

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr^rPHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE

25 mg/mL

USP

Pr^rPHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION

50 mg/fiole

USP

Antinéoplasique

Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau100
Toronto, ON M9W C08

Date de préparation : 9 janvier 2017

N° de contrôle : 201501

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
CONSERVATION ET STABILITÉ	17
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	21
TOXICOLOGIE	43
RÉFÉRENCES	55
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	57

PrPHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE

USP

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Tableau 1 : Résumé des renseignements sur le produit

Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Intraveineuse	Liquide stérile injectable, 25 mg/mL	<i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>
	Poudre lyophilisée stérile, 50 mg/mL	

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection sont indiqués :

- en traitement de deuxième intention, soit après l'échec d'autres traitements classiques, chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome non hodgkinien (LNH) de faible malignité.

Gériatrie (> 75 ans)

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

Pédiatrie

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

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou à un élément de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min.
- Anémie hémolytique décompensée
- Au cours d'un essai clinique sur l'administration concomitante du phosphate de fludarabine et de pentostatine (déoxycorymycine) pour le traitement de la LLC réfractaire, l'incidence élevée de la toxicité pulmonaire mortelle a été inacceptable. Le phosphate de fludarabine est donc contre-indiqué en association à la pentostatine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Le phosphate de fludarabine a été associé à :

- Une dépression médullaire, y compris les cas qui ont été fatals (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique**);
- Des effets irréversibles sur le système nerveux, y compris les cas qui ont été fatals (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**);
- Une anémie hémolytique auto-immune, y compris les cas qui ont été fatals (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique**).

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

Généralités

Le phosphate de fludarabine est un puissant antinéoplasique qui exerce des effets secondaires toxiques pouvant être importants. Les patients traités doivent être suivis de près pour que les signes de toxicité hématologique et non hématologique puissent être décelés. On recommande de

faire périodiquement une numération globulaire du sang périphérique pour déceler une neutropénie, une thrombocytopénie, une anémie et une leucopénie.

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

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Système endocrinien et métabolisme

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

Appareil digestif

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

Système hématologique

Il faut administrer le phosphate de fludarabine avec prudence et après une bonne évaluation des risques et avantages chez les patients dont l'état de santé est mauvais, surtout quand ils présentent une grave altération de la fonction médullaire (thrombocytopénie, anémie et/ou granulocytopenie) ou un déficit immunitaire, ou ont des antécédents d'infection opportuniste. Il faut envisager l'administration d'un traitement prophylactique chez les patients exposés aux infections opportunistes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

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

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

Foie/voies biliaires/pancréas

Il n'y a pas de données sur l'administration de phosphate de fludarabine chez des insuffisants hépatiques. Chez ces patients, le phosphate de fludarabine doit être administré avec prudence et seulement si les avantages escomptés l'emportent sur les risques.

Système immunitaire

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

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 se produire :

- à la dose recommandée, le plus souvent
 - lorsque le phosphate de fludarabine est administré après ou en association avec des médicaments connus pour être associés à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure

- réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR),
ou
- lorsque le phosphate de fludarabine est administré à des patients ayant subi une radioexposition cardiale ou du corps entier, réaction du greffon contre l'hôte, une insuffisance rénale ou suivant une greffe de cellule souche hématopoïétique.
 - à des doses plus élevées que la dose recommandée.

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

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

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

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

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

On recommande de faire périodiquement des évaluations neurologiques. Lorsque l'on soupçonne l'une de ces maladies, il faut cesser le traitement par le phosphate de fludarabine. Les patients

doivent être surveillés et doivent subir une imagerie cérébrale en utilisant de préférence l'IRM. Si le diagnostic est confirmé, il faut cesser de manière permanente le traitement par le phosphate de fludarabine.

Appareil rénal

La clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie rénale est importante pour l'élimination du composé. Chez des patients dont la fonction rénale était réduite, il y a eu une augmentation de l'exposition corporelle totale (ASC de la 2F-ara-A). On a peu de données sur les patients présentant une dysfonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min). Par conséquent, chez les patients cliniquement suspectés d'insuffisance rénale ou âgés de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée. Si elle se situe entre 30 et 70 mL/min, la dose doit être réduite de jusqu'à 50 % et il faut effectuer une étroite surveillance hématologique pour évaluer la toxicité du traitement. Le traitement par le phosphate de fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Fonction sexuelle/reproduction

Les études précliniques de toxicologie chez la souris, le rat et le chien ont démontré qu'il y avait des effets indésirables liés à la dose sur l'appareil génital mâle. Ont entre autres été observées une réduction du poids testiculaire moyen chez le chien et une dégénérescence et une nécrose de l'épithélium spermatogène chez la souris, le rat et le chien. Les effets indésirables possibles sur la fécondité des hommes et des femmes n'ont pas été convenablement évalués. On recommande donc aux hommes et aux femmes en âge de procréation de prendre des mesures contraceptives pendant le traitement par le phosphate de fludarabine et pendant au moins six mois après la fin de ce traitement.

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 intraveineux par phosphate de fludarabine.

Populations particulières

Femmes enceintes : Il y a très peu de données sur l'administration du phosphate de fludarabine pendant le premier trimestre de la grossesse : chez un nouveau-né, on a décrit l'absence bilatérale du radius avec pouces normaux, une thrombocytopénie, un anévrisme de la fossette semi-elliptique et un petit canal artériel persistant. Des cas de fausse-couche en début de grossesse ont été associés au traitement par le phosphate de fludarabine, seul ou en association à d'autres médicaments. Des cas d'accouchement prématuré ont été signalés.

Le phosphate de fludarabine ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement nécessaire (p. ex., quand le pronostic vital est menacé, quand aucun autre traitement plus sûr ne produit le même avantage thérapeutique ou quand le traitement est inévitable). Le phosphate de fludarabine peut être nocif pour le fœtus. Le prescripteur ne peut envisager d'utiliser le phosphate de fludarabine que si les avantages possibles l'emportent sur les risques pour le fœtus. Il faut informer les femmes en âge de procréation des risques pour le fœtus.

Les femmes ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement par le phosphate de fludarabine. Les femmes en âge de procréation et les hommes féconds doivent prendre des mesures contraceptives efficaces pendant le traitement et pendant au moins six mois après la fin du traitement.

Femmes qui allaitent : Il ne faut pas commencer à allaiter pendant le traitement par le phosphate de fludarabine. Les femmes qui allaitent doivent cesser de le faire.

On ignore si ce médicament est excrété dans le lait maternel. Il existe des preuves d'après les données précliniques recueillies suivant l'administration intraveineuse du produit à des rates que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent effectivement du sang au lait maternel.

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

Gériatrie (> 75 ans) : Comme on a peu de données sur l'utilisation du phosphate de fludarabine chez les personnes âgées (> 75 ans), la prudence s'impose quand on leur administre du phosphate de fludarabine. La clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie rénale est importante pour l'élimination du composé. Chez des patients dont la fonction rénale était réduite, il y a eu une augmentation de l'exposition corporelle totale (ASC de la 2F-ara-A). On a peu de données sur les patients présentant une dysfonction rénale (clairance de la créatinine inférieure à 70 mL/min). Par conséquent, chez les patients cliniquement soupçonnés d'insuffisance rénale ou âgés de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée. Si elle se situe entre 30 et 70 mL/min, la dose doit être réduite de jusqu'à 50 % et il faut effectuer une étroite surveillance hématologique pour évaluer la toxicité du traitement. Le traitement par le phosphate de fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min. (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.**)

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

Effets sur la capacité de conduire et de faire fonctionner de la machinerie

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

Le Tableau 2 ci-dessous présente les effets indésirables selon la classe de système d'organes de la classification MedDRA. Les fréquences viennent des données des essais cliniques, sans égard au rapport de causalité avec le phosphate de fludarabine. Les réactions indésirables rares ont surtout été observées dans le cadre de la pharmacovigilance.

