration paraveineuse accidentelle.

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est offert sous forme de préparation pour usage parentéral. Chaque millilitre de solution contient 25 mg de phosphate de fludarabine, 25 mg de mannitol et 3,30 mg d'hydroxyde de sodium. Le pH de la solution résultante se situe entre 6,0 et 7,1.

Aux fins d'administration par perfusion intraveineuse avec des sacs en PVC, le produit doit être dilué davantage dans une solution de dextrose pour injection à 5 % USP, ou de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % USP, de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Utiliser la solution dans les 24 heures si elle est gardée à la température ambiante ou dans les 72 heures si elle est gardée au réfrigérateur.

5 SURDOSAGE

L'administration de doses de phosphate de fludarabine supérieures aux doses recommandées a été associée à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR). Les symptômes de ces maladies peuvent être retardés et irréversibles et comprendre des maux de tête, de la nausée et des vomissements, des

convulsions, des troubles de la vue, comme la cécité, une modification du sensorium, des lésions neurologiques focales, le coma et la mort. Névrite optique et papillite, confusion, somnolence, agitation, paraparésie/quadruparésie, spasticité musculaire et incontinence sont d'autres effets possibles. L'administration de doses élevées est également associée à une myélosuppression se manifestant par une thrombocytopénie et une neutropénie.

On ne connaît pas d'antidote particulier contre la fludarabine. En cas de surdosage, interrompre le traitement et assurer le maintien des fonctions vitales.

Pour prendre connaissance des renseignements les plus récents sur les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669).

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Intraveineuse	Solution à 25 mg/mL	Hydroxyde de sodium et mannitol

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est offert en fioles à usage unique de 2 mL contenant 50 mg de phosphate de fludarabine, 50 mg de mannitol et 6,60 mg d'hydroxyde de sodium. Offert en boîtes contenant une seule fiole dont le bouchon n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

pH

6,0 – 7,1

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est un agent antinéoplasique puissant qui peut avoir des effets toxiques importants. On doit donc observer le patient de près, afin de déceler tout signe de toxicité hématologique ou non hématologique pendant le traitement. On

recommande de faire des analyses périodiques du sang périphérique afin de détecter la présence de neutropénie, de thrombopénie, d'anémie ou de leucopénie.

La vaccination au moyen de virus vivants doit être évitée pendant et après le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION risque de réduire la capacité à conduire ou à utiliser des machines, car des cas de fatigue, de faiblesse, de troubles de la vue, de confusion, d'agitation et de convulsions ont été observés.

Système endocrinien et métabolisme

Un syndrome de lyse tumorale lié au traitement par le phosphate de fludarabine a été observé chez des patients atteints de LLC et porteurs de tumeurs volumineuses. Comme PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION peut induire une réponse dès la première semaine de traitement, il faut prendre les précautions qui s'imposent chez les patients qui risquent de présenter cette complication.

Appareil digestif

Des nausées/vomissements et/ou de la diarrhée ont été observés chez 38 % des patients ayant reçu du phosphate de fludarabine par voie orale dans les études cliniques. Dans la plupart des cas, la gravité était légère ou modérée (échelle de toxicité de l'Organisation mondiale de la santé [OMS]). Seul un petit pourcentage de patients présentant des nausées/vomissements (environ 1 %) et de la diarrhée (environ 5 %) ont dû recevoir un traitement. Les patients chez qui on observe de longs épisodes de nausées/vomissements et de diarrhée doivent être suivis de près, afin d'éviter tout risque de déshydratation.

Système hématopoïétique

Il faut faire preuve de prudence et tenir soigneusement compte des avantages du médicament par rapport aux risques qu'il comporte avant d'administrer PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION à des patients en mauvaise santé, surtout si leur fonction médullaire est gravement atteinte (thrombocytopenie, anémie ou granulocytopenie), s'ils souffrent d'un déficit immunitaire ou s'ils ont des antécédents d'infection opportuniste. Il faut envisager

l'administration d'un traitement prophylactique chez les patients exposés aux infections opportunistes (*voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)*).

Comme PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION peut entraîner une myélosuppression grave, notamment une thrombocytopénie, une anémie, une leucopénie ou une neutropénie, son administration nécessite une surveillance attentive du profil hématologique. Au cours d'une étude de phase I menée chez des patients porteurs de tumeurs solides, le nadir de la granulocytose a été atteint en 13 jours (valeur médiane ; plage de 3 à 25 jours), et le nadir de la numération plaquettaire, en 16 jours (valeur médiane ; plage de 2 à 32 jours). La plupart des patients présentaient des anomalies du profil hématologique au début de l'étude, anomalies dues à la maladie comme telle ou à un traitement myélosupprimeur antérieur. Une myélosuppression cumulative peut survenir. Bien que la myélosuppression provoquée par la chimiothérapie soit souvent réversible, le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION commande une étroite surveillance du profil hématologique.

On a signalé plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie des trois lignées myéloïdes ayant entraîné une pancytopénie, ou parfois même la mort, chez des patients adultes. La durée de la cytopénie cliniquement significative variait d'environ 2 mois à un an. Ces épisodes sont survenus chez des patients qui avaient reçu ou non un traitement au préalable.

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. Comme la reprise du traitement par le phosphate de fludarabine a été associée à une récurrence de l'anémie hémolytique chez la majorité de ces patients (90 %), la reprise du traitement doit être évitée dans ces cas. 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 PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, afin de déceler tout signe d'anémie hémolytique auto-immune (diminution de l'hémoglobine liée à une hémolyse et à un test de Coombs positif). Une hémolyse commande l'arrêt du traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION. La transfusion de sang irradié et l'administration de corticostéroïdes sont les mesures thérapeutiques les plus courantes en cas d'anémie hémolytique auto-immune.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Il n'existe pas de données sur l'emploi du phosphate de fludarabine chez les insuffisants hépatiques. PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doit donc être administré avec prudence chez ces patients, et uniquement si les avantages prévus l'emportent sur les risques

éventuels.

Système immunitaire

De cas de réaction du greffon contre l'hôte (réaction des lymphocytes immunocompétents transfusés contre l'hôte) ont été observés après une transfusion de sang non irradié à des patients traités par le phosphate de fludarabine. Ces réactions se sont fréquemment soldées par le décès. Par conséquent, afin de réduire au minimum le risque de réaction du greffon contre l'hôte, seuls des produits sanguins irradiés doivent être utilisés chez les patients qui ont reçu ou qui vont recevoir PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et qui ont besoin d'une transfusion.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le profil hématologique (particulièrement les neutrophiles et les plaquettes) et les paramètres biologiques du sang doivent être surveillés à intervalles réguliers pendant le traitement.

Lymphocytotoxicité chez l'être humain

La lymphocytotoxicité du phosphate de fludarabine a été évaluée chez 11 patients atteints d'un cancer non hématologique réfractaire au traitement classique. Chaque patient a reçu du phosphate de fludarabine pendant 5 jours, à des doses de 18 à 40 mg/m²/j administrées par perfusion intraveineuse.

Les sous-populations de lymphocytes ont été dénombrées avant le traitement, puis 4 heures après la perfusion le 5^e jour du traitement. Une lymphocytopenie d'installation rapide mais réversible a été observée. Le nombre total de lymphocytes T a chuté pendant tous les cycles de traitement ; la baisse du nombre moyen absolu de lymphocytes T était 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 traitement par le phosphate de fludarabine a considérablement réduit le nombre total de mononucléaires, de lymphocytes T et de lymphocytes non T et non B. Le nombre de lymphocytes B n'a cependant pas varié.

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

Système nerveux

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

Ces maladies peuvent survenir :

- à la dose recommandée, le plus souvent
 - lorsque le phosphate de fludarabine est administré à la suite d'un traitement par des médicaments connus pour être associés à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible ou en combinaison avec de tels médicaments ;
 - lorsque le phosphate de fludarabine est administré chez des patients ayant subi une radiothérapie de la tête ou de l'organisme entier, chez des patients présentant une réaction du greffon contre l'hôte, chez des insuffisants rénaux ou encore chez des patients ayant subi une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
- à des doses supérieures à la dose recommandée.

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 et caractérisé par la cécité, le coma et la mort. Les symptômes sont survenus 21 à 60 jours après l'administration du médicament (toutefois, dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de neurotoxicité ont été observés plus tôt et plus tard qu'au cours des essais cliniques). Une démyélinisation a été observée, en particulier dans les aires occipitales du cortex cérébral. Dans la majorité des cas, ces effets sont survenus chez des patients ayant reçu environ 4 fois la dose recommandée par voie intraveineuse (96 mg/m²/j pendant 5 à 7 jours). Sur les 36 patients ayant reçu de fortes doses de phosphate de fludarabine (cycles de traitement d'une durée de 5 à 7 jours, à raison de ≥ 96 mg/m²/j), 13 sujets (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 5 jours, à raison de ≤ 40 mg/m²/j), 1 seul (0,2 %) a présenté de tels troubles neurologiques. Seuls quelques patients ayant reçu des doses se situant dans les limites de la dose recommandée pour traiter la LLC et les LNH de faible malignité ont connu des effets toxiques graves mais peu fréquents (coma, crises épileptiques et agitation) ou inhabituels (confusion) touchant le SNC.

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

Les symptômes neurologiques peuvent survenir tardivement, voire après l'interruption du traitement. Ainsi des cas d'encéphalopathie tardive ont-ils été signalés jusqu'à 4,8 ans suivant la prise de fludarabine.

La leucoencéphalopathie, la leucoencéphalopathie toxique aiguë et le SEPR/SLPR peuvent être irréversibles, mettre la vie en danger ou être mortels.

On ne connaît pas les effets de l'administration à long terme du phosphate de fludarabine sur le SNC. Toutefois, au cours de certaines études, les patients ont toléré la dose recommandée pendant des périodes relativement longues (jusqu'à 26 cycles de traitement).

On recommande donc de faire un bilan neurologique à intervalles réguliers. Si l'on soupçonne la présence de l'une de ces maladies, il faut interrompre le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, surveiller le patient et lui faire passer un examen par imagerie cérébrale, de préférence par résonance magnétique nucléaire. Si le diagnostic est confirmé, il faut cesser définitivement le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION.

Fonction rénale

Il existe une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance totale de la 2F-ara-A, principal métabolite plasmatique de la fludarabine, ce qui indique l'importance de la voie d'excrétion rénale pour l'élimination du composé. D'ailleurs, l'organisme des patients dont la fonction rénale est réduite est davantage exposé au produit (ASC de la 2F-ara-A). On ne dispose que de données cliniques limitées sur le traitement par la fludarabine chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min). Il faut donc mesurer la clairance de la créatinine si des signes cliniques évoquent l'existence d'une telle insuffisance ou encore si le patient a plus de 70 ans. Si la clairance rénale se situe entre 30 et 70 mL/min, on recommande de réduire la dose habituelle jusqu'à 50 % de sa valeur initiale, mesure qui sera accompagnée d'une surveillance étroite du profil hématologique, afin de déceler tout signe d'intoxication. De plus, le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

Les études précliniques de toxicologie menées chez la souris, le rat et le chien ont montré l'existence d'effets indésirables sur l'appareil reproducteur mâle, effets qui sont liés à la dose. On a ainsi observé une diminution du poids moyen des testicules chez le chien, de même 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 fécondité 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 de contraception appropriées pendant le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et pendant au moins 6 mois après la fin du traitement. Les patients de sexe masculin sexuellement actif doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces et être avisés de ne pas concevoir d'enfant

pendant qu'ils reçoivent PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et pendant au moins six mois après la fin du traitement. Les patients de sexe masculin qui prennent PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doivent informer leur partenaire sexuelle féminine de leur utilisation de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et des risques graves potentiels pour un fœtus en développement si une grossesse survient pendant la période de traitement. Avant le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, les patients doivent demander conseil sur les options de préservation de la fertilité. Après le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, il est conseillé aux patientes qui prévoient devenir enceintes de consulter un conseiller en génétique¹.

Peau

Une aggravation ou une poussée de lésions cutanées cancéreuses préexistantes ainsi que la survenue d'un cancer de la peau ont été signalées pendant et après le traitement par le phosphate de fludarabine par voie intraveineuse (i.v.).

Risque tératogène

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

¹ Rapport d'évaluation de l'innocuité de la fludarabine et de l'exposition à la grossesse/lactation avec les résultats indésirables associés, Kathuria Prashant, MD, Date : 8 juin 2022.

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Il a été démontré que le phosphate de fludarabine est génotoxique. Il a également été démontré que le phosphate de fludarabine est à la fois embryotoxique, fœtotoxique et tératogène chez le lapin et le rat (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). FLUDARABINE POUR INJECTION peut être nocif pour le fœtus s'il est administré à la femme enceinte. Par conséquent, FLUDARABINE POUR INJECTION ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

Les femmes aptes à procréer qui reçoivent FLUDARABINE POUR INJECTION doivent être avisées d'éviter de devenir enceintes et d'informer immédiatement le médecin traitant si cela se produit¹ (*voir* [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

7.1.2 Allaitement

On ne sait pas si le phosphate de fludarabine est excrété dans le lait maternel chez l'humain. Il faut éviter de commencer à allaiter pendant le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION. En raison du potentiel d'effets indésirables chez les nourrissons allaités, l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par FLUDARABINE POUR INJECTION.

Les données précliniques laissent penser qu'après son administration par voie intraveineuse chez le rat, le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent du sang au lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

7.1.4 Personnes âgées

L'emploi du phosphate de fludarabine chez les personnes âgées (> 75 ans) est peu documenté, aussi faut-il faire preuve de prudence lorsque l'on administre PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION à ces patients. Il existe une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance totale de la 2F-ara-A, principal métabolite plasmatique de la fludarabine, ce qui indique l'importance de la voie d'excrétion rénale pour l'élimination du composé. Une augmentation de l'exposition totale de l'organisme (ASC de la 2F-ara-A) a été observée chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On ne dispose que de données cliniques limitées sur le traitement par la 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 la 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, afin de déceler tout signe de toxicité. De plus, le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est contre-indiqué chez les insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (*voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)*).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables les plus courants associés au traitement par le phosphate de fludarabine comprennent les manifestations suivantes : myélosuppression (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie), entraînant une diminution de la résistance aux infections qui se manifeste entre autres par une pneumonie, de la toux, de la fièvre, de la fatigue, de la faiblesse, des nausées, des vomissements et de la diarrhée. Frissons, œdème, malaises, neuropathie périphérique, troubles visuels, anorexie, mucosite, stomatite et éruptions cutanées font aussi partie des autres effets indésirables fréquemment signalés. De graves infections opportunistes se sont produites chez des patients traités par le phosphate de fludarabine. Des décès attribuables à des effets indésirables graves ont été signalés.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables selon les classifications par discipline médicale (SOC) MedDRA. Les fréquences proviennent des données des essais cliniques, sans égard au rapport de causalité avec le phosphate de fludarabine.