Tableau 2 : Effets indésirables du phosphate de fludarabine au cours des essais cliniques (selon la classe de système d'organes de MedDRA)

Classe de système d'organes de MedDRA	Très fréquents 1/10	Fréquents 1/100 à < 1/10	Peu fréquents 1/1 000 à < 1/100	Rares 1/10 000 à < 1/1 000
Infections et infestations	Infections/infections opportunistes (comme la réactivation d'un virus latent, p. ex. du zona, d'Epstein-Barr et de la leucoencéphalopathie multifocale progressive), pneumonie			Trouble lymphoprolifératif (associé au virus d'Epstein-Barr)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (dont kystes et polypes)		Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë (surtout associés à un traitement antérieur, concomitant ou subséquent par un alkylant ou un inhibiteur de la topoisomérase, ou à une irradiation antérieure, concomitante ou subséquente)		
Troubles du sang et du système lymphatique	Neutropénie, anémie, thrombocytopenie	Myélosuppression		
Troubles du système immunitaire			Troubles auto-immuns (dont anémie hémolytique auto-	

Classe de système d'organes de MedDRA	Très fréquents 1/10	Fréquents 1/100 à < 1/10	Peu fréquents 1/1 000 à < 1/100	Rares 1/10 000 à < 1/1 000
			immune, purpura thrombocytopénique, pemphigus, syndrome d'Evans et hémophilie acquise)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Syndrome de lyse tumorale (dont insuffisance rénale, hyperkaliémie, acidose métabolique, hématurie, cristaux uratiques dans l'urine, hyperuricémie, hyperphosphatémie, 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 (dont dyspnée, fibrose pulmonaire et pneumopathie inflammatoire)	
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée	Stomatite	Hémorragie digestive, anomalie des enzymes pancréatiques	
Troubles hépatobiliaires			Anomalie des enzymes hépatiques	
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		Éruptions cutanées		Cancer de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Troubles rénaux et urinaires				Cystite hémorragique
Manifestations générales et au point d'injection	Fièvre, fatigue, faiblesse	Frissons, malaise, œdème, mucosite		

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

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

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

Troubles cardiaques : œdème, insuffisance cardiaque, arythmie

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

Troubles gastro-intestinaux : anorexie

Troubles généraux et liés à l'administration : frissons

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

Troubles hépatobiliaires : anomalie des enzymes hépatiques et pancréatiques

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

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

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

Troubles du neurologique : convulsions, agitation, confusion, coma; leucoencéphalopathie, leucoencéphalopathie toxique aiguë, syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique**).

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

Au cours d'un essai clinique sur l'administration concomitante de phosphate de fludarabine et de pentostatine (déoxycyformycine) pour le traitement de la LLC réfractaire, l'incidence élevée de la toxicité pulmonaire mortelle a été inacceptable. Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection sont donc contre-indiqués en association à la pentostatine.

Interactions médicament-médicament

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Incompatibilités :

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale habituelle du Phosphate de fludarabine injectable et du Phosphate de fludarabine pour injection est de 25 mg/m². Le médicament doit être administré par voie intraveineuse pendant une période d'environ 30 minutes, une fois par jour pendant cinq jours tous les 28 jours. La dose peut être réduite en présence de signes de toxicité hématologique ou non hématologique.

Chez les patients dont la fonction rénale est réduite (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 mL/min), la dose doit être réduite de jusqu'à 50 %. Le traitement par le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min. (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.**)

La durée du traitement dépend de la réussite du traitement et de la tolérabilité du médicament. Le traitement intraveineux par phosphate de fludarabine injectable doit être administré jusqu'à ce

que la réponse soit maximale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cycles), puis être abandonné.

Administration

Les études chez l'animal ont montré que même administrée par voie paraveineuse, intra-artérielle ou intramusculaire plutôt que par voie intraveineuse, une solution aqueuse contenant 7,5 mg de phosphate de fludarabine/mL ne produit pas d'irritation locale importante.

On recommande fortement de n'administrer le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection que par voie intraveineuse. Aucun cas de grave réaction indésirable locale n'a été signalé après l'administration de phosphate de fludarabine par voie paraveineuse, mais il faut éviter d'administrer le médicament ainsi par inadvertance.

On peut réduire à 1 mg/mL la concentration de la solution pour administration intraveineuse par l'ajout de dextrose injectable à 5 %, USP ou de chlorure de sodium injectable à 0,9 %, USP.

Reconstitution :

Préparations pharmaceutiques parentérales :

Tableau 3 : Préparations pharmaceutiques parentérales

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume approximatif obtenu	Concentration nominale par fiole
6 mL	2 mL	2 mL	50 mg

Le Phosphate de fludarabine pour injection par voie parentérale doit se préparer, dans des conditions aseptiques, en ajoutant de l'eau stérile pour injection USP. Après reconstitution avec 2 mL d'eau stérile pour injection USP, chaque mL de la solution obtenue contient 25 mg de phosphate de fludarabine, 25 mg de mannitol et d'hydroxyde de sodium. Le pH de la solution finale est compris entre 7,2 et 8,2.

Pour l'administration intraveineuse à une concentration de 1 mg/mL, le produit peut être dilué de nouveau dans du dextrose injectable à 5 % USP ou dans du chlorure de sodium injectable à 0,9 % USP.

SURDOSAGE

L'administration de doses de phosphate de fludarabine plus élevées que la dose recommandée peut être associée à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR). Les symptômes de ces maladies peuvent être retardés et irréversibles et comprendre des maux de tête, de la nausée et des vomissements, des convulsions, des troubles de la vue, comme la perte de vision, une modification du sensorium, des lésions

neurologiques focales, le coma et la mort. On peut retrouver d'autres effets, citons la névrite optique et la papillite, la confusion, la somnolence, l'agitation, la paraparésie/quadruparésie, la spasticité musculaire et l'incontinence. Les fortes doses sont aussi associées à une dépression médullaire se manifestant par une thrombocytopénie et une neutropénie.

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

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le Centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le phosphate de fludarabine est un analogue fluoré de l'adénine qui est relativement résistant à la désamination par l'adénosine désaminase.

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

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

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine : Les concentrations maximales de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques de patients atteints de LLC ont été atteintes dans un délai médian de quatre heures et ont beaucoup varié, la concentration maximale médiane ayant été d'environ 20 μ M. Les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques ont toujours été beaucoup supérieures aux concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A, ce qui témoigne d'une accumulation dans les cellules cibles. L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques a montré qu'il y avait une relation linéaire entre l'exposition extracellulaire à la

2F-ara-A (produit de la concentration de 2F-ara-A et de la durée de l'incubation) et l'augmentation de la concentration intracellulaire de 2F-ara-A. Au cours de deux études indépendantes, la demi-vie d'élimination médiane du 2F-ara-ATP des cellules cibles a été de 15 et 23 heures.

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

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

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

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

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

Populations et affections particulières

Insuffisance rénale : Une étude pharmacocinétique menée auprès de patients atteints ou non d'insuffisance rénale a révélé que, quand la fonction rénale était normale, entre 40 à 60 % de la dose administrée par voie intraveineuse était éliminée dans l'urine. Des études de bilan massique sur des animaux de laboratoire ayant porté sur le ³H-2F-ara-AMP ont montré que la totalité des substances radiomarquées étaient récupérées dans l'urine. Un autre métabolite, la 2F-ara-hypoxanthine, principal métabolite chez le chien, n'a été retrouvé chez l'humain qu'en une infime quantité. En présence d'insuffisance rénale, la clairance corporelle totale était réduite, ce qui indique qu'une réduction de la dose est nécessaire. On a montré qu'il y avait une corrélation négative entre la clairance corporelle totale de la 2F-ara-A et le taux de créatinine sérique, ce qui donne à penser que le composé est éliminé par voie rénale. Cette observation a été confirmée par une étude de la pharmacocinétique de la 2F-ara-A après l'administration de 2F-ara-AMP à des patients cancéreux dont la fonction rénale était normale ou qui présentaient un degré quelconque d'insuffisance rénale. La clairance corporelle totale du principal métabolite, la 2F-ara-A, est en corrélation avec la clairance de la créatinine, ce qui montre que la voie rénale est importante pour l'élimination du composé. La clairance rénale a en moyenne représenté 40 % de la clairance corporelle totale. Des études *in vitro* sur des protéines plasmatiques humaines ont montré que la 2F-ara-A n'avait pas de tendance marquée à la liaison aux protéines.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Phosphate de fludarabine injectable

Conserver le Phosphate de fludarabine injectable au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Comme le Phosphate de fludarabine injectable ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien, il faut s'assurer que les solutions préparées demeurent stériles. Jeter toute portion inutilisée.

Il faut inspecter visuellement les médicaments à usage parentéral avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou la présence d'une coloration anormale.

Phosphate de fludarabine pour injection

Conserver le Phosphate de fludarabine pour injection au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C (36 °F et 46 °F). Comme le Phosphate de fludarabine pour injection ne contient pas d'agent de conservation antimicrobien, il faut s'assurer que les solutions préparées demeurent stériles. Il est recommandé de jeter tout reliquat de solution 8 heures après la reconstitution.