Tableau 2 – Effets indésirables du phosphate de fludarabine (selon la SOC MedDRA) observés dans les essais cliniques

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

Classification par discipline médicale MedDRA	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/10 000 à < 1/10)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000)
			et l'hémophilie acquise)	
Troubles métaboliques et nutritionnels		Anorexie	Syndrome de lyse tumorale (comprenant l'insuffisance rénale, l'hyperkaliémie, l'acidose métabolique, l'hématurie, la présence de cristaux d'urate dans l'urine, l'hyperuricémie, l'hyperphosphatémie, l'hypocalcémie)	
Troubles du système nerveux		Neuropathie périphérique	Confusion	Agitation, convulsions, coma
Troubles oculaires		Troubles de la vue		Névrite optique, neuropathie optique, cécité
Troubles cardiaques				Insuffisance cardiaque, arythmie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux		Toxicité pulmonaire (comprenant la dyspnée, la fibrose pulmonaire et la pneumopathie inflammatoire)	
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée	Stomatite	Hémorragie gastro-intestinale, anomalie des enzymes pancréatiques	
Troubles hépatobiliaires			Anomalies des enzymes hépatiques	

Classification par discipline médicale MedDRA	Très fréquents (≥ 1/10)	Fréquents (≥ 1/100 à < 1/10)	Peu fréquents (≥ 1/10 000 à < 1/10)	Rares (≥ 1/10 000 à < 1/1000)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		Éruption cutanée		Cancer de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, érythrodermie bulleuse avec épidermolyse (de type syndrome de Lyell)
Troubles rénaux et urinaires				Hémorragie des voies urinaires (comprenant la cystite hémorragique)
Troubles généraux et problèmes liés à l'administration	Fièvre, fatigue, faiblesse	Frissons, malaise, œdème, mucosité		

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Les réactions indésirables ci-après sont basées sur les données de pharmacovigilance, indépendamment de tout lien de causalité avec le phosphate de fludarabine.

Troubles hématologiques et lymphatiques : Pancytopénie, dépression médullaire, neutropénie, thrombocytopénie, anémie, cytopénie, aplasie médullaire touchant les 3 lignées.

Troubles cardiaques : Œdème, insuffisance cardiaque, arythmie.

Troubles oculaires : Cécité, névrite optique, neuropathie optique, hémorragie oculaire comprenant l'hémorragie rétinienne.

Troubles gastro-intestinaux : Anorexie.

Troubles généraux et problèmes liés à l'administration : Frissons.

Troubles génito-urinaires (PI initial)/troubles métaboliques et nutritionnels : Hématurie (contexte de SLT), hypocalcémie (contexte de SLT), hyperphosphatémie (contexte de SLT), hyperuricémie, insuffisance rénale (contexte de SLT), calculs uratiques (contexte de SLT), acidose métabolique (contexte de SLT), hyperkaliémie (contexte de SLT).

Troubles hépatobiliaires : Anomalie des enzymes hépatiques et pancréatiques.

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

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

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

Troubles neurologiques : Convulsions, agitation, confusion, coma ; leucoencéphalopathie, leucoencéphalopathie toxique aiguë, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (*voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux](#)*).

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

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : Érythrodermie bulleuse avec épidermolyse, éruption cutanée, aggravation de lésions cutanées cancéreuses préexistantes, cancer de la peau, syndrome de Stevens-Johnson.

Troubles vasculaires : Hémorragie, hémorragie pulmonaire, hémorragie gastro-intestinale, hémorragie cérébrale et hémorragie des voies urinaires (comprenant la cystite hémorragique).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

Une incidence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle a été observée au cours d'une étude clinique sur le traitement de la LLC réfractaire dans laquelle le phosphate de fludarabine a été administré en concomitance avec la pentostatine (désoxycoformycine). Par conséquent, l'emploi de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION en concomitance avec la pentostatine est contre-indiqué.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les autres.

9.3 Interactions médicament-comportement

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et le comportement.

9.4 Interactions médicament-médicament

L'administration de dipyridamole ou d'autres inhibiteurs du recaptage de l'adénosine peut réduire l'efficacité thérapeutique de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION.

Des études cliniques et des expériences *in vitro* ont montré que l'utilisation de phosphate de fludarabine en association avec de la cytarabine peut entraîner une augmentation de la concentration d'Ara-CTP (métabolite actif de la cytarabine) dans les cellules leucémiques, et donc produire une hausse de l'exposition de ces cellules à l'Ara-CTP. Les concentrations plasmatiques d'Ara-C et la vitesse d'élimination de l'Ara-C n'ont pas été modifiées.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le phosphate de fludarabine est un analogue fluoré de l'adénine, qui 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-arabinosyl-adénine (2F-ara-A), laquelle fait 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). L'activité antitumorale de ce métabolite résulte de l'inhibition de la synthèse de l'ADN par l'entremise de l'inhibition de la ribonucléotide réductase, des ADN polymérase α , δ et ϵ , de l'ADN primase et de l'ADN ligase. Il se produit de plus une inhibition partielle de l'ARN-polymérase II, ce qui donne ensuite lieu à une réduction de la synthèse des protéines. Bien que certains aspects du mode d'action du

2Fara-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 prolifération cellulaire, l'inhibition de la synthèse de l'ADN en étant le principal facteur. En outre, les résultats d'études *in vitro* ont révélé que l'exposition des lymphocytes de patients atteints de LLC à la 2F-ara-A provoquait une forte fragmentation de l'ADN et l'apoptose.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 3 – Résumé des paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine chez les patients atteints de cancer

Dose unique moyenne	C _{max}	t _{max} (h)	t _½ (h)	ASC _{0-∞}	Cl	V _{éq}
25 mg 2F-ara-AMP/m ²	3,5 à 3,7 mcM	0,5	20	—	79 mL/min/m ²	83 L/m ²

Pharmacocinétique cellulaire du fludarabine triphosphate

La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques de patients atteints de LLC a été observée après un intervalle médian de 4 heures et variait considérablement, la concentration maximale médiane étant d'environ 20 mcM. 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 fait apparaître 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 du 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 cancéreux ; cependant, l'apparition d'une neutropénie et la variation de l'hématocrite indiquent que les effets cytotoxiques du phosphate de fludarabine, qui dépendent la dose administrée, inhibent l'hématopoïèse.

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

Les résultats d'études de phase I menées chez l'être humain montrent que le phosphate de fludarabine se transforme rapidement en son métabolite actif, la 2F-ara-A, c.-à-d. quelques minutes à peine suivant la perfusion. Par conséquent, les études de pharmacologie clinique sont axées sur la pharmacocinétique de la 2F-ara-A. La concentration plasmatique maximale moyenne de 2F-ara-A atteinte à la fin de la perfusion d'une dose unique de 25 mg/m² de 2F-ara-AMP pendant 30 minutes à des cancéreux a été de 3,5 à 3,7 mcM. Selon les concentrations correspondantes de 2F-ara-A après la cinquième dose, il y avait une accumulation modérée, les concentrations maximales moyennes étant de 4,4 à 4,8 mcM à la fin

de la perfusion. Pendant un cycle de traitement de 5 jours, la concentration plasmatique minimale de 2F-ara-A a pratiquement doublé. Aucune accumulation de 2F-ara-A n'a été observée au cours de cycles multiples. Après l'atteinte de la concentration maximale, l'élimination de la 2F-ara-A s'effectue en 3 phases, la demi-vie initiale étant d'environ 5 minutes, la demi-vie intermédiaire, de 1 ou 2 heures, et la demi-vie terminale, d'environ 20 heures.

La comparaison des résultats de diverses études a permis de calculer que la clairance plasmatique totale moyenne de la 2F-ara-A est de 79 mL/min/m² (2,2 mL/min/kg) et que le volume de distribution (Vd_{éq}) moyen est de 83 L/m² (2,4 L/kg). Les données sont cependant très variables d'un sujet à l'autre. Après l'administration de phosphate de fludarabine par voies i.v. et orale, les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A et l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps ont augmenté de façon linéaire avec la dose, tandis que la demi-vie, la clairance plasmatique et le volume de distribution sont demeurés constants indépendamment de la dose, ce qui témoigne de la linéarité en fonction de la dose.

Le volume de distribution moyen de la 2F-ara-A à l'état d'équilibre (Vd_{éq}) observé au cours de l'une des études était de 96 L/m², ce qui indique une importante liaison tissulaire. Une autre étude a observé un Vd_{éq} de 44 L/m², étayant l'hypothèse de la liaison tissulaire.

D'après une analyse compartimentale des données pharmacocinétiques, le facteur limitant l'excrétion de la 2F-ara-A serait la libération du composé à partir des sites de liaison tissulaire. Une corrélation négative a été constatée entre la clairance totale de la 2F-ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui donne à penser que le composé est éliminé par voie rénale.

Cas et états particuliers

Insuffisance rénale

Une étude pharmacocinétique menée chez des patients atteints ou non d'insuffisance rénale a révélé qu'en présence d'une fonction rénale normale, entre 40 % à 60 % de la dose administrée par voie i.v. était éliminée dans l'urine. L'étude du bilan massique chez des animaux de laboratoire ayant reçu du 2F-ara-AMP tritié montre que les substances radiomarquées sont complètement récupérées dans les urines. Un autre métabolite a été retrouvé chez l'être humain, mais en très faibles quantités seulement. Il s'agit de la 2F-ara-hypoxanthine, métabolite principal chez le chien.

La clairance corporelle totale du phosphate de fludarabine chez les insuffisants rénaux est plus petite que chez les personnes dont la fonction rénale est normale, ce qui indique que la dose doit être plus faible dans leur cas. Une corrélation négative a été constatée entre la clairance totale de la 2F-ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui donne à penser que le composé est éliminé par voie rénale. Cette hypothèse a été confirmée dans une étude sur la pharmacocinétique de la 2F-ara-A menée chez des cancéreux atteints ou non d'insuffisance

rénale à des degrés divers et à qui l'on avait administré du 2F-ara-AMP. La clairance totale du principal métabolite, la 2F-ara-A, était en corrélation avec celle de la créatinine, ce qui confirme l'importance de la voie rénale dans l'élimination de ce composé. La clairance rénale représentait en moyenne 40 % de la clairance totale. Des recherches effectuées *in vitro* avec des protéines plasmatiques humaines indiquent que la 2F-ara-A n'a pas tellement tendance à se lier aux protéines.

Pharmacocinétique chez l'être humain

La pharmacocinétique du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse a été étudiée chez des patients adultes participant à des études cliniques de phase I menées au Health Science Center de l'Université du Texas (UT), à San Antonio, au System Cancer Center de l'Université du Texas, M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), et à l'Université d'État de l'Ohio (OSU). La pharmacocinétique du phosphate de fludarabine administré par voie intrapéritonéale a également été étudiée à l'UT. Enfin, la pharmacocinétique du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse à des enfants atteints de leucémie ou porteurs d'une tumeur solide a été étudiée au Children's Hospital de Los Angeles, au National Cancer Institute (NCI) et à la Clinique Mayo.

Des études préliminaires non cliniques et des études de phase I chez l'être humain ont montré que, quelques minutes après la perfusion intraveineuse, le phosphate de fludarabine est rapidement converti en 2F-ara-A, laquelle subit ensuite une phosphorylation intracellulaire par la désoxycytidine-kinase, qui la transforme en dérivé triphosphaté actif, le 2F-ara-ATP. Par conséquent, les études de pharmacologie clinique sont axées 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 que les doses, la fréquence posologique, la durée et le mode d'administration utilisés dans ces trois études soient différents, plusieurs des résultats obtenus concordent. Ainsi, dans les deux études où le médicament a été administré en perfusion, on a observé une demi-vie terminale moyenne de 9,2 heures chez les patients participant à l'étude de l'UT et une demi-vie terminale médiane d'environ 8 heures chez les patients participant à l'étude du MDACC. Ces valeurs se comparent favorablement à celles qu'a obtenues le groupe de l'OSU, qui a observé une demi-vie terminale moyenne de 10,16 heures après administration du composé sous forme de bolus i.v. La demi-vie terminale de la 2F-ara-A ne semble pas dépendre de la dose, car les doses administrées dans ces études allaient de 18 à 260 mg/m².

Les disparités entre les études quant au caractère biphasique ou triphasique de l'élimination sont probablement attribuables aux différences dans l'échelonnement des prélèvements et la durée de l'administration intraveineuse.

En outre, la durée des prélèvements influence la demi-vie terminale calculée ($t_{1/2}$). Or dans la

plupart des études de pharmacocinétique, les prélèvements sanguins ont eu lieu sur une période de 24 à 30 heures, et la valeur de la $t_{1/2}$ était de 8 à 10 heures. Toutefois, lorsque la période de prélèvement a été prolongée à 72 heures, la $t_{1/2}$ calculée s'est allongée jusqu'à 31 heures. Étant donné que la concentration plasmatique de la 2F-ara-A devient plus de 50 fois inférieure à la concentration maximale avant cette longue phase d'élimination, les conséquences de cette concentration plasmatique résiduelle relativement faible après 24 heures ($< 0,1$ pmol/L) demeurent incertaines en ce qui a trait à la posologie.

De plus, les chercheurs de l'UT et de l'OSU ont observé une corrélation positive entre l'ASC et le degré de neutropénie, ce qui plaide en faveur de l'existence d'un lien entre la toxicité (myélosuppression) et la dose.

Étude de phases I et II sur l'utilisation de la fludarabine dans les cancers hématologiques (Étude n° T83-1275) menée à l'Université du Texas, San Antonio

Méthodes

Les paramètres pharmacocinétiques du principal métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminés chez 7 patients adultes (6 hommes et 1 femme) qui ont reçu du phosphate de fludarabine à raison de 18 ou de 25 mg/m²/j par perfusion intraveineuse sur une période de 30 minutes pendant 5 jours de suite.

Le dosage de la 2F-ara-A dans les échantillons de sang et d'urine a été effectué par CLHP.

Les données sur les concentrations plasmatiques en fonction du temps (déterminées par CLHP) ont été analysées par régression non linéaire par la méthode des moindres carrés (NONLIN), la vitesse de perfusion étant d'ordre zéro et la vitesse d'élimination du compartiment central, d'ordre un. Des deux modèles utilisés — bicompartimental et tricompartmental — c'est le modèle bicompartimental qui a le mieux décrit les données.

Paramètres pharmacocinétiques

La concentration plasmatique maximale de 2F-ara-A allait de 0,199 à 0,876 mcg/mL et semblait liée à la dose et à la vitesse de perfusion. La concentration plasmatique moyenne de 2F-ara-A chez les patients ayant reçu 18 mg/m²/j était de 0,39 mcg/mL le premier jour et de 0,51 mcg/mL le cinquième. Chez les patients ayant reçu 25 mg/m²/j, elle était de 0,57 mcg/mL le premier jour et de 0,54 mcg/mL le cinquième. Aucune accumulation du médicament n'a été observée pendant les 5 jours du traitement.

Les paramètres pharmacocinétiques provenant de cette étude sont présentés dans le [tableau 4](#).

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

Patient	SC (m ²)	Dose		Durée de la perfusion (min)		C _{max} (mcg/mL)		Clairance (L/h/m ²)		Volumés de distribution (L/m ²)		t _½ (h)	
		mg/m ²	mg	Jour 1	Jour 5	Jour 1	Jour 5	Plasma	Tissus	Vd _{éq}	Vd	α	β
1	1,57	18	27	32	30	0,285	0,285	13,43	28,3	115,4	48,6	0,59	7,0
2 ^a	1,74	18	31	25	30	0,199	0,377	1,51	28,1	1629,9	75,3	1,69	787,5
3	1,62	18	29	38	30	0,693	0,856	4,35	19,8	59,8	16,1	0,37	10,7
4	1,90	25	48	30	30	0,876	0,611 ^b	10,38	23,8	91,9	22,9	0,39	7,8
5	1,94	25	48	35	30	0,509	0,550	8,30	5,1	86,4	46,8	1,99	10,6
6	1,74	25	43	33	30	0,550	-- ^c	5,28	9,9	88,6	37,0	1,26	13,9
7	2,06	25	51	30	30	0,336	0,458 ^b	12,71	33,8	135,2	55,2	0,59	8,44
Moyenn e								9,1	20,01	96,2	37,8	0,60 ^d	9,24 ^d
ÉT								3,8	10,9	26,0	15,4	-	-

a) Patient exclu des calculs de la moyenne et de l'écart type

b) D'après la C_{max} du jour 4

c) C_{max} du jour 5 non déterminée

d) Moyenne harmonique de la demi-vie

Le volume de distribution (Vd) moyen dans le compartiment central était de 37,8 L/m² et le volume de distribution moyen à l'équilibre (Vd_{éq}), de 96,2 L/m². La clairance tissulaire moyenne était de 20,1 L/h/m² et la clairance plasmatique moyenne, de 9,1 L/h/m². Les concentrations plasmatiques ont diminué de manière biexponentielle ; la moyenne harmonique de la demi-vie initiale (t_{½α}) était de 0,6 heure et celle de la demi-vie terminale (t_{½β}), de 9,2 heures. Comme l'indique le [tableau 5](#), environ 24 % de la molécule mère, le phosphate de fludarabine, ont été excrétés dans l'urine sous forme de 2F-ara-A pendant les 5 jours qu'a duré le traitement.

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

Patient	Pourcentage de la dose excrétée dans l'urine						Clairance de la créatinine (mL/min)
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Moyenne des 5 jours	
1	14	25	31	7	53	26	76
2	72	16	19	14	9	25	73

3	28	29	29	24	7	24	37
4	25	12	20	38	-	24	77
5	20	20	14	20	13	17	59
6	14	23	27	18	35	23	50
7	17	25	35	45	8	26	73
Moyenne	27	21	25	24	21	24	63
ÉT	21	6	7	13	19	3	15

Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques

Comme le montre le [tableau 6](#), une corrélation a été observée entre la diminution du nombre absolu de granulocytes (NAG) et l'ASC. Statistiquement significatif ($p < 0,02$), le coefficient de corrélation des rangs de Spearman entre le NAG et l'ASC était de $-0,94$. On a aussi calculé le coefficient de corrélation des rangs de Spearman entre le nombre absolu de granulocytes et la clairance plasmatique totale (CPT). Celui-ci a été de $0,94$, ce qui était aussi statistiquement significatif ($p < 0,02$). Le coefficient de corrélation entre la clairance de la créatinine et la CPT était de $0,828$ ($0,05 < p < 0,1$). Aucune corrélation n'a été observée entre la CPT et les paramètres de la fonction hépatique.

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

Patient	Dose (mg/m ² par jour X 5)	ASC ^a (mg•h/L)	NAG ^b	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

^a Jours 0 à 5

^b Nombre absolu de granulocytes

Résumé et conclusions

La diminution des concentrations plasmatiques après administration intraveineuse de doses de 18 et de 25 mg/m²/j pendant 5 jours est biexponentielle, la demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$) moyenne étant de 0,6 heure et la demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) moyenne, de 9,2 heures. La clairance plasmatique moyenne était de 9,1 L/h/m² et la clairance tissulaire moyenne, de 20,1 L/h/m². Équivalant à environ deux fois le poids du corps, le volume de distribution moyen à l'équilibre ($Vd_{\text{éq}}$) était de 96,2 L/m², ce qui laisse croire que le produit se lie aux tissus. De plus, il y a eu une corrélation négative significative entre l'ASC et le nombre absolu de granulocytes ($r = -0,94$; $p < 0,02$), ce qui laisse croire que la dépression médullaire est liée à la dose.

Étude de phases I et II sur l'utilisation de la fludarabine dans les cancers hématologiques (étude n° T83-1275) menée au M.D. Anderson Cancer Center

Méthodes

Les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A, métabolite du phosphate de fludarabine, ont été mesurés chez 19 patients adultes (12 hommes et 7 femmes) qui ont reçu le médicament par perfusion intraveineuse une fois par jour pendant 5 jours consécutifs, sur une période de 30 minutes chaque fois. Dix patients souffraient d'un lymphome et les 9 autres étaient atteints de leucémie. Les doses administrées se répartissent comme suit : 20 mg/m²/j (5 patients) ; 25 mg/m²/j (5 patients) ; 30 mg/m²/j (1 patient) ; 50 mg/m²/j (4 patients) ; 100 mg/m²/j (2 patients) ; 125 mg/m²/j (2 patients). Le profil pharmacocinétique a généralement été établi après l'administration de 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 à partir de mononucléaires provenant d'échantillons de sang et de moelle osseuse. L'incorporation du 2F-ara-ATP dans les acides nucléiques a été déterminée par CLHP et scintillation en milieu liquide.

Paramètres pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques du phosphate de fludarabine étaient indécélables dans les premiers échantillons. La concentration maximale de 2F-ara-A (1,4 et 2,2 mcM) n'a pu être déterminée que chez deux des patients ayant reçu 20 ou 25 mg/m²/j, et 3 heures après la fin de la perfusion, les concentrations de 2F-ara-A n'étaient plus du tout décelables.

Aux doses de phosphate de fludarabine de 50 à 125 mg/m²/jour, l'élimination de la 2F-ara-A a été biphasique et indépendante de la dose. La demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$) médiane était de 1,41 heure et la demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) médiane, d'environ 8 heures. Le [tableau 7](#) présente les paramètres pharmacocinétiques calculés d'après les concentrations plasmatiques observées chez les patients atteints de leucémie en rechute (n = 8 ; patients n^{os} 5 à 12).

Tableau 7 – Pharmacocinétique de la 2F-ara-A chez des patients victimes d'une rechute de leucémie

Patient		Phosphate de fludarabine (mg/m ²)	Paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A		
			$t_{1/2\alpha}^a$ (h)	$t_{1/2\beta}^b$ (h)	ASC ^c (mcM·h)
5		50	3,30 ^d	23,90	14
6		50	0,49	>24,00	28
7		50	1,42	7,77	10
8		50	1,25	7,76	16
	Médiane	50	1,34	7,76^e	15
9		100	1,40	8,90	15
10		100	1,87	6,88	37

11		125	0,93 ^d	13,00	94
12		125	2,20	6,22	37
	Médiane	112,5	1,64	7,89	37

- a) Demi-vie d'élimination initiale.
b) Demi-vie d'élimination terminale.
c) Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps, calculée jusqu'à 24 h.
d) Le premier échantillon ayant été obtenu seulement 2 heures après la perfusion, cette valeur est basée sur l'extrapolation linéaire jusqu'à 30 minutes.
e) La valeur médiane exclut les patients 5 et 6, dont les taux élevés de créatinine pouvaient être signe d'insuffisance rénale et, par conséquent, entraîner une $t_{1/2\beta}$ plus longue.

Une grande variation des paramètres pharmacocinétiques du 2F-ara-ATP a été observée dans les cellules leucémiques circulantes. Cependant, lorsqu'on a comparé la C_{max} médiane de 2F-ara-ATP (déterminée à partir de l'ASC sur 24 heures) pour chaque palier d'augmentation de la dose (20 ou 25 mg/m² ; 50 mg/m² ; 100 ou 125 mg/m²), il est clairement ressorti qu'elle était dépendante de la dose ([tableau 8](#)). L'élimination cellulaire n'a pas varié en fonction de la dose, la demi-vie étant d'environ 15 heures quelle qu'ait été la dose administrée. Compte tenu de l'étroite corrélation observée entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques du sang périphérique et celles que l'on a observées dans les cellules leucémiques de la moelle osseuse ($r = 0,84$; $p = 0,01$), on peut supposer qu'aucune barrière n'a empêché le passage du composé dans la moelle osseuse. Les concentrations de 2F-ara-ATP les plus élevées ont été observées chez les patients qui présentaient une atteinte de la moelle osseuse. En outre, les concentrations de 2F-ara-ATP observées dans les cellules leucémiques circulantes 12 à 24 heures après le traitement par le phosphate de fludarabine étaient inversement proportionnelles à la capacité de synthèse de l'ADN avant le traitement. L'inhibition maximale de la synthèse de l'ADN (> 80 %) s'est maintenue jusqu'à ce que les concentrations intracellulaires de 2F-ara-ATP chutent en deçà de 90 mcM.

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

Patient	Diagnostic	Dose de phosphate de fludarabine (mg/m ²)	Paramètres		
			C _{max} (mcM)	t _{1/2} ^a (h)	ASC ^b (mcM·h)
1	LLC ^c	20	42	13,3	600
2	LDBD ^d	20	51	16,8	840
3	LDGC ^e	25	15	13,7	220
4	LNM ^f	25	24	> 24,0	480
	Médiane	22,5	33	15,3	540
5	LMMA ^g	50	58	10,7	780
6	LMA ^h	50	47	> 24,0	700
7	LMA	50	147	14,1	2,060
8	LLA ⁱ	50	105	12,8	1,340
	Médiane	50	82	13,5	1060
9	LMA	100	112	> 24,0	2560
10	LMC-CB ^j	100	1	6,0	10
11	LLA	125	747	5,2	3470
12	LLA	125	226	> 24,0	6050
	Médiane	112,5	169	15,0	3015

a) Demi-vie d'élimination.

b) Aire sous la courbe de la concentration en fonction du temps jusqu'à 24 h.

c) Leucémie lymphoïde chronique.

d) Lymphome diffus, bien différencié.

e) Lymphome diffus à grandes cellules.

f) Lymphome nodulaire mixte.

g) Leucémie myélomonocytaire aiguë.

h) Leucémie myéloblastique aiguë.

i) Leucémie lymphoblastique aiguë.

j) Leucémie myéloïde chronique en phase de crise blastique.

Résumé et conclusions

Les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A ont diminué de manière biexponentielle après administration par voie intraveineuse de doses de 20 à 125 mg/m²/j. La demi-vie initiale (t_{1/2α}) médiane était de 1,41 heure et la demi-vie terminale (t_{1/2β}) médiane, d'environ 8 heures. La demi-vie intracellulaire médiane du 2F-ara-ATP était d'environ 15 heures. Les demi-vies terminales de la 2F-ara-A et du 2F-ara-ATP n'étaient pas dépendantes de la dose de phosphate de fludarabine. En outre, une étroite corrélation a été observée entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et les concentrations dans les cellules leucémiques de la moelle osseuse prélevées simultanément par aspiration. La capacité des cellules leucémiques de synthétiser l'ADN était inversement proportionnelle aux concentrations intracellulaires de 2F-ara-ATP. Enfin, les concentrations de 2F-ara-ATP étaient environ trois fois plus élevées dans les cellules de moelle osseuse prélevées chez des patients qui présentaient une atteinte médullaire que dans celles qui provenaient de patients exempts de pareille atteinte, ce qui semble indiquer que les cellules tumorales auraient une plus grande capacité à accumuler et à retenir l'analogue triphosphaté du nucléoside que les cellules normales.

Étude de phase I sur la pharmacocinétique de la fludarabine (NSC-312887) (Étude n° W83-328) menée à l'Université d'État de l'Ohio

Méthodes

Vingt-six patients ont participé à cette étude, au cours de laquelle le phosphate de fludarabine a été administré par perfusion intraveineuse (i.v.) rapide de 2 à 5 minutes. Les doses utilisées se répartissent comme suit : 260 mg/m² (7 patients) ; 160 mg/m² (1 patient) ; 120 mg/m² (8 patients) ; 100 mg/m² (4 patients) ; 80 mg/m² (6 patients). Les concentrations plasmatiques de phosphate de fludarabine étaient indécélables 5 minutes après la perfusion. Le dosage plasmatique de la 2F-ara-A, principal métabolite du phosphate de fludarabine, a été effectué par CLHP sur une période de 0 à 30 heures après l'administration. Les données de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été analysées à l'aide du programme informatique NONLIN ; en tenant compte des équations propres à une perfusion rapide, elles ont ensuite été intégrées à un modèle tricompartmental ouvert dans lequel la vitesse d'élimination du compartiment central (sang) était d'ordre un.