Il faut inspecter visuellement les médicaments à usage parentéral avant l'administration afin de déceler la présence de particules ou la présence d'une coloration anormale.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection ne doivent pas être manipulés par des femmes enceintes. Une technique appropriée de manipulation et

d'élimination est de rigueur, et celle-ci doit tenir compte des lignes directrices sur les médicaments cytotoxiques. Tout produit répandu accidentellement et tout déchet doivent être éliminés par incinération.

La prudence est de rigueur lors de la préparation de la solution de Phosphate de fludarabine injectable ou de la solution de Phosphate de fludarabine pour injection. On recommande le port de gants en latex et de lunettes de protection pour éviter toute exposition au produit en cas de bris du flacon ou de déversement accidentel du produit. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver à fond à l'eau et au savon. En cas de contact avec les yeux, rincer à grande eau. Il faut éviter l'inhalation du produit.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Phosphate de fludarabine injectable

Ingrédients médicinaux : Un mL du liquide stérile injectable contient 25 mg de phosphate de fludarabine.

Ingrédients non médicinaux : Un mL du liquide stérile injectable contient 25 mg de mannitol dans de l'eau pour injection, *q.s.*, et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 6,8.

pH : 6,0 –7,1

Présentation : Le Phosphate de fludarabine injectable pour injection intraveineuse est présenté dans une fiole à dose unique de 2 mL conditionnée dans une boîte individuelle.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

Phosphate de fludarabine pour injection

Ingrédients médicinaux : Une fiole de poudre lyophilisée stérile pour injection contient 50 mg de phosphate de fludarabine. La reconstitution avec 2 mL d'eau stérile pour injection USP donne une solution qui contient 25 mg/mL de phosphate de fludarabine destiné à l'administration par voie intraveineuse.

Ingrédients non médicinaux : Une fiole de poudre lyophilisée stérile pour injection contient 50 mg de mannitol et d'hydroxyde de sodium pour l'ajustement du pH à 7,7.

pH : 7,2 - 8,2

Présentation : Le Phosphate de fludarabine pour injection destiné à l'administration par voie intraveineuse est présenté dans une fiole à dose unique conditionnée dans une boîte individuelle.

Le bouchon des fioles est exempt de latex de caoutchouc naturel.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

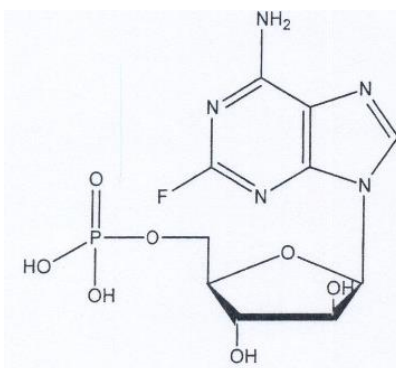
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : phosphate de fludarabine

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

Formule développée :



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

Poids moléculaire : 365,2

Solubilité : Soluble dans l'eau (9 mg/mL) et insoluble dans l'éthanol.

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

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

Coefficient de partage
(n-octanol/eau) : $\log P_w = -2,1$ (pH 2)
(méthode par agitation en flacon) : $\log P_{ow} = < -3,0$ (pH 5)
 $\log P_{ow} = < -3,0$ (pH 8)
 $\log P_{ow} = < -3,0$ (pH 9)

ESSAIS CLINIQUES

Deux études ouvertes et à volet unique sur le phosphate de fludarabine ont été menées auprès de patients atteints de LLC ayant résisté à au moins un traitement standard comportant un alkylant. Au cours d'une de ces études, menée au M.D. Anderson Cancer Center (MDACC), 48 patients ont reçu une dose quotidienne de 22 à 40 mg/m² pendant cinq jours tous les 28 jours. Au cours de l'autre étude, menée par le Southwest Oncology group (SWOG), 31 patients ont reçu une dose de 15 à 25 mg/m² pendant cinq jours tous les 28 jours. Le taux global de réponse objective au cours de ces études a été de 48 et 32 %, respectivement. Le taux de réponse complète a été de 13 % au cours des deux études et le taux de réponse partielle, de 35 % au cours de l'étude du MDACC et de 19 % au cours de celle du SWOG. Les taux de réponse ont été déterminés au moyen des critères de réponse normalisés élaborés par le National Cancer Institute CLL Working group et obtenus chez des patients qui avaient antérieurement reçu de nombreux traitements. Les taux de réponse significatifs produits par le phosphate de fludarabine en présence de LLC réfractaire semblent indiquer que la résistance croisée avec les médicaments couramment employés contre la LLC est minime.

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

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Mode d'action

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

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

Dans les systèmes évalués, le 2F-ara-ATP est le métabolite actif qui inhibe l'ADN polymérase α et la ribonucléotide réductase, prévenant ainsi la synthèse de l'ADN. Des études *in vitro* ont en outre montré que l'exposition à la 2F-ara-A des lymphocytes des patients atteints de LLC déclenche une importante fragmentation de l'ADN et une apoptose.

Activité antitumorale

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

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

L'administration de trois doses du médicament le premier jour a produit des différences pondérales négatives entre les animaux (changement du poids des animaux traités moins changement du poids des animaux témoins pendant une période de 5 jours) de plus de

quatre grammes à la plus forte dose évaluée, ce qui donne à penser que le médicament a une certaine toxicité aiguë. Dans le modèle *in vivo* de leucémie de la souris, l'administration de trois doses par jour à intervalles de trois heures a été beaucoup plus efficace qu'une dose totale équivalente administrée d'un coup chaque jour du traitement.

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

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

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

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

Cytotoxicité du phosphate de fludarabine :

Le phosphate de fludarabine exerce une activité antitumorale importante sur les cellules de leucémie murine L1210 implantées par voie intrapéritonéale et sur la xéno greffe tumorale LX-1 du poumon chez l'humain. On a montré que le médicament était modérément actif contre l'épithélioma mammaire murin CD8F₁ implanté par voie sous-cutanée et la leucémie lymphoïde P388 implantée par voie intrapéritonéale. Le phosphate de fludarabine n'a pas été actif contre le mélanome B16 implanté par voie intrapéritonéale, la tumeur du côlon implantée par voie sous-cutanée, ni l'épithélioma pulmonaire de Lewis implanté par voie intraveineuse, et n'a pas non plus été efficace contre les xéno greffes tumorales humaines CX-1 du côlon ou MX-1 du sein sous la capsule rénale.

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

Les effets du phosphate de fludarabine ont été évalués au moyen d'un test *in vitro* de survie des cellules médullaires et d'un test de sensibilité des cellules tumorales chez l'humain. La

sensibilité d'unités formatrices de colonies en culture de granulocytes-macrophages (GM-CFUC) humaines normales s'est traduite par une simple courbe exponentielle négative caractérisée par une diminution logarithmique de la survie en fonction de la concentration de médicament. La DL_{63} du phosphate de fludarabine a été de 0,51 mcg/mL pour les GM-CFUC humaines normales. Dans le test de sensibilité des cellules tumorales, les DL_{40} et DL_{78} du phosphate de fludarabine ont été de 0,26 et 0,77 mcg/mL, respectivement.

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

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

Des cellules progénitrices médullaires prélevées chez un sujet normal et 10 patients porteurs de tumeurs solides sans métastases médullaires ont été traités par le phosphate de fludarabine et d'autres médicaments cytotoxiques dans une culture sur gélose molle réalisée selon la technique de la double couche. L'effet *in vitro* des médicaments sur les cellules progénitrices médullaires prélevées a été moins toxique que prévu compte tenu du pouvoir de dépression médullaire observé *in vivo*. Dans le cas du phosphate de fludarabine, on a avancé que ces observations pourraient être liées à la phosphorylation *in vitro* incomplète en triphosphate, le 2F-ara-ATP.

Lymphocytotoxicité chez l'humain :

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

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

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

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

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

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

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

On a évalué les effets inhibiteurs du phosphate de fludarabine sur la croissance de cellules de gliomes humains isolées à partir d'échantillons prélevés chez des patients. Les cellules ont été traitées par 1 à 10 mcM de phosphate de fludarabine à compter de quatre jours après leur mise en culture. Après trois autres jours d'incubation, le nombre de cellules a été déterminé. L'inhibition de la croissance cellulaire a été liée à la dose et environ égale à celle observée après le traitement par les mêmes concentrations de 5-fluorouracile. L'incubation de cultures de cellules de gliomes avec 1 à 1000 UI/mL d'interféron-bêta a aussi produit une inhibition liée à la dose de la croissance cellulaire. L'association du phosphate de fludarabine au 5-fluorouracile ou à l'interféron-bêta a produit des effets inhibiteurs additifs, mais il n'y a pas eu d'effet synergique.