Paramètres pharmacocinétiques

Le [tableau 9](#) présente la moyenne harmonique de la demi-vie, le temps de séjour moyen (TSM) et la clairance totale (Cl_T) de la 2F-ara-A pour chaque dose administrée. La demi-vie initiale (t_{½α} moyenne) du métabolite a été très courte, soit de 5,42 minutes, la demi-vie intermédiaire (t_{½β} moyenne) a été de 1,38 heure et la demi-vie terminale (t_{½γ} moyenne) a été de 10,16 heures. La demi-vie terminale observée chez les 26 patients s'étalait de 4,92 à 19,7 heures. La moyenne harmonique du temps de séjour (Vd_{éq}/Cl_T) était de 10,4 heures et la clairance corporelle totale s'échelonnait entre 26,5 et 120,4 mL/min/m², la moyenne étant de 68,98 mL/min/m².

Tableau 9 – Moyenne harmonique de la demi-vie, temps de séjour moyen et clairance corporelle totale de la 2F-ara-A

Dose (mg/m ²)	N ^{bre} de patients	t _{½α} (min)	t _{½β} (h)	t _{½γ} (h)	TSM (h)	Cl _T (mL/min/m ²)
260	7	6,85	1,67	9,86	9,26	72,34
160	1	4,87	1,52	9,03	8,76	66,50
120	8	4,12	1,20	11,77	12,55	58,33
100	4	5,77	1,15	8,26	9,30	85,11
80	6	6,41	1,55	10,44	10,49	68,93
Moyenne pour tous les patients	26	5,42	1,38	10,16	10,36	68,98
CV (%)	-	-	-	-	-	33,7

TSM : Temps de séjour moyen

CV : Coefficient de variation

Tableau 10 – Volumes de distribution moyens de la 2F-ara-A

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

Le [tableau 10](#) présente les volumes de distribution pour chaque dose administrée. Le volume de distribution dans le compartiment central correspondait à environ 20 % du poids du corps (V₁ = 7,30 L/m²). L'ampleur du volume de distribution à l'état d'équilibre (Vd_{éq} = 44,22 L/m²) indique que le composé se lie de façon importante aux tissus. La plus petite des constantes de vitesse microscopiques était k₃₁, ce qui indique que l'élimination du médicament du compartiment tissulaire profond était le facteur déterminant de la vitesse d'élimination de la 2F-ara-A de l'organisme. Le [tableau 11](#) présente les constantes de vitesse microscopiques observées chez les neuf premiers patients admis à l'étude.

Tableau 11 – Constantes de vitesse microscopique de la 2F-ara-A (N = 9)

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

Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques

Une fois les études de pharmacocinétique terminées, on a procédé à une analyse de corrélation à variables multiples entre tous les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques suivants : bilirubine, créatinine sérique, clairance de la créatinine, azote uréique du sang (BUN), aspartate aminotransférase (AST), alanine aminotransférase (ALT), lactico-déshydrogénase (LDH), phosphatase alcaline, hémoglobine (Hb), hémato-crite (Ht), leucocytose et numération

plaquettaire avant le traitement, nadirs de la leucocytose et de la numération plaquettaire, degré de toxicité leucocytaire et plaquettaire, intensité des nausées et des vomissements, âge et sexe. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été étayés par ceux de Spearman. Malgré le petit nombre de patients, on a observé une bonne corrélation entre la clairance totale d'une part, et la clairance de la créatinine et le taux de créatinine sérique d'autre part, ce qui met en évidence l'importance de l'excrétion rénale dans l'élimination du médicament de l'organisme. Il y avait une corrélation entre, d'une part, les paramètres relatifs au volume, particulièrement le Vd_{eq} et le Vd_{γ} et, d'autre part, la clairance de la créatinine et le taux de créatinine sérique ($p \leq 0,011$). Une corrélation positive a été observée entre la Cl_T d'une part, et le taux d'hémoglobine et l'hématocrite d'autre part ($p \leq 0,035$) ; cette corrélation pourrait s'expliquer par le métabolisme érythrocytaire de la 2F-ara-A. Enfin, il semblait y avoir une corrélation entre le Vd_{γ} et la toxicité leucocytaire ($p = 0,025$), de même qu'entre γ et l'hématocrite ($p = 0,035$). Les coefficients de corrélation et les valeurs de p des corrélations décrites ci-dessus sont présentés dans le [tableau 12](#) et le [tableau 13](#).

Tableau 12 – Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A et la clairance de la créatinine et la créatinine sérique

	Paramètre pharmacocinétique	Coefficient de corrélation (r) ^a	Valeur p	N
Clairance de la créatinine	Cl_T	0,71	0,002	16
	V_3	0,62	0,011	16
	Vd_{eq}	0,72	0,002	16
	Vd_{γ}	0,77	< 0,001	16
Créatinine sérique	Cl_T	-0,48	0,013	26
	V_1	-0,44	0,025	26
	Vd_{eq}	-0,49	0,011	26
	Vd_{γ}	-0,67	< 0,001	26

^a 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 les autres paramètres cliniques

Paramètres pharmacocinétiques	Paramètre clinique	Coefficient de corrélation (r) ^a	Valeur p	N
Cl_T	BUN	-0,48	0,012	26
Cl_T	Hb	0,42	0,035	26
Cl_T	Ht	0,46	0,017	26
Vd_{γ}	BUN	-0,39	0,050	26
Vd_{γ}	Toxicité leucocytaire	-0,46	0,025	24
γ	Ht	0,41	0,035	26

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

Le classement par rang des aires sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps (ASC) observées chez les neuf premiers patients admis à l'étude fait apparaître une bonne corrélation avec le degré de neutropénie que présentait chaque patient ([tableau 14](#)). Ainsi, la capacité du composé à inhiber l'hématopoïèse semble-t-elle augmenter en fonction de la dose.

Tableau 14 – Aires sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps et degré de neutropénie

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conservez PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée.

Étant donné que PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ne contient aucun agent antimicrobien, on doit prendre les précautions nécessaires pour s'assurer que la solution préparée demeure stérile.

Comme pour tout médicament à administrer par voie parentérale, on doit examiner le produit reconstitué avant de l'administrer, afin de s'assurer qu'il est exempt de particules et qu'il n'a pas changé de couleur. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter toute portion inutilisée.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ne doit pas être manipulé par une femme enceinte. Il est important de respecter la procédure à suivre pour la manipulation et l'élimination du produit, et de prendre les précautions s'appliquant aux produits cytotoxiques. On doit éliminer par incinération le produit répandu accidentellement ainsi que tout matériel contaminé pendant la reconstitution.

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doit être préparé avec prudence. On recommande de porter des gants en latex et des lunettes de protection, afin d'éviter toute exposition au produit en cas de bris de la fiole ou d'éclaboussures accidentelles. 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. Éviter d'inhaler.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

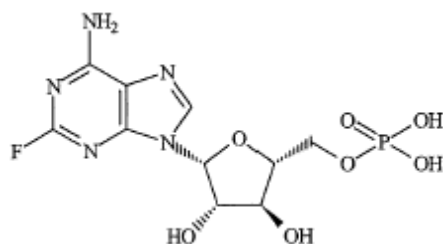
Dénomination commune : Phosphate de fludarabine

Dénomination systématique : 2-Fluoro-9-(5-O-phosphono-β-D-arabinofuranosyl)-9H-purine-6-amine

Formule moléculaire : $C_{10}H_{13}FN_5O_7P$

Masse moléculaire : 365,21 g/mol

Formule de structure :



Propriétés

physicochimiques :

Le phosphate de fludarabine est une poudre cristalline blanche ou presque blanche. Ses pKa sont de $3,2 \pm 0,1$ et de $5,8 \pm 0,1$, et son pH est de 2,0 (solution aqueuse de 9 mg/mL). Il fond et se décompose entre 195 °C et 202 °C.

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

14 ESSAIS CLINIQUES

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

Tableau 15 – Résumé des caractéristiques démographiques des patients des essais cliniques sur le traitement de deuxième intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) réfractaire aux autres traitements classiques

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

Deux études ouvertes à un seul groupe sur le phosphate de fludarabine ont été menées auprès de patients atteints d'une LLC réfractaire à au moins un traitement standard comportant un alkylant. Dans une étude menée au MDACC (M.D. Anderson Cancer Center), 48 patients ont reçu 22 à 40 mg/m² de phosphate de fludarabine pendant 5 jours tous les 28 jours. Une autre étude, menée par le SWOG (Southwest Oncology Group), comprenait 31 patients ayant reçu de 15 à 25 mg/m² pendant 5 jours tous les 28 jours.

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 2 études, le taux global de réponses objectives a été de 32 % et de 48 %, et le temps de réponse médian, de 21 et de 7 semaines, respectivement.

14.2 Résultats de l'étude

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

ÉTUDE	MDACC	SWOG
Paramètre(s) primaire(s) Résultats	Résultats	

Taux de réponse objective globale	48 %	32 %
Taux de réponse complète	13 %	13 %
Taux de réponse partielle	35 %	19 %
Durée médiane de la réponse	7 semaines (1 à 68 semaines)	21 semaines (1 à 53 semaines)
Durée médiane du contrôle de la maladie	91 semaines	65 semaines
Survie médiane chez tous les patients atteints de LLC réfractaire traités par le phosphate de fludarabine	43 semaines	52 semaines
La normalisation de la numération lymphocytaire, une des mesures de la régression de la maladie, est survenue dans un délai médian de 2 semaines (tant chez les patients ayant présenté une réponse complète et que chez ceux ayant présenté une réponse partielle) et de 22 semaines (patients n'ayant pas répondu au traitement).		
Amélioration selon la classification de Rai	58 % (jusqu'au stade II ou plus chez 7 des 12 patients répondeurs au MDACC)	71% 5 des 7 patients répondeurs à SWOG qui étaient de stade III ou IV au départ
Valeur associée et signification statistique pour le médicament à des doses particulières	S.O.	
Valeur associée et signification statistique pour le placebo ou le comparateur actif	S.O.	

Le taux de réponses objectives global a été de 48 % dans l'étude du MDACC et de 32 % dans celle du SWOG. Le taux de réponses complètes dans les deux études a été de 13 % ; le taux de réponses partielles a été de 35 % dans l'étude du MDACC et de 19 % dans 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. Cet important taux de réponses observé avec le phosphate de fludarabine donne à penser que la résistance croisée avec les autres agents anti-LLC d'utilisation courante est minime.

La réponse au traitement a été observée après un laps de temps médian de 7 semaines (intervalle : 1 à 68 semaines) dans l'étude du MDACC et de 21 (intervalle : 1 à 53 semaines) semaines dans l'étude du SWOG. La maladie a été maîtrisée pendant une durée médiane de 91 semaines (MDACC) et de 65 semaines (SWOG). La durée de survie médiane de tous les patients souffrant de LLC réfractaire traités par le phosphate de fludarabine a été de 43 semaines dans l'étude du MDACC et de 52 semaines dans l'étude du SWOG. La

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 37 de 79

normalisation de la numération lymphocytaire, une des mesures de la régression de la maladie, est survenue dans un délai médian de 2 semaines (tant chez les patients ayant présenté une réponse complète et que chez ceux ayant présenté une réponse partielle) et de 22 semaines (patients n'ayant pas répondu au traitement).

Chez 7 des 12 patients (58 %) de l'étude du MDACC et 5 des 7 patients (71 %) de l'étude du SWOG ayant répondu au traitement, la maladie, qui était au stade III ou IV de la classification de Rai au départ, avait régressé, en étant au stade II ou à un stade inférieur après le traitement. Dans un sous-groupe de patients anémiques, la concentration moyenne en hémoglobine est passée de 9,0 g/dL au début des études combinées, à 11,8 g/dL au moment où la réponse a été observée. De même, les patients d'un sous-groupe présentant une thrombocytopénie au début ont vu leur numération plaquettaire moyenne s'améliorer, passant de 63 500 plaquettes/mm³ à 103 300 plaquettes/mm³.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Les données sur la toxicité aiguë ([tableau 17](#) et [tableau 18](#)), la toxicité à long terme ([tableau 19](#)), le pouvoir mutagène ([tableau 20](#)) et les effets sur la reproduction ([tableau 21](#)) sont présentés dans les pages suivantes.

Menées chez des rates et des lapines ayant reçu le médicament par voie intraveineuse, les études sur la toxicité du phosphate de fludarabine pour l'embryon indiquent que cet agent peut entraîner le décès des embryons et avoir des effets tératogènes se manifestant par des malformations du squelette, une réduction du poids foetal et des pertes post-implantation.

Compte tenu a) de l'étroitesse de la marge de sécurité entre la dose tératogène chez l'animal et la dose thérapeutique chez l'humain et b) de l'analogie qui existe entre ce médicament et les autres antimétabolites présumés perturber le processus de différenciation cellulaire, l'emploi du phosphate de fludarabine à des fins thérapeutiques est associé à un risque non négligeable d'effets tératogènes chez l'humain (*voir* [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Tableau 17 – Études de toxicité aiguë chez la souris

Type d'étude/voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Létalité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.2	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,3 à 23,6 g	180 (90 mâles, 90 femelles)	0 800 967 1170 1414 1710 2068 2500 Aucun traitement	Diminution de l'activité motrice (réversible chez les survivants), spasmes toniques et décès liés à la dose. Estimation des doses létales (mg/kg/j) : DL ₁₀ DL ₅₀ DL ₉₀ M 979,2 1404,2 2013,6 F 780,2 1235,6 1956,9 M et F 874,4 1321,1 1995,9
Létalité de cinq doses quotidiennes Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.3	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 17,1 à 23,8 g	270 (135 mâles, 135 femelles)	0 325 412 523 664 843 1070 1358 Aucun traitement	Diminution de l'activité motrice (réversible chez les survivants) et décès liés à la dose. Estimation des doses létales (mg/kg/j) : DL ₁₀ DL ₅₀ DL ₉₀ M 404,6 593,3 870,0 F 355,4 496,8 694,5 M et F 372,5 542,7 790,7
Toxicité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.7	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,6 à 23,2 g	100 (50 mâles, 50 femelles)	Mâles : 0 490 ^a 979 ^b 1404 ^c Aucun traitement Femelles : 0 390 ^a 780 ^b 1236 ^c Aucun traitement	Effets liés à la dose sur les systèmes nerveux et hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL ₅₀ : effet léthal chez le mâle et la femelle, mais plus marqué chez la femelle. DL ₁₀ : effets légèrement toxiques sur la fonction rénale et l'hématopoïèse, diminution du poids relatif moyen des testicules. ½DL ₁₀ : diminution de l'activité motrice chez quelques souris, diminution du poids relatif moyen des testicules.