Pharmacocinétique chez l'animal

La pharmacocinétique, la distribution et l'élimination du phosphate de fludarabine et de ses métabolites ont été étudiées chez la souris, le chien, le porc miniature et le singe.

Chez la souris, le chien et le singe, la pharmacocinétique du phosphate de fludarabine et de son principal métabolite, la 2F-ara-A, était en général bicompartimentale après l'administration par voie intraveineuse, la clairance étant rapide et les volumes de distribution, relativement élevés.

Les paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de ses métabolites sont présentés au Tableau 3 et au Tableau 4, ci-après.

Distribution tissulaire, métabolisme et élimination chez l'animal :

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

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

Les données précliniques chez le rat ont démontré que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites traversaient la barrière fœto-placentaire.

Les données sur le métabolisme, la distribution et l'élimination figurent au Tableau 5, ci-après.

Allaitement :

Les données précliniques obtenues chez des rates donnent à penser qu'après l'administration intraveineuse, le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent du sang au lait maternel. Au cours d'une étude de toxicité pour le développement péri- et postnatal, le phosphate de fludarabine a été administré par voie intraveineuse à des rates tard au cours de la gestation et pendant l'allaitement à des doses de 1, 10 et 40 mg/kg/jour. Chez les petits des rates recevant la plus forte dose, on a observé, quatre jours après la mise bas, une réduction de la prise de poids et de la viabilité ainsi qu'un retard de maturation du squelette. Il ne faut toutefois pas oublier que la période d'administration du médicament comprenait aussi le stade tardif du développement prénatal.

Tableau 4 : Paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de la 2F-ara-A

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSULTATS					
Espèce	Dose du produit étudié (mg/m ²)		Voie d'admin.	Métabolite	t _{1/2α}	t _{1/2β}	Vd (mL)	Clairance mL/min	Commentaires
Souris (BDF ₁) 18 à 25 g	40	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A	0,7 min 31,1 min	21,2 min 113,9 min	73,4 60,6	2,40 0,37	Chez la souris, le 2F-ara-AMP a rapidement été déphosphorylé en 2F-ara-A. La 2F-ara-HX était aussi présente dans le sérum. La CLHP (modèle de Waters Associates) et la CCM ont été utilisées.
	500	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A	2,5 min 35,7 min	26,9 min 184,9 min	309,1 88,0	7,97 0,33	
Chien (beagle) 7,8 à 10,8 kg	40	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-HX	5,3 min 15,7 min 113,7 min	30,5 min 96,6 min ----	142 960,0 9 552,7 ----	3 254,0 68,5 115,5	Chez le chien, le 2F-ara-AMP a rapidement été déphosphorylé en 2F-ara-A. Le pourcentage de la 2F-ara-HX (métabolite) retrouvé dans le sérum a été plus élevé chez le chien que chez la souris. La CLHP (modèle de Waters Associates) et la CCM ont été utilisées.
	500	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-HX	9,2 min 4,6 min 112,5 min	51,5 min 90,3 min ----	196 520,0 7 243,5 ----	2 646,0 55,6 111,2	
Chien (beagle) 2 chiens	260	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-A	13 min	96 min	0,712 L/kg Vd _{ét}	5,4 mL/min/kg	La clairance plasmatique totale a été plus de deux fois plus grande chez le chien que chez l'humain. Le volume de distribution à l'état d'équilibre est environ 70 % plus élevé chez l'humain que chez le chien. La courbe de décroissance terminale des concentrations de 2F-ara-HX était semblable à celle de la 2F-ara-A. Des analyses chromatographiques et spectrales standard ont été utilisées.

CLHP : chromatographie liquide à haute performance

CCM : chromatographie sur couche mince

Tableau 4 (suite) : Paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de la 2F-ara-A

DÉTAILS DES ÉTUDES				RÉSULTATS					
Espèce	Dose du produit étudié (mg/m ²)		Voie d'admin.	Métabolite	t _{1/2α}	t _{1/2β}	Vd (mL)	Clairance mL/min	Commentaires
Singe (3 animaux)	20	2F-ara-AMP	i.v.	2F-ara-AMP (plasma)	56 min	----	----	----	La 2F-ara-A a traversé la barrière hématoencéphalique en 0,5 à 2,0 heures et s'est accumulée dans le LCR. La CLHP a été utilisée pour la quantification des métabolites.
				2F-ara-A (plasma)	2,5 à 3,1 h	21,3 à 35,6 h	----	----	
				2F-ara-A (LCR)	1,1 à 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	----	----	Des analyses chromatographiques et spectrales standard ont été utilisées.
				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	----	----	Des analyses chromatographiques et spectrales standard ont été utilisées.
	400	2F-ara-A	i.v.	2F-ara-A	130 min	----	----	----	
Singe (rhésus) 3,9 à 4,6 kg	30 400	2F-ara-A 2F-ara-A	i.v. i.v.	2F-ara-A	26 min	125 min	----	----	De 12 à 14 % de la 2F-ara-A s'est liée aux protéines sériques.
				Métabolites phosphatés	131 min	----	----	----	
				2F-ara-A	15 min	6,7 h	----	----	

CLHP : chromatographie liquide à haute performance

CCM : chromatographie sur couche mince

Tableau 5 : Paramètres pharmacocinétiques du phosphate de fludarabine et de ses métabolites

DÉTAILS DES ÉTUDES			RÉSULTATS				
Espèces/Modèle étudié	Dose du produit étudié	Voie d'admin.	Métabolite	t _{1/2}	Délai d'atteinte de la C _{max}	C _{max}	Commentaires
Souris (BD2F ₁) Modèle de cellules tumorales P388	1 485 mg/kg 2F-ara-AMP	i.p.	2F-ara-AMP 2F-ara-A 2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-ara-HX	1,2 h (ascite) 2,1 h (ascite) 3,8 h (plasma) 3,0 h (plasma) ----	---- 4 h (ascite) 1 à 6 h (plasma) 4 h (plasma) 4 h (ascite)	---- ---- > 1 mM ≈ 0,4 mM ----	Après séparation des nucléotides par CLHP, les métabolites ont été quantifiés au moyen des rayons UV ou de la radioactivité.
Souris (BD2F ₁) Modèle de cellules tumorales P388	1 485 mg/kg 2F-ara-AMP	i.p.	---- 2F-ara-ATP 2F-ATP	---- 4,1 h (dans les cellules P388) 3,7 h (dans les cellules P388)	---- 6 h (dans les cellules P388) 6 h (dans les cellules P388)	---- 1 036 µM 27 µM	Après séparation des nucléotides par CLHP, les métabolites ont été quantifiés au moyen des rayons UV ou de la radioactivité.
Porc miniature (5 animaux) 14 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 à 0,46 mcg/mL (plasma)	La CLHP a été utilisée.

C_{max} : concentration maximale

i.p. : intrapéritonéale

Tableau 6 : Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

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

Tableau 6 (suite) : Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris (BD2F ₁) Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	intrapéritonéale	2F-ara-AMP	1 485 (mg/kg)	La concentration maximale (1036 µM) du principal métabolite intracellulaire, le 2F-ara-ATP, a été atteinte 6 h après l'administration du médicament dans les cellules P388. La concentration maximale de 2F-ara-ATP a été atteinte après 4 à 6 heures dans la moelle osseuse et la muqueuse intestinale, où elle était 20 fois plus faible que dans les cellules P388. On a déterminé que le 2F-ara-ATP était le métabolite actif.	t _{1/2} de 2F-ara-ATP = 4,1 h (cellules P388) t _{1/2} du 2F-ara-ATP = 2 heures (tissus hôtes)	---- ----
Souris Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	intrapéritonéale	2F-ara-AMP	1 485 (mg/kg)	La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans les cellules P388 a été de 930 µM. La concentration maximale de 2F-ara-ATP dans la moelle osseuse a été de 34 nmol/µmol d'ADN. La concentration maximale de 2F-ara-ATP a été de 23 nmol/µmol d'ADN dans la muqueuse intestinale. La 2F-ara-A est rapidement passée de l'ascite au sang, à des concentrations proportionnelles à la dose. La synthèse de l'ADN a été inhibée, correspondant à 1 % de celle observée chez les témoins après 6 h.	La demi-vie d'élimination du 2F-ara-ATP des cellules P388 a été de 4,1 h. La demi-vie d'élimination du 2F-ara-ATP de la moelle osseuse et de la muqueuse intestinale a été de 1,5 h. La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A a été de 3,5 h.	2F-ara-A 2F-ara-ATP