Type d'étude/voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité de cinq doses quotidiennes Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.4	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 17,3 à 22,2 g	100 (50 mâles, 50 femelles)	Mâles : 0 203 ^a 405 ^b 593 ^c Aucun traitement Femelles : 0 178 ^a 355 ^b 497 ^c Aucun traitement	Effets liés à la dose sur le système hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL ₅₀ : effet léthal chez le mâle et la femelle. DL ₁₀ : effet toxique tardif sur les testicules (diminution de leur poids relatif moyen). La ½DL ₁₀ peut être considérée comme non toxique chez la souris.

a ½DL₁₀

b DL₁₀

c DL₅₀

Tableau 18 – Études de toxicité aiguë chez le rat et le chien

Type d'étude/voie d'administration	Données 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 décès. Estimation de la DL ₅₀ : 910 mg/kg (mâles) et 1050 mg/kg (femelles).
Toxicité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.5	Chien (Beagle) Âge : 8 à 10 mois Poids : 7,0 à 11,6 kg	20 (10 mâles, 10 femelles)	13,1 ^a 131,2 ^b 262,4 ^c 393,6 ^d 524,8 ^e	Effets toxiques variant avec la dose : modifications de l'état clinique ; effets indésirables sur l'hématopoïèse, le tube digestif, les fonctions rénale et hépatique. De plus, chez les mâles, la dose de 4 fois la DL _{10-S} 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 DL _{10-S} et la DL _{10-S} ont été considérées sûres, les effets observés ayant été minimes et facilement réversibles.
Toxicité de 5 doses quotidiennes Injection intraveineuse Injection intraveineuse Étude 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 ^a 55,85 ^b 111,76 ^c 167,7 ^d 223,52 ^e	Les signes de toxicité liés à la dose ont notamment été des changements de l'état clinique et des effets indésirables sur le système hématopoïétique et les appareils rénal, digestif et hépatique entraînant le sacrifice des animaux moribonds ou le décès, après 8 jours ou avant, de tous les animaux recevant 4 fois la DL _{10-S} et d'une femelle recevant 3 fois la DL _{10-S} . Le 1/10 de la DL _{10-S} et la DL _{10-S} ont été considérés comme des doses non toxiques, les effets observés étant minimes et facilement réversibles.

DL-S = Dose létale chez la souris

- a) 1/10 de la DL_{10-S}
- b) DL_{10-S}
- c) 2 x DL_{10-S}
- d) 3 x DL_{10-S}
- e) 4 x DL_{10-S}

Tableau 19 – Études de toxicité subchronique – Administration intraveineuse pendant 13 semaines chez le rat et le chien

Type d'étude/voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Toxicité subchronique (13 semaines)</p> <p>Intraveineuse</p> <p>Étude n° TBT03-003</p>	<p>Rat (Sprague-Dawley)</p> <p>Âge : 8 à 14 sem.</p> <p>Poids : 215 à 312 g</p>	<p>160 (80 mâles, 80 femelles)</p>	<p>0, 1, 10, 50</p>	<p>Dans les quatre groupes, 9 animaux sont morts au cours des 13 semaines. Aucun décès n'était attribuable au produit étudié. À 50 mg/kg/j, la toxicité s'est manifestée par une augmentation de l'activité physique pendant l'administration, une augmentation de l'incidence de cas de poils hérissés, des effets sur le poids corporel, la consommation de nourriture et d'eau et sur les paramètres biochimiques, une diminution des paramètres érythrocytaires. Une variation du poids de certains organes a également été observée à cette dose, notamment une diminution du poids absolu des testicules et une augmentation du poids relatif (par rapport au poids corporel) des glandes surrénales, des reins, de la rate et du foie chez les deux sexes. Une corrélation entre les lésions macroscopiques et les anomalies histologiques a été observée 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>

Type d'étude/voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Toxicité subchronique (13 semaines)</p> <p>Intraveineuse</p> <p>Étude n° TBT03-002</p>	<p>Chien (Beagle)</p> <p>Âge : 12 à 16 mois</p> <p>Poids : 7,1 à 17,9 kg</p>	<p>16 (8 mâles, 8 femelles)</p>	<p>0, 1, 10, 50</p>	<p>Un mâle ayant reçu la dose de 50 mg/kg/j est mort le 42^e jour. Dans ce groupe, la toxicité s'est manifestée par une perte de poids, une diminution de certains paramètres leucocytaires et érythrocytaires, une diminution possible du poids des testicules, une involution des tissus lymphoïdes du thymus et une inflammation chronique de l'estomac. On a également observé des hémorragies dans de nombreux tissus chez le mâle mort au cours de l'étude. Dans le groupe ayant reçu 10 mg/kg/j, la seule modification liée au produit étudié était une légère involution des tissus lymphoïdes du thymus chez un mâle, mais il se peut que le poids des testicules des animaux de ce groupe ait légèrement diminué. La dose ne produisant pas d'effet toxique était de 10 mg/kg/j chez la femelle et de 1 mg/kg/j chez le mâle.</p>

Tableau 20 – Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Doses	Résultats
<p>Test 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>Épreuve avec ou sans activation :</u> 0,0015, 0,005, 0,015, 0,05, 0,15, et 0,5 mg/plaque</p>	<p><u>Épreuve sans activation</u> Aux doses de 0,0015 à 0,15 mg/plaque, le phosphate de fludarabine n'a pas augmenté le nombre moyen de révertants par plaque par rapport aux valeurs témoins négatives pour chacune des quatre souches bactériennes utilisées. La plus forte dose (0,5 mg/plaque) a été toxique pour toutes les souches utilisées.</p> <p><u>Épreuve avec activation</u> Aux doses de 0,0015 à 0,15 mg/plaque, le nombre moyen de révertants par plaque n'a pas augmenté par rapport aux valeurs témoins pour chacune des quatre souches bactériennes utilisées. À la dose de 0,5 mg/plaque, le phosphate de fludarabine a été toxique pour une souche (TA 1537).</p> <p>Le phosphate de fludarabine ne s'est pas révélé mutagène pour les souches de <i>S. typhimurium</i> utilisées, qu'il y ait eu ou non activation.</p>
<p>Test d'échange des chromatides sœurs</p> <p>Étude n° TBT03-010</p>	<p>Cellules ovariennes du hamster chinois</p>	<p><u>Épreuve sans activation :</u> 10, 15, 30, 50, 100, 150, 300 et 500 mcg/mL</p> <p><u>Épreuve avec activation</u> 50 ; 125 ; 250 ; 500 ; 1000 ; 1500 ; 2000 ; 2500 mcg/mL</p>	<p><u>Épreuve sans activation</u> Un accroissement notable des échanges de chromatides sœurs (ÉCS) a été observé dans les cellules mises en contact avec 50 mcg/mL de phosphate de fludarabine. Les cellules mises en présence de doses plus élevées n'ont pu être analysées, en raison de la toxicité cellulaire de ces doses. Les doses de 15 et de 30 mcg/mL n'ont pas entraîné d'accroissement statistiquement significatif des ÉCS.</p> <p><u>Épreuve avec activation</u> Les doses de 500 et de 1000 mcg/mL ont entraîné un accroissement notable des ÉCS par cellule, contrairement aux doses de 125 et de 250 mcg/mL. Les doses supérieures à 1000 mcg/mL se sont révélées toxiques, aussi les cellules mises en présence de telles doses n'ont pu être analysées.</p> <p>Le phosphate de fludarabine a entraîné un accroissement notable des ÉCS tant dans les épreuves avec activation que dans les épreuves sans activation.</p>

Type d'étude	Système utilisé	Doses	Résultats
Recherche de mutation au locus de la HGPRT Étude n° TBT03-012	Cellules ovariennes du hamster chinois	<p><u>Épreuve sans activation :</u> 0,3 ; 1 ; 3 ; 10 ; 30 ; 100 ; 300 ; 500 mcg/mL</p> <p><u>Épreuve avec activation :</u> 3 ; 10 ; 30 ; 100 ; 300 ; 1000 ; 1500 ; 2000 ; 2500 mcg/mL</p>	<p><u>Épreuve sans activation</u> Le phosphate de fludarabine ne s'est pas révélé mutagène aux doses de 1 à 300 mcg/mL, comme en témoigne la fréquence moyenne de mutations, qui ne différait pas significativement des valeurs témoins négatives (solvant). À 500 mcg/mL, le produit était significativement toxique et n'a pu être analysé.</p> <p><u>Étude avec activation</u> Aux doses de 3 à 1000 mcg/mL, la fréquence moyenne des mutations ne différait pas significativement des valeurs témoins négatives (solvant). Les cellules incubées avec des doses supérieures à 1000 mcg/mL n'ont pas été analysées, en raison de la toxicité cellulaire de ces doses.</p> <p>On a conclu que le phosphate de fludarabine n'est pas mutagène, que l'épreuve soit effectuée avec ou sans activation.</p>
Test de mutations chromosomiques Étude n° TBT03-011	Cellules ovariennes du hamster chinois	<p><u>Épreuve sans activation :</u> 2,6 ; 4,5 ; 9 ; 13 ; 26.45 ; 90 ; 130 ; 260 mcg/mL</p> <p><u>Épreuve avec activation :</u> 30 ; 50 ; 100 ; 150 ; 300 ; 500 ; 1000 ; 1500 ; 2000 mcg/mL</p>	<p><u>Étude sans activation</u> Que l'on tienne compte ou non des délétions, le phosphate de fludarabine n'a pas augmenté le pourcentage de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques aux doses analysées (9, 26, et 90 mcg/mL). Les doses de 130 et de 260 mcg/mL se sont révélées toxiques.</p> <p><u>Étude avec activation</u> On a décelé une augmentation significative du pourcentage de cellules porteuses d'aberrations chromosomiques (que l'on ait tenu compte ou non des délétions) dans les cellules exposées à des doses de 1500 et de 2000 mcg/mL. Les deux autres doses dont on a analysé les effets (150 et 500 mcg/mL) n'ont pas entraîné d'augmentation significative du pourcentage de cellules comportant des aberrations chromosomiques. Le phosphate de fludarabine augmentait la fréquence des aberrations chromosomiques lorsqu'il y avait activation ; en revanche, aucune augmentation n'a été notée en l'absence d'activation.</p>

Type d'étude	Système utilisé	Doses	Résultats
<p>Test du micronoyau chez la souris</p> <p>Étude n° PHRR AD76</p>	Souris, NMRI (SPF)	<p>0 ; 100 ; 300 ; 1000 mg/kg de poids corporel</p> <p>cyclophosphamide (30 mg/kg) témoin positif</p>	<p>Un jour après l'administration de la dose toxique (1000 mg/kg), 3 souris sur 20 ont présenté une apathie modérée et 2 souris sont mortes le deuxième jour.</p> <p>Dans le groupe ayant reçu la dose de 1000 mg/kg, les deux prélèvements présentaient une augmentation significative de la numération des érythrocytes normochromatiques (ÉNC) et polychromatiques (ÉPC) micronucléés. De plus, dans le groupe ayant reçu la dose intermédiaire, une augmentation significative du nombre des ÉPC micronucléés a été observée 24 heures après l'administration. Une myélosuppression est apparue dans tous les groupes traités 24 heures après l'administration et, dans les groupes ayant reçu les doses élevées et intermédiaires, 48 heures après l'administration.</p> <p>Une augmentation de la numération des micronoyaux a été observée dans le groupe témoin positif, conformément aux prévisions. Une diminution significative du rapport ÉPC/ÉNC a également été observée.</p>
<p>Test de létalité dominante</p> <p>Étude n° PHRR AV36</p>	Souris, NMRI BR (SPF)	<p>0 ; 100 ; 300 ; 800 mg/kg de poids corporel</p> <p>cyclophosphamide (120 mg/kg) témoin positif</p>	<p>Seule la dose la plus élevée dont on a évalué les effets (800 mg/kg) était manifestement toxique après une administration unique, comme en témoigne un taux de mortalité d'environ 40 %.</p> <p>Le phosphate de fludarabine n'a présenté aucune tendance à provoquer la mutation des cellules germinales chez la souris mâle à quelque stade que ce soit durant la spermatogenèse. On n'a observé aucune autre réponse positive importante sur le plan biologique pour l'un ou l'autre des paramètres évalués (nombre total d'ovules implantés et d'ovules implantés s'étant soldé par le décès de l'embryon pour chaque femelle gravide, perte d'embryons avant l'implantation et indice de fécondité) à quelque intervalle que ce soit durant l'accouplement et quelle que soit la dose.</p> <p>La réponse mutagène attendue a été obtenue dans le groupe témoin positif, ce qui prouve la sensibilité du système de test utilisé.</p>

Tableau 21 – Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

Type d'étude/ voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Dose toxique chez la rate gravide et le fœtus Injection intraveineuse (du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation) Étude n° TBT03-004	Rat (Sprague Dawley) Âge : 12 sem. Poids : 227 à 266 g	30 femelles	0 4 10 40 100 400	La totalité des animaux sont morts à la dose de 400 mg/kg/j, mais tous les autres animaux ont survécu jusqu'au jour prévu de leur sacrifice. Dans les groupes ayant reçu les doses de 40, de 100 et de 400 mg/kg/jour, les signes de toxicité étaient les suivants : léthargie, hypothermie, modifications des excréments, diminution du gain pondéral ou amaigrissement et diminution de la consommation de nourriture. Les rates ont avorté dans une proportion de 100 % et de 30 % aux doses respectives de 100 et de 40 mg/kg/j. Dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg/j, 10 fœtus issus de deux portées présentaient des malformations, notamment des omphalocèles et diverses anomalies des membres et de la queue. Le produit n'a entraîné aucun signe de toxicité chez la mère ou le fœtus aux doses de 4 et de 10 mg/kg/j. La dose sans effet indésirable observable était de 10 mg/kg/j.
Toxicité pour la rate gravide et le fœtus Injection intraveineuse (du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation) Étude n° TBT03-006	Rat (Sprague Dawley) Âge : 12 mois Poids : 208 à 299 g	100 femelles	0 1 10 30	Aucun décès lié au traitement n'est survenu au cours de l'étude ; de même, aucun signe clinique de toxicité n'a été observé. L'accroissement moyen du poids corporel de la mère a légèrement diminué au début de la période d'administration ; le poids moyen du fœtus était faible dans le groupe ayant reçu la dose de 30 mg/kg/j. Étant donné l'absence de relation entre la réponse et la dose, on a estimé que les quelques malformations observées n'étaient pas liées au produit étudié. Toutefois, en matière d'effet relié à la dose, on a constaté une augmentation de la fréquence de modifications du squelette (anomalies des côtes et des vertèbres) dans les groupes ayant reçu les doses de 10 et de 30 mg/kg/j, ce qui indique une toxicité fœtale du produit à ces deux doses. La dose sans

Type d'étude/ voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
				effet indésirable observable a été estimée à 1 mg/kg/j.
Dose toxique chez la rate gravide et le fœtus Injection intraveineuse (du 6 ^e au 15 ^e jour de la gestation) Étude n° TBT03-005	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande Âge : 6 mois Poids : 3,0 à 3,9 kg	30 femelles	0 1 5 10 25 50	La totalité des animaux sont morts dans les groupes ayant reçu les doses de 50 et de 25 mg/kg/j. Les signes de toxicité observés dans les groupes ayant reçu les doses de 10, de 25 et de 50 mg/kg/j étaient les suivants : ataxie, léthargie, difficultés respiratoires, modifications des excréments, amaigrissement et diminution de la consommation de nourriture. Une légère diminution de la consommation de nourriture a également été observée au début de la période d'administration dans le groupe ayant reçu 5 mg/kg/j. L'incidence d'avortements étaient légèrement plus élevée dans le groupe ayant reçu la dose de 10 mg/kg/j. De plus, sur les 35 fœtus que comprenait ce groupe, 30 présentaient des malformations externes touchant surtout la région crânio-faciale, les membres et les doigts. La dose sans effet indésirable observable a été estimée à 1 mg/kg/j.
Toxicité pour la rate gravide et le fœtus Injection intraveineuse (du 6 ^e au 18 ^e jour de la gestation) Étude n° TBT03-007	Lapin blanc de Nouvelle-Zélande Âge : 6 mois Poids : 3,1 à 4,2 kg	80 femelles	0 1 5 8	Le produit n'a eu aucun effet négatif sur la survie de la mère et n'a pas été associé à des signes cliniques de toxicité, quelle qu'ait été la dose administrée. Une diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture par la mère a été observée dans les groupes ayant reçu les doses de 5 et de 8 mg/kg/j, manifestations qui étaient liées à la dose. L'incidence d'avortements était plus élevée dans le groupe ayant reçu 8 mg/kg/j, et le poids moyen des fœtus était faible. Autre effet observé dans ce groupe, une augmentation de l'incidence de malformations externes et squelettiques touchant généralement la tête, les membres, les doigts et la queue. L'incidence des hernies diaphragmatiques (une malformation des tissus mous), bien que faible, était liée à la

Type d'étude/ voie d'administration	Données sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
				dose (cette anomalie a été observée chez 3, 1 et 1 fœtus issus des groupes ayant reçu les doses de 8, 5 et 1 mg/kg/j respectivement). L'incidence de modifications du squelette a également augmenté en fonction de la dose dans les groupes ayant reçu 5 et 8 mg/kg/j. La dose sans effet indésirable observable chez la mère a été estimée à 1 mg/kg/j ; toutefois, comme il y a eu un cas de hernie diaphragmatique chez un fœtus du groupe recevant cette dose, ce seuil est équivoque chez le fœtus.
<p>Toxicité pour la reproduction (étude péri/postnatale)</p> <p>Injection intraveineuse (du jour 15 de la gestation au jour 21 du postpartum)</p>	Rat (JCI : Sprague-Dawley)	96 femelles	0 1 10 40	<p>L'administration i.v. de doses quotidiennes de 1 et 10 mg/kg de phosphate de fludarabine en fin de gestation et durant l'allaitement a été bien tolérée, et aucune altération pertinente n'a été observée chez les mères ou les petits. Des signes de toxicité maternelle (diminution du gain pondéral et de la consommation de nourriture, fèces molles/diarrhée, horripilation) ont été observés dans le groupe ayant reçu la dose de 40 mg/kg/jour. Une diminution de l'indice de viabilité, de l'indice de sevrage et du gain pondéral a été observée le jour 4 du post-partum chez les petits du groupe ayant reçu la dose élevée. Un retard de la maturation du squelette (réduction de l'ossification des phalanges et des vertèbres) a été observé chez les petits du groupe ayant reçu la dose élevée, sacrifiés le jour 4 du post-partum. Les tests postnataux sur le comportement et l'apprentissage n'ont pas mis en évidence d'effets liés au médicament. Aucune variation pertinente de la fréquence des malformations externes et internes des fœtus de la génération F₂ n'a été observée. La dose générale sans effet toxique estimée au cours de cette étude péri/post-natale sur la toxicité pour la reproduction s'est élevée à 10 mg/kg/jour.</p>

Activité antitumorale

Les effets du schéma posologique et de la voie d'administration sur l'activité antitumorale du phosphate de fludarabine ont été étudiés à l'aide d'un modèle murin *in vivo* de leucémie (cellules leucémiques L1210 transplantées). On a ainsi observé que peu importe le schéma posologique, le médicament se révèle actif après administration intrapéritonéale. 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 1^{er} jour a été associée à une prolongation de la survie (PS) de 42 %, tandis que l'administration d'une dose plus faible (250 mg/kg) 3 fois par jour le 1^{er} jour (dose totale de 750 mg/kg) a permis d'obtenir une PS de 98 %. Une corrélation entre l'accroissement de l'activité antitumorale et l'administration de plusieurs doses par jour a également été observée lorsque le médicament a été administré de manière intermittente. L'administration d'une dose unique par jour pendant 3 jours (dose totale de 2010 mg/kg) a été associée à une PS de 122 %, tandis que l'administration d'une dose plus faible 3 fois par jour pendant 3 jours (dose totale de 1125 mg/kg) a été associée à l'activité la plus forte, se traduisant par une PS de 525 % chez 6 survivants à long terme (50 jours) parmi les souris porteuses d'une tumeur.

L'administration fractionnée du médicament en 3 prises le 1^{er} jour a entraîné une différence pondérale négative (différence entre la variation du poids corporel des animaux traités et celle observée chez les témoins sur une période de 5 jours) de plus de 4 g à la dose la plus élevée, ce qui laisse penser que cet agent pourrait causer une certaine toxicité aiguë. À doses totales équivalentes, l'administration de 3 doses plus faibles par jour à 3 heures d'intervalle est de loin plus efficace que l'administration d'une dose unique par jour dans le modèle *in vivo* de leucémie murine.

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

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

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 51 de 79

Les cellules leucémiques L1210 implantées par voie i.p. ont été moins sensibles au phosphate de fludarabine quand il était administré par voie i.v. ou orale que lorsqu'il était administré par voie i.p. Une prolongation maximale de 122 % de la durée de vie a été observée après l'administration i.p. de 266 mg/kg pendant 5 jours. Cette même dose administrée par voie i.v. pendant 5 jours a prolongé la durée de vie de 95 %. 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 s'est également révélé actif contre les cellules leucémiques P388 transplantées par voie intrapéritonéale. Ainsi, au cours de deux expériences distinctes menées chez des souris porteuses de la leucémie P388, ce médicament a prolongé la survie de 115 % après administration i.p. de 200 mg/kg, et de 53 % après administration i.p. de 100 mg/kg du 1^{er} au 9^e jour.

Cytotoxicité du phosphate de fludarabine

Le phosphate de fludarabine exerce une activité antitumorale importante sur les cellules de leucémie murine L1210 transplantées par voie intrapéritonéale (i.p.) ainsi que sur la xénogreffe de tumeur pulmonaire humaine LX-1. Il est modérément actif contre l'épithélioma mammaire murin CD8F1 transplanté par voie sous-cutanée et contre les cellules de leucémie lymphoïde P388 transplantées par voie i.p., mais il n'agit pas sur le mélanome B16 transplanté par voie i.p., ni sur la tumeur du côlon transplantée par voie sous-cutanée (s.c.) ou sur l'épithélioma pulmonaire de Lewis transplanté par voie i.v. Il n'est pas efficace non plus contre les xénogreffes de tumeurs humaines du côlon CX-1 ou du sein MX-1 transplantées sous la capsule rénale.

Effets sur la survie des cellules de la moelle osseuse et sur la sensibilité des cellules tumorales

Les effets du phosphate de fludarabine ont été évalués à l'aide d'un test *in vitro* sur la survie des cellules de moelle osseuse humaine et d'un test sur la sensibilité des cellules tumorales. On a ainsi observé un amoindrissement mono-exponentiel de la sensibilité des cellules souches humaines normales de la lignée granulomonocytaire en culture (GM-CFUC), décroissance caractérisée par une diminution logarithmique de la survie en fonction de la concentration. La DL₆₃ du phosphate de fludarabine était de 0,51 mcg/mL pour les GM-CFUC humaines normales. Dans le test sur la sensibilité des cellules tumorales, la DL₄₀ et la DL₇₈ du phosphate de fludarabine ont été de 0,26 et de 0,77 mcg/mL respectivement.

L'analyse d'échantillons de sang et de moelle osseuse prélevés à la suite de l'injection de doses uniques de 20 à 125 mg/m² de phosphate de fludarabine à des patients souffrant de leucémie ou d'un lymphome en rechute a révélé que l'aire sous la courbe de la concentration de 2F-ara-A

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 52 de 79

et de 2F-ara-ATP en fonction du temps augmente de manière proportionnelle à la dose. On a noté une corrélation étroite entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et celles des cellules médullaires prélevées simultanément par aspiration. La synthèse de l'ADN observée dans les cellules leucémiques était inversement proportionnelle à la concentration de 2F-ara-ATP. Quant aux concentrations de 2F-ara-ATP, elles étaient trois fois plus élevées dans les cellules médullaires prélevées chez des patients présentant une atteinte lymphomateuse de la moelle osseuse que dans celles qui provenaient de patients ne présentant aucune atteinte médullaire décelable.

Une relation dose-réponse a été observée entre la dose de phosphate de fludarabine et l'inhibition de la synthèse de l'ADN dans les cellules leucémiques et les cellules de moelle osseuse en culture.

Des cellules souches de la moelle osseuse provenant d'un sujet normal et de 10 patients présentant des tumeurs solides sans métastase médullaire ont été mises en culture en milieu semi-solide à double couche en présence de phosphate de fludarabine et d'autres agents cytotoxiques. L'effet *in vitro* des médicaments sur les cellules souches de la moelle osseuse n'a pas été aussi toxique que le laissait supposer le pouvoir myélosuppressif observé *in vivo*. Pour expliquer ces résultats, on a émis l'hypothèse que la phosphorylation *in vitro* du médicament en dérivé triphosphaté (2F-ara-ATP) serait incomplète dans le cas du phosphate de fludarabine.

Effet modulateur du phosphate de fludarabine sur la fonction des lymphocytes T

On a étudié les effets du phosphate de fludarabine sur la prolifération et la fonction des cellules de la moelle osseuse et des cellules mononucléaires du sang périphérique (CMSP) provenant de patients atteints de cancer. La toxicité du médicament variait en fonction du temps d'incubation et de la concentration de phosphate de fludarabine. Aucun effet sur le nombre de cellules n'a été observé après une incubation de CMSP avec 1 mcg/mL de phosphate de fludarabine pendant 3 heures, alors qu'après 48 heures, le nombre de cellules correspondait à 59 % de celui des cellules témoins (non traitées). En revanche, l'incubation de CMSP avec 100 mcg/mL de phosphate de fludarabine pendant 3 heures et pendant 48 heures a abaissé le nombre de cellules à un taux correspondant respectivement à 65,7 % et à 63 % de celui des cellules témoins.

Les sous-populations de lymphocytes de CMSP normales ont été évaluées après 72 heures de traitement *in vitro* par le phosphate de fludarabine. On a alors noté une diminution du nombre total de lymphocytes T proportionnelle à la dose. L'incubation de lymphocytes avec 1 mcg/mL de phosphate de fludarabine a réduit le nombre de lymphocytes T de 16,7 %, et l'incubation avec 100 mcg/mL l'a réduit de 42 %. Les sous-populations de lymphocytes T les plus touchées étaient les lymphocytes T auxiliaires, dont le nombre a chuté de 53,5 % après une incubation avec 100 mcg/mL de phosphate de fludarabine. Le nombre de lymphocytes B, de monocytes et

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 53 de 79

de cellules tueuses naturelles n'a pas baissé, mais a plutôt augmenté par rapport aux cellules témoins. Le phosphate de fludarabine a également inhibé la réponse des CMSP à divers agents mitogènes, inhibition dont l'ampleur a varié en fonction de la dose et du temps.

Évaluation in vitro du phosphate de fludarabine dans des cellules de gliome en culture

On a évalué les effets inhibiteurs du phosphate de fludarabine sur la prolifération des cellules de gliome prélevées chez des patients. Les cellules ont été traitées par 1 à 10 mcM de phosphate de fludarabine 4 jours après leur mise en culture. Elles ont ensuite été dénombrées après 3 jours d'incubation. D'ampleur proportionnelle à la dose, l'inhibition de la prolifération cellulaire était approximativement égale à celle que l'on observe avec des doses équivalentes de 5-fluorouracile. On a aussi observé une inhibition de la prolifération cellulaire proportionnelle à la dose après incubation des cultures de cellules de gliome avec l'interféron β (1 à 1000 UI/mL).