Tableau 6 (suite) : Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Chien (beagle)	intraveineux	2F-ara-AMP	40 500	Chez le chien, une plus forte proportion du composé a été métabolisée en 2F-ara-HX que chez la souris.	La 2F-ara-A, la 2F-ara-HX et la 2F-A ont toutes été éliminées dans l'urine.	2F-ara-A 2F-ara-HX 2F-A
Chien (beagle)	intraveineuse	2F-ara-AMP	40 500	Le 2F-ara-AMP a subi une déphosphorylation en 2F-ara-A chez le chien.	----	2F-ara-A
Chien (beagle)	intraveineuse	2F-ara-AMP	260	Le rapport entre la liaison tissulaire et la liaison aux protéines plasmatiques a été beaucoup plus élevé chez le chien que chez l'humain.	La 2F-ara-AMP a été métabolisée en 2F-ara-A par déphosphorylation, puis en 2F-ara-HX par désamination.	2F-ara-A 2F-ara-HX
Porc miniature	perfusion i.p.	2F-ara-AMP	10 16 25	La concentration intrapéritonéale maximale de 2F-ara-A a été atteinte en 5 à 140 minutes. La concentration sérique maximale de 2F-ara-A a été atteinte en 120 à 240 minutes.	----	2F-ara-A
Singe	intraveineuse	2F-ara-AMP	20	La concentration plasmatique maximale de 2F-ara-A a été atteinte en 7 à 14 minutes. La concentration maximale de 2F-ara-A dans le LCR a été atteinte en 31 à 127 minutes. La 2F-ara-A a traversé la barrière hématoencéphalique en 0,5 à 2 h et s'est accumulée dans le LCR.	----	2F-ara-A
Souris (BDF ₁)	intraveineuse	2F-ara-A	30	42 % de la radioactivité retrouvée dans le foie, 20 % de celle retrouvée dans la rate, le pancréas et le côlon et 15 % de celle retrouvée dans les poumons et l'intestin grêle provenaient d'un dérivé phosphorylé de la 2F-ara-A.	59 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de 2F-ara-A en 24 h. 12 % de la dose a été éliminée sous forme d'un métabolite en 24 h.	2F-ara-AMP 2F-ara-ADP 2F-ara-ATP

Tableau 6 (suite) : Métabolisme, distribution et élimination du phosphate de fludarabine

Espèce	Voie d'administration	Composé administré	Dose (mg/m ²)	Métabolisme et distribution	Élimination	Métabolites
Souris Modèle d'implantation de cellules tumorales P388	intrapéritonéale	2F-ara-A	234 (mg/kg)	La concentration intracellulaire maximale de 2F-ara-ATP a été de 560 µM. La 2F-ara-A est rapidement passée de l'ascite au sang à des concentrations proportionnelles à la dose.	La demi-vie d'élimination intracellulaire du 2F-ara-ATP a été de 2,9 h. La demi-vie plasmatique de la 2F-ara-A a été de 2,2 h.	2F-ara-ATP
Chien (beagle)	intraveineuse	2F-ara-A	30	Le chien a systématiquement métabolisé une plus grande partie de la 2F-ara-A, les concentrations sériques et urinaires ayant été plus élevées chez le chien que chez la souris.	27 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 h. 53% du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 h.	----
Chien (beagle)	intraveineuse	2F-ara-A	400	Le chien a systématiquement métabolisé une plus grande partie de la 2F-ara-A, les concentrations sériques et urinaires ayant été plus élevées chez le chien que chez la souris.	18 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 h. 70 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 h.	----
Singe (rhésus)	intraveineuse	2F-ara-A	30	----	50 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 h. 26 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 h.	----
Singe (rhésus)	intraveineuse	2F-ara-A	400	----	58 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme inchangée en 24 h. 25 % du médicament a été éliminé dans l'urine sous forme de métabolites en 24 h.	----
Rat (Sprague-Dawley)	intraveineuse	³ H-2F-ara-AMP	60 (10 mg/kg)	Après l'administration intraveineuse de ³ H-2F-ara-AMP à des rates en lactation, le taux de radioactivité dans le lait a été d'environ 30 % de celui dans le sang maternel. Le 2F-ara-AMP et/ou ses métabolites passent donc dans le lait maternel.	La demi-vie d'élimination de la radioactivité du sang est d'environ deux heures, ce qui se reflète dans la demi-vie d'élimination du lait, qui est d'environ 3 h.	----
Rat (Sprague-Dawley)	intraveineuse	³ H-2F-ara-AMP	60 (10 mg/kg)	La ³ H-2F-ara-AMP et/ou ses métabolites ont traversé la barrière fœto-placentaire et atteint des concentrations fœtales semblables à celles du sang maternel.	Selon un examen de tissus fœtaux et maternels, il n'y avait pas d'accumulation durable des substances marquées au ³ H.	----

Pharmacocinétique chez l'humain

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

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

Les pages suivantes présentent trois importantes études sur les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A. Malgré les différences entre ces études quant aux doses et aux schémas posologiques utilisés, plusieurs des résultats ont été les mêmes. Deux études ont été menées sur la perfusion du médicament : la demi-vie terminale moyenne a été de 9,2 heures au cours de l'étude de la UT et la demi-vie terminale médiane a été d'environ 8 heures au cours de celle du MDACC. Ces valeurs se comparent favorablement à la demi-vie terminale moyenne de 10,16 heures qu'ont obtenue les investigateurs de l'OSU après l'administration intraveineuse d'importants bolus. La demi-vie terminale de la 2F-ara-A ne semble pas liée à la dose, les doses utilisées au cours de ces études ayant été de 18 à 260 mg/m².

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

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

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

Méthodologie

Les paramètres pharmacocinétiques du principal métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminés chez sept patients adultes (6 hommes; 1 femme) recevant une fois par jour pendant cinq jours 18 ou 25 mg/m² de phosphate de fludarabine par perfusion intraveineuse de 30 minutes. Les concentrations sanguines et urinaires de 2F-ara-A ont été mesurées par chromatographie liquide à haute performance (CLHP).

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

Paramètres pharmacocinétiques

Les concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A ont été de 0,199 à 0,876 mcg/mL et ont semblé être liées à la dose et à la vitesse de perfusion. Chez les patients recevant 18 mg/m²/jour, la concentration plasmatique moyenne de 2-fluoro-ara-A a été de 0,39 mcg/mL le premier jour et de 0,51 mcg/mL le cinquième jour. Chez les patients recevant 25 mg/m²/jour, la concentration plasmatique moyenne de 2-fluoro-ara-A a été de 0,57 mcg/mL le premier jour et de 0,54 mcg/mL le cinquième jour. Il n'y a pas eu d'accumulation du médicament au cours de la période de traitement de cinq jours.

Le Tableau 6 présente les paramètres pharmacocinétiques issus de cette étude.

Tableau 7 : Paramètres cinétiques de la 2F-ara-A

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

^a Patient exclu du calcul de la moyenne et de l'écart-type (E.-T.)

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

^c Concentrations non déterminées le jour 5

^dMoyenne harmonique de la demi-vie

Le volume de distribution (Vd) moyen dans le compartiment central a été de 37,8 L/m² et le volume de distribution moyen à l'état d'équilibre (Vd_{éé}), de 96,2 L/m². La clairance plasmatique moyenne a été de 20,1 L/h/m² et la clairance tissulaire moyenne, de 9,1 L/h/m². La baisse des concentrations plasmatiques a été biexponentielle, la moyenne harmonique de la demi-vie initiale (t_{1/2α}) ayant été de 0,6 heure et celle de la demi-vie terminale (t_{1/2β}), de 9,2 heures. Comme l'indique le Tableau 7, environ 24 % du composé mère, le phosphate de fludarabine, a été éliminé dans l'urine sous forme de 2F-ara-A pendant les cinq jours de traitement.