Bien que l'association de phosphate de fludarabine et de 5-fluorouracile ou d'interféron β ait exercé des effets inhibiteurs additifs, aucune synergie n'a été observée.

Pharmacocinétique chez l'animal

Le profil pharmacocinétique (distribution et excrétion) du phosphate de fludarabine et de ses métabolites a été étudié 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 (2F-ara-A) obéit généralement à un modèle bicompartimental après administration intraveineuse, et se caractérise par une clairance rapide et un volume de distribution relativement grand.

Les paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de ses métabolites sont présentés dans le [tableau 22](#) et le [tableau 23](#) des pages suivantes.

Distribution tissulaire, métabolisme et excrétion chez l'animal

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

Chez la souris et le singe, le phosphate de fludarabine est métabolisé en 2F-ara-A et, dans une moindre mesure, en 2F-ara-HX. Chez le chien par contre, la 2F-ara-A et la 2F-ara-HX sont toutes deux des métabolites importants. La majorité du composé administré a été métabolisé puis éliminé dans les urines en moins de 24 heures.

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 54 de 79

Les données précliniques obtenues chez le rat montrent que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites traversent la barrière foeto-placentaire (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Les données sur le métabolisme, la distribution et l'élimination sont présentées dans le [tableau 24](#), ci-dessous.

Allaitement

Les données précliniques obtenues à la suite de l'administration intraveineuse du médicament chez le rat laissent penser que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent du sang au lait maternel. Dans le cadre d'une étude sur la toxicité du phosphate de fludarabine pour le développement périnatal et postnatal, des doses i.v. de 1, 10 et 40 mg/kg/jour ont été administrées en fin de gestation à des rates, ainsi que pendant l'allaitement. Le jour 4 du post-partum, une diminution du gain pondéral et de la viabilité, ainsi qu'un retard de la maturation du squelette, ont été observés chez les petits du groupe ayant reçu la plus forte dose. Il faut toutefois prendre en considération le fait que la période d'administration du médicament comprenait le stade avancé du développement prénatal.

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

Modalités de l'étude				Résultats					
Espèce (n ^{bre} d'animaux)	Dose du produit (mg/m ²)		Voie	Produit et métabolite	t _{½α}	t _{½β}	Vd (mL)	Clairance mL/min	Commentaires
Souris (BDF) 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	Le 2F-ara-AMP a subi une déphosphorylation rapide en 2F-ara-A. La 2F-ara-HX était aussi présente dans le sérum. Les dosages ont été faits par CLHP (modèle de Waters Associates) et CCM.
	500	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A	2,5 min 35,7 min	26,9 min 184,9 min	309,1 88,0	7,97 0,33	
Chien (Beagle) 7,8-10,8 kg	40	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-HX	5,3 min 15,7 min 113,5 min	30,5 min 96,6 min ----	142 960,0 9552,7 ----	3254,0 68,5 115,5	Le 2F-ara-AMP a subi une déphosphorylation rapide en 2F-ara-A. Le pourcentage de 2F-ara-HX sérique était plus élevé que chez la souris. Les dosages ont été effectués par CLHP (modèle de Waters Associates) et CCM.
	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 7243,5 ---	2646,0 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 _{éq}	5,4 mL/min/ kg	La clairance plasmatique totale était plus de deux fois supérieure à celle que l'on observe chez l'être humain. Le volume de distribution à l'équilibre est environ 70 % plus grand chez l'être humain que chez le chien. La pente terminale de la décroissance des concentrations plasmatiques de 2F-ara-HX est semblable à celle des concentrations

Modalités de l'étude			Résultats						
Espèce (n ^{bre} d'animaux)	Dose du produit (mg/m ²)		Voie	Produit et métabolite	t _{½α}	t _{½β}	Vd (mL)	Clairance mL/min	Commentaires
									de 2F-ara-A. Le dosage a été fait par chromatographie et spectrométrie (méthodes standard).
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 quelque 0,5 à 2,0 heures après l'injection et s'est accumulée dans le LCR. Le dosage des métabolites a été fait par CLHP.
				2F-ara-A (plasma)	2,5-3,1 h	21,3 à 35,6 h	----	----	
				2F-ara-A (LCR)	1,1-1,8 h	20,4 à 29,8 h	----	----	
Souris (BDF ₁) 25 à 31 g	30	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	17 min	72 min	----	----	Le dosage a été fait par chromatographie et spectrométrie (méthodes standard).
				Métabolites	30 min	124 min	----	----	
Chien (Beagle) 9,7 à 10,3 kg	30	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	< 5 min	112 min	----	----	Le dosage a été fait par chromatographie et spectrométrie (méthodes standard).
	400	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	130 min	----	----	----	

Modalités de l'étude			Résultats						
Espèce (n ^{bre} d'animaux)	Dose du produit (mg/m ²)		Voie	Produit et métabolite	t _{½α}	t _{½β}	Vd (mL)	Clairance mL/min	Commentaires
Singe (Rhésus) 3,9 à 4,6 kg	30	2F-ara-A	i.v. i.v.	2F-ara-A	26 min	125 min	----	-----	La 2F-ara-A s'est liée aux protéines sériques dans une proportion de 12 % à 14 %.
	400	2F-ara-A		Métabolites phosphatés	131 min	----	-----	-----	
				2F-ara-A	15 min	6,7 h	-----	----	

CLHP : chromatographie liquide de haute performance

CCM : chromatographie en couche mince

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

Détail de l'étude			Résultats				
Espèce/Modèle étudié	Dose du produit	Voie	Produit et métabolite	t _½	t _{max}	C _{max}	Commentaires
Souris (BD2F ₁) porteuses de cellules tumorales P388 transplantées	1485 mg/kg 2F-ara-AMP P	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 identifiés par UV ou radioactivité.
Souris (BD2F ₁) porteuses de cellules tumorales P388 transplantées	1485 mg/kg 2F-ara-AMP P	i.p.	---- 2F-ara-ATP 2F-ATP	---- 4,1 h (intracellulaire, cellules P388) 3,7 h (intracellulaire, cellules P388)	---- 6 h (intracellulaire, cellules P388) 6 h (intracellulaire, cellules P388)	---- 1,036 mcM 27 mcM	Après séparation des nucléotides par CLHP, les métabolites ont été identifiés par UV ou radioactivité.
Porc miniature (5 animaux) 14 à 16,5 kg	10, 16, 25 mg/m ² 2F-ara-AMP	i.p.	2F-ara-A	----	5 à 140 min (liquide péritonéal) 120 à 240 min (plasma)	7,7 à 18 mcg/mL (liquide péritonéal) 0,15- 0,46 mcg/mL (plasma)	Les dosages ont été faits par CLHP.

C_{max} : concentration maximale

i.p. : intrapéritonéale

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

Espèce	Voie	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris (BDF ₁)	Administration i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Le principal métabolite était la 2F-ara-A. Les métabolites se trouvaient principalement dans le foie, la rate et les reins.	La vitesse d'élimination tissulaire était exponentielle, mais inférieure à la vitesse d'élimination sérique. Tous les métabolites ont été excrétés dans les urines.	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 subit une déphosphorylation en 2F-ara-A.	La vitesse d'élimination tissulaire de la 2F-ara-A est exponentielle.	Sérum 2F-ara-A 2F-ara-HX Tissus 2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-A 2F-ara- AMP 2F-ara-ADP 2F-ara-ATP
Souris (BD2F ₁) porteuses de cellules tumorales P388 transplantées	Administration i.p.	2F-ara-AMP	1485 (mg/kg)	La C _{max} ascitique de 2F-ara-A a été atteinte 4 heures après l'administration. La C _{max} ascitique de 2F-ara-HX a été atteinte 4 heures après l'administration. La C _{max} plasmatique de 2F-ara-A (≥ 1 mmol/L) a été atteinte 1 à 6 heures après l'administration. La C _{max} plasmatique de 2F-ara-HX (≈ 0,4 mmol/L) a été atteinte 4 heures après	2F-ara-A t _½ = 2,1 h (ascite) ----- 2F-ara-A t _½ = 3,8 h (plasma) 2F-ara-HX t _½ = 3 h (plasma)	2F-ara-A (ascite et plasma) 2F-ara-HX (ascite et plasma) 2F-ara-ATP (intracellulaire) 2F-ara- AMP (intracellulaire)

Espèce	Voie	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
				l'administration.		
Souris (BD2F ₁) porteuses de cellules tumorales P388 transplantées	Administration i.p.	2F-ara-AMP	1485 (mg/kg)	La C _{max} intracellulaire (1036 mcM) du principal métabolite, le 2F-ara-ATP, a été atteinte 6 heures après l'administration dans les cellules P388. La C _{max} de 2F-ara-ATP dans la moelle osseuse et la muqueuse intestinale a été atteinte de 4 à 6 heures après l'administration ; les concentrations de 2F-ara-ATP y étaient 20 fois plus faibles que dans les cellules P388. Le 2F-ara-ATP est le métabolite actif.	t _{1/2} du 2F-ara-ATP = 4,1 h (cellules P388) t _{1/2} du 2F-ara-ATP = 2,0 h (tissus hôtes)	---- ----
Souris (BD2F ₁) porteuses de cellules tumorales P388 transplantées	Administration i.p.	2F-ara-AMP	1485 (mg/kg)	La C _{max} intracellulaire de 2F-ara-ATP atteignait 930 mcM dans les cellules P388. La C _{max} de 2F-ara-ATP atteignait 34 nmol/mcmol d'ADN dans la moelle osseuse. Dans la muqueuse intestinale, la C _{max} de 2F-ara-ATP atteignait 23 nmol/mcmol d'ADN. Le métabolite 2F-ara-A est passé rapidement de l'ascite vers le sang à des concentrations proportionnelles à la dose. La synthèse de l'ADN a été inhibée et correspondait à 1 % de celle des cellules témoins 6 heures après l'administration.	La demi-vie intracellulaire (cellules P388) du 2F-ara-ATP a été de 4,1 heures. Dans la moelle osseuse et la muqueuse intestinale, la demi-vie du 2F-ara-ATP a été de 1,5 heure. La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A était de 3,5 heures.	2F-ara-A 2F-ara-ATP

Espèce	Voie	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Chien (Beagle)	Administration i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Le chien métabolise davantage la 2F-ara-AMP en 2F-ara-HX que la souris.	La 2F-ara-A, la 2F-ara-HX et la 2F-A ont toutes trois été excrétées dans les urines.	2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-A
Chien (Beagle)	Administration i.v.	2F-ara-AMP	40 500	Le 2F-ara-AMP subit une déphosphorylation en 2F-ara-A.	----	2F-ara-A
Chien (Beagle)	Administration i.v.	2F-ara-AMP	260	Le rapport liaison tissulaire/liaison aux protéines plasmatiques de la 2F-ara-A est considérablement plus élevé chez le chien que chez l'être 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.v.	2F-ara-AMP	10 16 25	La C _{max} intrapéritonéale de 2F-ara-A a été atteinte en 5 à 140 min. La C _{max} sérique de 2F-ara-A a été atteinte en 120 à 240 min.	----	2F-ara-A

Espèce	Voie	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Singe	Administration i.v.	2F-ara-AMP	20	La C _{max} plasmatique de 2F-ara-A a été atteinte 7 à 14 min après l'administration. La C _{max} de 2F-ara-A dans le LCR a été atteinte 31 à 127 min après l'administration. La 2F-ara-A traverse la barrière hémato-encéphalique 0,5 à 2,0 heures après l'injection et s'accumule dans le LCR.	----	2F-ara-A
Souris (BDF ₁)	Administration i.v.	2F-ara-A	30	42 % de la radioactivité a été décelée dans le foie, 20 % dans la rate, le pancréas et le côlon ; les 15 % dans les poumons et l'intestin grêle provenaient du dérivé phosphorylé de la 2F-ara-A.	≥ 59 % du composé a été excrété dans les urines sous forme de 2F-ara-A 24 heures après l'administration. 12 % de la dose a été excrétée sous forme de métabolites 24 heures après l'administration.	2F-ara- AMP 2F-ara-ADP 2F-ara- ATP
Souris porteuse de cellules tumorales P388 transplantées	Administration i.p.	2F-ara-A	234 (mg/kg)	La C _{max} intracellulaire de 2F-ara-ATP a atteint 560 mcM. La 2F-ara-A est passée rapidement de l'ascite vers le sang, à des concentrations proportionnelles à la dose.	La demi-vie intracellulaire du 2F-ara-ATP était de 2,9 heures. La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A était de 2,2 heures.	2F-ara-ATP

Espèce	Voie	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Chien (Beagle)	Administration i.v.	2F-ara-A	30	Les concentrations sérique et urinaire du métabolite de la 2F-ara-A ont toujours été plus élevées chez le chien que chez la souris.	27 % du composé a été excrété tel quel dans les urines 24 heures après l'administration. 53 % du composé a été excrété sous forme de métabolites dans les urines 24 heures après l'administration.	----
Chien (Beagle)	Administration i.v.	2F-ara-A	400	Les concentrations sérique et urinaire du métabolite de la 2F-ara-A ont toujours été plus élevées chez le chien que chez la souris.	18 % du composé a été excrété tel quel dans les urines 24 heures après l'administration. 70 % du composé a été excrété sous forme de métabolites dans les urines 24 heures après l'administration.	----
Singe (Rhésus)	Administration i.v.	2F-ara-A	30	----	50 % du composé a été excrété tel quel 24 heures après l'administration. 26 % du composé a été excrété sous forme de métabolites 24 heures après l'administration.	----

Espèce	Voie	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Singe (Rhésus)	Administration i.v.	2F-ara-A	400	----	58 % du composé a été excrété tel quel 24 heures après l'administration. 25 % du composé a été excrété sous forme de métabolites 24 heures après l'administration.	----
Rat (Sprague-Dawley)	Administration i.v.	³ H-2F-ara-AMP	60 (10 mg/kg)	Les taux de radioactivité observés dans le lait maternel de rates ayant reçu du ³ H-2F-ara-AMP par voie intraveineuse en période d'allaitement équivalaient à environ 30 % de ceux observés dans le sang maternel, ce qui indique que le 2F-ara-AMP et/ou ses métabolites passent dans le lait maternel.	La demi-vie d'élimination de la radioactivité observée dans le sang est d'environ deux heures, ce dont reflète celle correspondant à l'excrétion dans le lait, qui est estimée à 3 heures.	----
Rat (Sprague-Dawley)	Administration i.v.	³ H-2F-ara-AMP	60 (10 mg/kg)	Le ³ H-2F-ara-AMP et/ou ses métabolites traversent la barrière fœto-placentaire, si bien que les concentrations observées chez le fœtus atteignent des valeurs semblables à celles observées dans le sang maternel.	L'examen des tissus fœtaux et maternels n'a révélé aucune rétention prolongée des substances tritiées.	----

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. FLUDARA® (poudre pour solution, 50 mL/fiole ; comprimés de 10 mg), numéro de contrôle de la présentation : 143857, Genzyme Canada Inc. (9 avril 2011).
2. FLUDARA® (comprimés ; 10 mg), numéro de contrôle de la présentation : 268846, sanofi-aventis Canada Inc. (13 septembre 2023).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

PrPHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à recevoir **PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION**.