Tableau 8 : Élimination urinaire de la 2F-ara-A

Patient	% de la dose dans l'urine						Clairance de la créatinine (mL/min)
	Jour 1	Jour 2	Jour 3	Jour 4	Jour 5	Moyenne des 5 jours	
1	14	25	31	7	53	26	76
2	72	16	19	14	9	25	73
3	28	29	29	24	7	24	37
4	25	12	20	38	-	24	77
5	20	20	14	20	13	17	59
6	14	23	27	18	35	23	50
7	17	25	35	45	8	26	73
Moyenne	27	21	25	24	21	24	63
É.-T.	21	6	7	13	19	3	15

Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques

Comme le montre le Tableau 9, on a observé une corrélation entre la baisse du nombre absolu de granulocytes et l'aire sous la courbe concentration-temps (ASC). Le coefficient de corrélation de rang de Spearman entre le nombre absolu de granulocytes et l'ASC a été de -0,94, ce qui était statistiquement significatif ($p < 0,02$). On a aussi calculé le coefficient de corrélation de rang de Spearman entre le nombre absolu de granulocytes et la clairance plasmatique totale (CPT). Celui-ci a été de 0,94, ce qui était aussi statistiquement significatif ($p < 0,02$). Le coefficient de corrélation entre la clairance de la créatinine et la CPT a été de 0,828 ($0,05 < p < 0,1$). On n'a pas observé de corrélation entre la CPT et aucun des paramètres de la fonction hépatique.

Tableau 9 : Comparaison de l'ASC au nadir du nombre absolu de granulocytes et à la clairance de la créatinine

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

^a Jours 0 à 5

^b Nombre absolu de granulocytes

Résumé et conclusions

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

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

Méthodologie

Les paramètres pharmacocinétiques d'un métabolite du phosphate de fludarabine, la 2F-ara-A, ont été déterminés chez 19 patients adultes (12 hommes; 7 femmes) recevant une perfusion de 30 minutes du médicament une fois par jour pendant cinq jours de suite. Dix des patients présentaient un lymphome et neuf, une leucémie. Au cours de cette étude, cinq patients ont reçu des doses de 20 mg/m²/jour, cinq patients ont reçu 25 mg/m²/jour, un patient a reçu 30 mg/m²/jour, quatre patients ont reçu 50 mg/m²/jour, deux patients ont reçu 100 mg/m²/jour et deux patients ont reçu 125 mg/m²/jour. Le profil pharmacocinétique a en général été déterminé après la première dose de phosphate de fludarabine. Les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A et les concentrations intracellulaires de 2F-ara-ATP ont été déterminées par CLHP. Les concentrations intracellulaires ont été déterminées pour les cellules mononucléées provenant d'échantillons de sang et de moelle osseuse. L'incorporation du 2F-ara-ATP dans les acides nucléiques a été mesurée par CLHP et scintillation liquide.

Paramètres pharmacocinétiques

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

Aux doses de phosphate de fludarabine de 50 à 125 mg/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 ayant été de 1,41 heure et la demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) médiane, d'environ huit heures. Le Tableau 10 présente les paramètres pharmacocinétiques plasmatiques chez des patients présentant une récurrence de leucémie ($n = 8$; patients n^{os} 5 à 12).

Tableau 10 : Caractéristiques pharmacologiques de la 2F-ara-A dans le plasma de patients présentant une récurrence de leucémie

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

^a Demi-vie d'élimination initiale

^b Demi-vie d'élimination terminale

^c Période de calcul de la courbe concentration-temps sur 24 h

^d Comme le premier échantillon a été prélevé après 2 h, cette valeur a été obtenue par extrapolation de la ligne jusqu'à 30 minutes.

^e La valeur médiane exclut les patients 5 et 6, chez qui les taux de créatinine élevés pourraient témoigner d'une altération de la fonction rénale, et donc allonger la $t_{1/2\beta}$.

Les paramètres pharmacocinétiques du 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes ont beaucoup varié, mais la comparaison des concentrations maximales médianes de 2F-ara-ATP d'après les valeurs de l'ASC pendant 24 heures à chacune des doses (20 ou 25 mg/m², 50 mg/m² et 100 ou 125 mg/m²) a clairement fait ressortir qu'elles étaient liées à la dose (Tableau 11).

L'élimination cellulaire n'était pas liée à la dose, la demi-vie ayant été d'environ 15 heures à toutes les doses. Il y a eu une forte corrélation entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques provenant du sang périphérique et celles provenant de la moelle osseuse ($r = 0,84$; $p = 0,01$), ce qui donne à penser que rien n'empêchait le passage du médicament dans la moelle osseuse. Les concentrations les plus élevées de 2F-ara-ATP ont été observées chez les patients dont la moelle osseuse était atteinte. De plus, il y a eu un rapport inverse entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes de 12 à 14 heures après la perfusion de phosphate de fludarabine et la capacité qu'avaient les cellules avant le traitement de synthétiser l'ADN. L'inhibition de la synthèse de l'ADN est demeurée maximale (> 80 %) jusqu'à ce que les concentrations cellulaires de 2F-ara-ATP tombent sous le seuil de 90 μM .

Tableau 11 : Caractéristiques pharmacologiques du 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes

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

^a Demi-vie d'élimination

^b Période de calcul des courbes concentration-temps sur 24 heures

^c Leucémie lymphoïde chronique

^d Lymphome diffus bien différencié

^e Lymphome diffus à grandes cellules

^f Lymphome nodulaire à cellules mixtes

^g Leucémie myéломocyttaire aiguë

^h Leucémie aiguë myéloblastique

ⁱ Leucémie aiguë lymphoblastique

^j Leucémie myéloïde chronique en crise blastique

Résumé et conclusions

Chez des sujets recevant des doses de 20 à 125 mg/m²/jour par voie intraveineuse, la décroissance des concentrations plasmatiques a été biexponentielle, la demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$) médiane de la 2F-ara-A ayant été de 1,41 heure et sa demi-vie terminale ($t_{1/2\beta}$) médiane, d'environ huit heures. La demi-vie intracellulaire médiane du 2F-ara-ATP a été d'environ 15 heures. Les demi-vies terminales de la 2F-ara-A et du 2F-ara-ATP ont été indépendantes de la dose de phosphate de fludarabine. En outre, il y a eu une forte corrélation entre les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques circulantes et dans les cellules médullaires aspirées en même temps. Il y a eu une relation inverse entre la capacité des cellules leucémiques de synthétiser l'ADN et les concentrations intracellulaires de 2F-ara-ATP. Enfin, les concentrations de 2F-ara-ATP ont été trois fois plus élevées dans les cellules médullaires prélevées chez des patients présentant une atteinte médullaire que dans celles provenant de patients sans signe d'atteinte médullaire, ce qui semble indiquer que les cellules tumorales auraient une plus grande capacité d'accumulation et de rétention des analogues nucléosidiques triphosphates que les cellules normales.

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

Méthodologie

Vingt-six patients ont reçu une perfusion intraveineuse rapide, de 2 à 5 minutes, de phosphate de fludarabine. Sept patients ont reçu une dose de 260 mg/m², un patient a reçu une dose de 160 mg/m², huit patients ont reçu une dose de 120 mg/m², quatre patients ont reçu une dose de 100 mg/m² et six patients ont reçu une dose de 80 mg/m². Le phosphate de fludarabine était indécélable dans le plasma cinq minutes après la perfusion. Les concentrations plasmatiques de 2F-ara-A, principal métabolite du phosphate de fludarabine, ont été déterminées par CLHP pendant les 30 heures suivant la perfusion. Les données sur l'évolution de la concentration plasmatique en fonction du temps ont été analysées à l'aide du programme d'ordinateur NONLIN et, en utilisant les équations pour la perfusion intraveineuse rapide, on a constaté qu'elles correspondaient à un modèle ouvert à trois compartiments avec élimination de premier ordre au niveau du compartiment central (sang).

Paramètres pharmacocinétiques

La moyenne harmonique des demi-vies, le temps de séjour moyen et la clairance corporelle totale de la 2F-ara-A correspondant à chacune des doses figurent au Tableau 12. La demi-vie initiale ($t_{1/2\alpha}$ moyenne) du métabolite a été très courte, soit de 5,42 minutes, la demi-vie intermédiaire ($t_{1/2\beta}$ moyenne) a été de 1,38 heure et la demi-vie terminale ($t_{1/2\gamma}$ moyenne) a été de 10,16 heures. Chez les 26 patients, la demi-vie terminale a été d'entre 4,92 et 19,7 heures. La moyenne harmonique du temps de séjour (Vd_{eff}/Cl_t) a été de 10,4 heures et la clairance corporelle totale (Cl_t) a été de 26,5 à 120,4 mL/min/m², ayant été en moyenne de 68,98 mL/min/m².