Mises en garde et précautions importantes

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doit être prescrit et administré par un professionnel de la santé qui connaît bien l'usage des anticancéreux.

Les effets secondaires graves possibles sont les suivants :

- **Dépression médullaire** : Il s'agit d'une diminution de la production des globules sanguins par la moelle osseuse, qui peut nuire à :
 - la capacité de votre corps à se protéger contre les infections dues à un faible nombre de globules blancs (neutropénie) ;
 - la capacité des globules sanguins à transporter de l'oxygène en raison d'un faible nombre de globules rouges (anémie), ou
 - la coagulation du sang en raison d'un faible taux de plaquettes (thrombocytopénie).

La dépression médullaire peut entraîner la mort.

- **Troubles du système nerveux central**, dont la cécité, le coma et le décès, à des doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée contre la LLC. Ces effets n'ont été que rarement signalés dans le cas des patients ayant reçu la dose recommandée pour le traitement de la LLC.
- **Anémie hémolytique** : Il s'agit d'un faible nombre de globules rouges en raison d'une dégradation des globules rouges. Elle peut entraîner la mort.
- Toxicité pulmonaire entraînant la mort. Cela s'est produit lorsque le phosphate de fludarabine a été utilisé en association avec un médicament appelé *pentostatine* (déoxycoformycine).

À quoi PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION sert-il ?

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est utilisé pour traiter les adultes atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou d'un lymphome non hodgkinien (LNH) de faible malignité lorsque d'autres traitements n'ont pas fonctionné.

Comment PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION agit-il ?

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ralentit ou arrête la croissance des cellules cancéreuses. Pour ce faire, il interfère avec la production du matériel génétique de la cellule appelé *ADN*.

Quels sont les ingrédients de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ?

Ingrédient médicamenteux : Phosphate de fludarabine

Ingrédients non médicamenteux : Hydroxyde de sodium et mannitol

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Solution : phosphate de fludarabine à 25 mg/mL

Vous ne devez pas recevoir PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION si :

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

Avant de recevoir PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des problèmes de système immunitaire ;
- vous ne vous sentez pas très bien ;
- vous avez des troubles rénaux ;
- vous avez des troubles du foie ;
- vous avez plus de 75 ans ;
- vous devez recevoir un vaccin. Les vaccins vivants sont à éviter pendant et après le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ;
- vous avez un cancer de la peau. PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION peut aggraver les lésions cancéreuses de la peau ou causer des poussées. Une aggravation ou une poussée de lésions cutanées cancéreuses préexistantes ainsi que la survenue d'un cancer de

la peau ont été signalées pendant et après le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ;

- vous avez une infection associée à une fonction immunitaire réduite.

Autres mises en garde pertinentes

Grossesse et allaitement

Femmes :

- Si vous êtes enceinte, pouvez le devenir enceinte ou pensez l'être, il existe des risques particuliers dont vous devriez discuter avec votre professionnel de la santé.
- Vous ne devez pas recevoir PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION si vous êtes enceinte. Cela pourrait être nocif pour votre enfant à naître ou provoquer une fausse-couche. Si vous pouvez devenir enceinte :
 - Évitez de devenir enceinte pendant le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION. Vous devez utiliser une méthode de contraception efficace tout au long du traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION. Continuez à utiliser cette méthode de contraception pendant au moins six mois après l'arrêt du traitement.
 - Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous devenez enceinte pendant votre traitement.
 - N'allaitez pas durant le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION.

Hommes (pendant le traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et pendant au moins six mois après l'arrêt de celui-ci) :

- Vous ne devez pas concevoir un enfant.
- Utilisez une méthode de contraception efficace chaque fois que vous avez des relations sexuelles avec une femme qui pourrait tomber enceinte. Assurez-vous de lui dire que vous recevez PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION et qu'il y a des risques pour l'enfant à naître si elle devient enceinte.
- Si votre partenaire sexuelle devient enceinte pendant votre traitement, dites-le immédiatement à votre professionnel de la santé.

Fertilité : PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION pourrait nuire à votre capacité d'avoir un enfant dans l'avenir. Avant de commencer à recevoir PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des moyens de protéger vos ovules ou vos spermatozoïdes.

Si vous planifiez une grossesse après vos traitements par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, vous devez en parler à un conseiller en génétique.

Syndrome de lyse tumorale : Lorsque les cellules cancéreuses sont détruites, elles libèrent des déchets dans le sang. Dans certains cas, PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION peut causer une destruction rapide des cellules cancéreuses, si bien que l'organisme peine à éliminer ces déchets. C'est ce qu'on appelle le syndrome de lyse tumorale. Il peut causer des nausées, des vomissements, des douleurs aux articulations, une insuffisance rénale et des problèmes cardiaques. Votre professionnel de la santé peut vous donner des médicaments pour éviter que cela se produise.

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

Pendant un traitement par PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION, une encéphalopathie peut se produire :

- à la dose recommandée, ce qui arrive surtout :
 - lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments connus pour causer l'encéphalopathie ;
 - lorsque vous :
 - subissez une radiothérapie de la tête ou du corps entier ;
 - subissez une greffe de cellules souches hématopoïétiques ;
 - présentez une réaction du greffon contre l'hôte ;
 - avez une maladie rénale ;
- à une dose plus élevée que les doses recommandées.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION peut causer de la fatigue, de la faiblesse, des problèmes de vision, de la confusion, de l'agitation et des convulsions. Cela pourrait réduire votre capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. Si PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION altère votre vigilance ou votre vue, abstenez-vous de prendre le volant et ne faites pas fonctionner de machines.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION :

- Un médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins appelé *dipyridamole*.
- Un médicament utilisé dans le traitement du cancer appelé *cytarabine*.

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 70 de 79

Utilisation de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION

- **PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION** vous sera administré par un professionnel de la santé, dans un établissement de soin de santé. Il vous sera administré dans une veine (administration intraveineuse), sous forme de perfusion de 30 minutes.

Dose habituelle : Votre dose de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION sera déterminée en fonction de votre taille et de votre poids. Votre professionnel de la santé établira la quantité de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION que vous recevrez. Vous pourriez recevoir une dose plus faible si vous avez des problèmes rénaux.

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION s'administre en cycles de traitement.

- Chaque cycle dure 28 jours.
- Vous recevrez PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION une fois par jour pendant les cinq premiers jours de chaque cycle de 28 jours.
- Le nombre de cycles que vous recevrez dépendra de votre réaction et de votre tolérance au traitement. Généralement, six cycles de 28 jours sont nécessaires.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez reçu une dose trop élevée de MÉDICAMENT, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, ou contactez Santé Canada au numéro sans frais 1-844-POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de signes ou symptômes.

Dose oubliée

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION doit être administré selon un horaire fixe. Si vous manquez un rendez-vous, communiquez avec votre médecin pour savoir quoi faire.

Effets secondaires possibles de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

- fièvre
- sensation de fatigue
- sensation de faiblesse
- toux
- nausées

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION (phosphate de fludarabine) Page 71 de 79

- vomissements
- diarrhée
- perte d'appétit
- troubles visuels (vue brouillée)
- inflammation ou lésions de la bouche, des lèvres ou du tube digestif
- éruption cutanée
- sensation de malaise général
- frissons
- accumulation de liquide dans l'organisme (enflure)
- ecchymoses

De longs épisodes de vomissements et de diarrhée ou la présence d'ulcères dans la bouche peuvent limiter la quantité de liquide que vous prenez, vous exposant ainsi à la déshydratation. Si ces symptômes durent pendant 24 heures, communiquez avec votre médecin.

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines pendant votre traitement. Celles-ci indiqueront à votre professionnel de la santé quels sont les effets de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION sur votre sang.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
<p>Dépression médullaire (diminution de la production de globules sanguins, y compris : neutropénie [faible nombre de globules blancs], anémie [faible nombre de globules rouges], thrombocytopenie [faible numération plaquettaire]) :</p> <p>Toute ecchymose inhabituelle, plus de saignements qu'à l'habitude après une blessure, infections fréquentes. Cela peut également entraîner un risque accru d'infections (graves) causées par des organismes qui ne causent généralement pas de maladie chez les personnes en bonne santé (infections opportunistes), y compris une réactivation tardive des virus, par exemple le zona.</p>		✓	
<p>Pneumonie (infection des poumons) : Toux, difficulté à respirer, douleur à la poitrine avec ou sans fièvre.</p>		✓	
FRÉQUENT			
<p>Infection : Fièvre, frissons, malaise, douleur.</p>		✓	
<p>Neuropathie périphérique : Douleur, engourdissement ou faiblesse dans les bras ou les jambes, chute d'objets des mains, difficulté à marcher, à ramasser des objets ou à</p>		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
bouger des membres.			
Syndrome de Richter (type rare de lymphome) : Augmentation rapide et spectaculaire de la taille des ganglions lymphatiques dans le cou, l'abdomen, les aisselles ou l'aîne ; sueurs nocturnes, perte de poids, fièvre, palpitations, fatigue, essoufflement, étourdissements.		✓	
PEU FRÉQUENT			
Réaction allergique : Respiration difficile, éruptions cutanées, démangeaisons.			✓
Syndrome de lyse tumorale (mort soudaine et rapide des cellules cancéreuses due au traitement) : douleur dans le flanc, sang dans les urines, urines moins importantes.		✓	
Saignement de l'appareil digestif : Selles noirâtres ou sanguinolentes.		✓	
Anémie hémolytique (dégradation rapide des globules rouges) : Jaunissement de la peau ou des yeux et/ou urine brun rouge.		✓	
Confusion : problèmes de mémoire à court terme, difficulté à accomplir des tâches, faible capacité d'attention, discours peu clair et difficulté à suivre une conversation.		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
Réactions auto-immunes (lorsque le système immunitaire s'attaque par erreur aux cellules de l'organisme) : Réactions pouvant entraîner divers symptômes en fonction de la partie touchée de l'organisme, comme de la fatigue, des étourdissements ou une sensation de tête légère, une fièvre légère, des douleurs musculaires, une enflure, une éruption cutanée.		✓	
Lésions pulmonaires : Difficulté à respirer et essoufflement.			✓
RARE			
Insuffisance cardiaque : palpitations (vous avez soudainement conscience de vos battements de cœur), battements de cœur irréguliers, douleur thoracique.		✓	
Syndrome lymphoprolifératif associé au virus d'Epstein-Barr (troubles du système lymphatique causés par une infection virale) : Fièvre, mal de gorge, ganglions lymphatiques enflés, hypertrophie de la rate ou du foie, jaunisse, nombre élevé de globules blancs, faible nombre de globules rouges, saignement anormal ou ecchymoses, saignement excessif, perte de poids involontaire, sueurs nocturnes, perte d'appétit, faiblesse,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
étourdissements, douleurs osseuses, éruptions cutanées, infections fréquentes, maux de tête, convulsions, confusion, nausées et vomissements.			
Coma : État d'inconscience prolongé.		✓	
Convulsions : confusion temporaire, regard absent, mouvements saccadés des bras et des jambes qui ne peuvent pas être contrôlés, perte de conscience, changements cognitifs ou émotionnels.		✓	
Agitation : Sensation d'agacement, irritabilité, agitation ou nervosité.		✓	
Syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique (réactions cutanées graves) : Rougeur, inflammation, cloques, dégradation des tissus.			✓
Douleur dans les yeux/cécité (perte de la vision)			✓
Cystite (inflammation de la vessie) : Besoin d'uriner plus souvent, envie soudaine d'uriner, douleur/brûlure au moment d'uriner, urine foncée ou nauséabonde.		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Troubles neurologiques : Maux de tête accompagnés de nausées et de vomissements, convulsions, troubles de la vue (perte de la vision), confusion,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
spasmes musculaires, somnolence.			
Hémorragie , y compris : <ul style="list-style-type: none"> • Hémorragie cérébrale (saignement dans le cerveau) : Maux de tête soudains, nausées, perte de conscience • Hémorragie pulmonaire (saignement dans les poumons) : Toux pouvant faire apparaître du sang ou des caillots, faiblesse, étourdissements, évanouissement • Hémorragie rétinienne (saignement dans l'œil) : Perte soudaine de la vision, vision floue, taches aveugles, éclairs ou corps flottants 			✓
Réaction allergique grave associée à la transfusion : douleur dorsale, urine foncée, frissons, évanouissement ou étourdissements, fièvre, douleur dans le flanc, rougeur de la peau, essoufflement ou démangeaisons.			✓
Cancer de la peau : Bosse nacré ou cireuse ; lésion de couleur chair ou brune semblable à une cicatrice ; plaie qui saigne ou qui croûte, puis qui guérit et revient ; nodule ferme et rouge ; lésion plate avec une surface squameuse et croûteuse ; grosse tache		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
brunâtre avec des taches plus foncées ; grain de beauté qui change d'apparence ou qui saigne ; lésions douloureuses qui démangent ou qui brûlent.			

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 1-866-234-2345.

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

Conservation

PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION sera conservé par votre professionnel de la santé. Ce dernier le gardera au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C, à l'abri du gel.

Pour de plus amples renseignements au sujet de PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du

fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 23 mai 2025