Tableau 12 : 2F-ara-A – moyenne harmonique des demi-vies, temps de séjour moyen et clairance corporelle totale

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

CV : coefficient de variation

TSM : temps de séjour moyen

Tableau 13 : 2F-ara-A – paramètres pharmacocinétiques moyens relatifs au volume

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

Le Tableau 13 présente pour chacune des doses les paramètres moyens relatifs au volume. Le volume de distribution du compartiment central a été d'environ 20 % du poids corporel (V₁ = 7,30 L/m²). Selon le volume de distribution à l'état d'équilibre, il y avait une liaison significative du médicament aux composantes tissulaires (Vd_{éc} = 44,22 L/m²). La plus petite des constantes de vitesse microscopique était k₃₁, ce qui indique que la libération du médicament par le compartiment tissulaire profond est le facteur déterminant de l'élimination de la 2F-ara-A de l'organisme. Le Tableau 14 donne les constantes de vitesse microscopique pour les neuf premiers patients étudiés.

Tableau 14 : Constantes de vitesse microscopique de la 2F-ara-A (n = 9)

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

Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques

Une fois les études pharmacocinétiques terminées, on a effectué une analyse multivariable de la corrélation entre tous les paramètres pharmacocinétiques et les paramètres cliniques suivants : bilirubine, créatinine sérique, clairance de la créatinine, azote uréique du sang, aspartate-aminotransférase (AST), alanine-aminotransférase (ALT), lactico-déshydrogénase (LDH), phosphatases alcalines, hémoglobine (Hb), hématocrite (Ht), nombre de leucocytes au départ, nombre de plaquettes au départ, nadir du nombre de leucocytes, nadir du nombre de plaquettes, degré de toxicité leucocytaire, degré de toxicité plaquettaire, intensité des nausées et des vomissements, âge et sexe. Les coefficients de corrélation de Pearson ont été confirmés par les corrélations de Spearman. Malgré le petit nombre de patients, on a observé une bonne corrélation entre la clairance corporelle totale, d'une part, et la clairance de la créatinine et la créatinine sérique, d'autre part, ce qui démontre l'importance de la voie rénale pour l'élimination du médicament de l'organisme. Il y a aussi eu une corrélation entre d'une part les paramètres relatifs au volume, surtout le $V_{d\beta}$ et le $V_{d\gamma}$, et d'autre part la clairance de la créatinine et la créatinine sérique ($p \leq 0,011$). Il y a eu une corrélation positive entre la Cl_t , d'une part, et le taux d'hémoglobine et l'hématocrite, d'autre part ($p \leq 0,035$), ce qui pourrait être attribuable au métabolisme de la 2F-ara-A dans les globules rouges. Enfin, il a semblé y avoir une corrélation entre le $V_{d\gamma}$ et la toxicité leucocytaire ($p = 0,025$), de même qu'entre la valeur γ et l'hématocrite ($p = 0,035$). Le Tableau 15 et le Tableau 16 donnent les coefficients de corrélation et les valeurs p pour les corrélations ci-dessus.

Tableau 15 : Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A, d'une part, et la clairance de la créatinine et la créatinine sérique, d'autre part

	Paramètre pharmacocinétique	Coefficient de corrélation (r) ^a	Valeur p	n
Clairance de la créatinine	Cl _t	0,71	0,002	16
	V ₃	0,62	0,011	16
	Vd _{éé}	0,72	0,002	16
	Vd _γ	0,77	< 0,001	16
Clairance sérique	Cl _t	-0,48	0,013	26
	V ₁	-0,44	0,025	26
	Vd _{éé}	-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 16 : Corrélation entre les paramètres pharmacocinétiques de la 2F-ara-A et d'autres paramètres cliniques

Paramètre pharmacocinétique	Paramètre clinique	Coefficient de corrélation (r) ^a	Valeur p	n
Cl _t	Azote uréique du sang	-0,48	0,012	26
Cl _t	Hémoglobine b	0,42	0,035	26
Cl _t	Hématocrite	0,46	0,017	26
Vd _γ	Azote uréique du sang	-0,39	0,050	26
Vd _γ	Toxicité leucocytaire	-0,46	0,025	24
γ	Hématocrite	0,41	0,035	26

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

Le classement par ordre d'importance des aires sous la courbe de concentration plasmatique-temps (ASC) pour les neuf premiers patients inscrits à l'étude a mis en évidence une bonne correspondance avec la gravité de la neutropénie chez ces patients (Tableau 17), ce qui montre que la capacité du composé d'inhiber l'hématopoïèse semble être liée à la dose.

Tableau 17 : Aire sous la courbe de concentration plasmatique-temps et degré de neutropénie

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

TOXICOLOGIE

Les pages suivantes présentent les données issues des études de toxicité aiguë (Tableau 18 et Tableau 19) et de toxicité chronique (Tableau 20), ainsi que des études sur le pouvoir mutagène (Tableau 21) et la reproduction (Tableau 22).

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

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

Tableau 18 : Études de toxicité aiguë chez la souris

Type d'étude/Voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats				
Létalité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.2	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,3 à 23,6 g	180 (90 mâles, 90 femelles)	0	Réduction de l'activité motrice (réversible chez les survivants), spasmes toniques et morts liés à la dose. Doses létales (mg/kg) approximatives :				
			800					
			967					
			1 170					
			1 414		DL ₁₀	DL ₅₀	DL ₉₀	
			1 710		M	979,2	1 404,2	2 013,6
			2 068		F	780,2	1 235,6	1 956,9
			2 500		M et F	874,4	1 321,1	1 995,9
		Pas de traitement						
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	Réduction de l'activité motrice (réversible chez les survivants) et morts liés à la dose. Doses létales (mg/kg) approximatives :				
			325					
			412					
			523					
			664		DL ₁₀	DL ₅₀	DL ₉₀	
			843		M	404,6	593,3	870,0
			1 070		F	355,4	496,8	694,5
			1 358		M et F	372,5	542,7	790,7
		Pas de traitement						

Tableau 18 (suite) : Études de toxicité aiguë chez la souris

Type d'étude/Voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité d'une dose unique Injection intraveineuse Étude n° SIB 6101.7	Souris (CD2F ₁) Âge : 6 à 8 semaines Poids : 18,6 à 23,2 g	100 (50 mâles, 50 femelles)	Mâles : 0 490 ^a 979 ^b 1 404 ^c Pas de traitement Femelles : 0 390 ^a 780 ^b 1 236 ^c Pas de traitement	Effets liés à la dose sur les systèmes nerveux et hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL ₅₀ : létale pour les mâles et les femelles (effets plus aigus chez les femelles). DL ₁₀ : légèrement toxique pour l'appareil rénal et le système hématopoïétique, avec baisse du poids relatif des testicules. ½ de la DL ₁₀ : réduction de l'activité motrice chez quelques souris, réduction du poids relatif moyen des testicules.
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 Pas de traitement Femelles : 0 178 ^a 355 ^b 497 ^c Pas de traitement	Effets liés à la dose sur le système hématopoïétique et les appareils digestif, rénal et reproducteur mâle. DL ₅₀ : létale pour les mâles et les femelles. DL ₁₀ : toxicité tardive pour les testicules (réduction du poids relatif moyen des testicules). ½ de la DL ₁₀ : peut être considérée sécuritaire chez la souris.

^a = ½ DL₁₀

^b = DL₁₀

^c = DL₅₀

Tableau 19 : Études de toxicité aiguë chez le rat et le chien

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

MELD = *Mouse Equivalent Lethal Dose* (dose létale équivalente pour la souris)

^a = 1/10 MELD₁₀

^d = 3 fois la MELD₁₀

^b = MELD₁₀

^e = 4 fois la MELD₁₀

^c = 2 fois la MELD₁₀

Tableau 20 : Études de toxicité subchronique – Administration intraveineuse pendant 13 semaines chez le rat et le chien

Type d'étude/Voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
Toxicité subchronique (13 semaines) Intraveineuse Étude n° TBT03-003	Rat (Sprague-Dawley) Âge : 8 à 14 semaines Poids : 215 à 312 g	160 (80 mâles, 80 femelles)	0, 1, 10, 50	Dans les quatre groupes, neuf animaux sont morts pendant les 13 semaines. Aucune des morts n'était attribuable au produit étudié. À la dose de 50 mg/kg/jour, la toxicité s'est traduite par une activité physique accrue pendant l'administration, une augmentation de l'incidence de l'horripilation, des effets sur le poids vif, la consommation de nourriture et d'eau et les paramètres biochimiques, ainsi que par une diminution des paramètres érythrocytaires. Les changements du poids des organes comprenaient diminution du poids absolu des testicules et, chez les animaux des deux sexes, augmentation (par rapport au poids vif) du poids des glandes surrénales, des reins, du foie et de la rate. Il y a eu une corrélation entre les lésions macroscopiques et les anomalies histologiques dans la plupart de ces organes. Le phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse à des rats pendant 91 jours consécutifs à raison de 1 et 10 mg/kg/jour a été bien toléré.
Toxicité subchronique (13 semaines) Intraveineuse Étude n° TBT03-003	Chien (beagle) Âge : 12 à 16 mois Poids : 7,1 à 17,9 kg	16 (8 mâles, 8 femelles)	0, 1, 10, 50	Un des chiens mâles recevant 50 mg/kg/jour est mort le 42 ^e jour. Les signes de toxicité observés dans le groupe recevant 50 mg/kg/jour comprenaient perte de poids, réduction de certains paramètres leucocytaires et érythrocytaires, réduction possible du poids des testicules, déplétion lymphoïde du thymus et inflammation chronique de l'estomac. Chez le mâle mort pendant l'étude, il y avait aussi une hémorragie dans de nombreux tissus. Le seul changement lié au produit étudié dans le groupe recevant 10 mg/kg/jour a été une légère déplétion lymphoïde du thymus chez un mâle, bien qu'il puisse y avoir eu une légère réduction du poids des testicules. La dose sans effet toxique a été de 10 mg/kg/jour chez les chiennes et de 1 mg/kg/jour chez les chiens.

Tableau 21 : Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p align="center">Test de mutagenèse de Ames</p> <p align="center">Étude n° TBT03-009</p>	<p align="center"><i>Salmonella typhimurium</i></p> <p align="center">Souches TA 98 TA 100 TA 1 535 TA 1 537</p>	<p><u>Tests avec et sans activation :</u> 0,0015; 0,005; 0,015; 0,05; 0,15 et 0,5 mg/boîte</p>	<p><u>Test sans activation</u> Le phosphate de fludarabine, à des concentrations de 0,0015 à 0,15 mg/boîte, n'a pas augmenté le nombre moyen de révertants par boîte par rapport à la valeur témoin négative pour chacune des quatre souches bactériennes. La plus forte concentration évaluée, soit 0,5 mg/boîte, a été toxique pour toutes les souches bactériennes.</p> <p><u>Test avec activation</u> À des concentrations de 0,0015 à 0,15 mg/boîte, il n'y a pas eu d'augmentation du nombre moyen de révertants par boîte par rapport à la valeur témoin pour les quatre souches bactériennes. À la concentration de 0,5 mg/boîte, le phosphate de fludarabine a été toxique pour une des souches bactériennes (TA 1537).</p> <p>Le phosphate de fludarabine n'a pas été mutagène pour les souches de <i>S. typhimurium</i> évaluées, tant au cours des tests avec activation que des tests sans activation.</p>
<p align="center">Test des échanges de chromatides-sœurs</p> <p align="center">Étude n° TBT03-010</p>	<p align="center">Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)</p>	<p><u>Test sans activation :</u> 10; 15; 30; 50; 100; 150; 300; 500 mcg/mL</p> <p><u>Test avec activation :</u> 50, 125, 250, 500, 1 000, 1 500, 2 000 et 2 500 mcg/mL</p>	<p><u>Test sans activation</u> Une augmentation significative des échanges de chromatides-sœurs (ECS) a été observée dans les cellules exposées à une concentration de phosphate de fludarabine de 50 mcg/mL. Comme les concentrations supérieures étaient toxiques pour les cellules, elles n'ont pu être analysées. Les concentrations de 15 et 30 mcg/mL n'ont pas causé d'augmentation significative des ECS.</p> <p><u>Test avec activation</u> Les concentrations de 500 et 1 000 mcg/mL ont causé une augmentation significative des ECS par cellule. Les concentrations de 125 et 250 mcg/mL n'ont pas causé d'augmentation des ECS par cellule. Les concentrations supérieures à 1 000 mcg/mL ont été toxiques pour les cellules et n'ont donc pas pu être analysées.</p> <p>Le phosphate de fludarabine a causé des augmentations significatives des ECS, tant au cours des tests avec activation que des tests sans activation.</p>

Tableau 21 (suite) : Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test CHO/HGPRT Test de mutagenèse sur cellules de mammifères</p> <p>Étude n° TBT03-012</p>	<p>Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)</p>	<p><u>Test sans activation</u> : 0,3; 1; 3; 10; 30; 100; 300; 500 mcg/mL</p> <p><u>Test avec activation</u> : 3; 10; 30; 100; 300; 1 000; 1 500; 2 000; 2 500 mcg/mL</p>	<p><u>Test sans activation</u> : À des concentrations de 1 à 300 mcg/mL, le phosphate de fludarabine n'a pas été mutagène, les fréquences moyennes des mutations n'ayant pas été significativement différentes des valeurs témoins négatives (obtenues avec le solvant). La concentration de 500 mcg/mL a produit une toxicité cellulaire significative et n'a pu être analysée.</p> <p><u>Test avec activation</u> : À des concentrations de phosphate de fludarabine de 3 à 1 000 mcg/mL, les fréquences moyennes des mutations n'ont pas été significativement différentes de la valeur témoin correspondant au solvant. L'analyse n'a pas porté sur les concentrations supérieures, car elles étaient toxiques pour les cellules.</p> <p>Selon le test CHO/HGPRT avec ou sans activation, le phosphate de fludarabine n'est pas mutagène.</p>
<p>Test d'aberrations chromosomiques</p> <p>Étude n° TBT03-011</p>	<p>Cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO)</p>	<p><u>Test sans activation</u> : 2,6; 4,5; 9; 13; 26; 45; 90; 130; 260 mcg/mL</p> <p><u>Test avec activation</u> : 30; 50; 100; 150; 300; 500; 1 000; 1 500; 2 000 mcg/mL</p>	<p><u>Test sans activation</u> : Les concentrations de phosphate de fludarabine analysées, soit 9, 26 et 90 mcg/mL, n'ont pas accru le pourcentage de cellules aberrantes (excluant et incluant les brèches). Les concentrations de 130 et 260 mcg/mL ont été toxiques pour les cellules.</p> <p><u>Test avec activation</u> : Une augmentation significative du pourcentage de cellules dans lesquelles il y avait des aberrations chromosomiques (excluant et incluant les brèches) a été décelée aux concentrations de 1 500 et 2 000 mcg/mL. Il n'y a pas eu d'augmentations significatives du nombre de cellules aberrantes aux deux autres concentrations analysées (150 et 500 mcg/mL).</p> <p>Le test avec activation a démontré que le phosphate de fludarabine augmentait le nombre d'aberrations chromosomiques, mais pas le test sans activation.</p>

Tableau 21 (suite) : Études sur le pouvoir mutagène

Type d'étude	Système utilisé	Gamme de concentrations	Résultats
<p>Test du micronoyau chez les souris</p> <p>Étude n° PHRR AD76</p>	<p>Souris, NMRI (SPF)</p>	<p>0, 100, 300, 1 000 mg/kg de poids corporel</p> <p>Cyclophosphamide (30 mg/kg) comme témoin positif</p>	<p>Le lendemain de l'administration de la dose toxique de 1 000 mg/kg, trois des 20 souris présentaient une apathie modérée et le surlendemain, deux des 20 souris sont mortes.</p> <p>Dans le groupe recevant la dose de 1 000 mg/kg, une augmentation significative du nombre d'érythrocytes polychromatiques (EPC) et d'érythrocytes normochromatiques (ENC) micronucléés a été observée au moment des deux prélèvements. De plus, dans le groupe recevant la dose intermédiaire, il y avait une augmentation significative du nombre d'EPC micronucléés 24 heures après l'administration. En outre, une dépression médullaire a été observée dans tous les groupes traités 24 heures après l'administration et dans les groupes recevant la forte dose et la dose intermédiaire 48 heures après l'administration.</p> <p>Le témoin positif a produit l'augmentation attendue du nombre de cellules micronucléées. Une réduction significative du rapport EPC/ENC a aussi été observée.</p>
<p>Test de létalité dominante</p> <p>Étude n° PHRR AV36</p>	<p>Souris, NMRI, BR (SPF)</p>	<p>0, 100, 300, 800 mg/kg de poids corporel</p> <p>Cyclophosphamide (120 mg/kg) comme témoin positif</p>	<p>Seule la plus forte dose évaluée (800 mg/kg) a été nettement toxique après une seule administration, le taux de mortalité avec cette dose ayant été d'environ 40 %.</p> <p>Le phosphate de fludarabine n'a pas produit de mutations des cellules germinales chez les souris mâles à aucune des étapes de la maturation de ces cellules pendant la spermatogenèse. Aucune des doses évaluées n'a produit de réponse pertinente sur le plan biologique pour aucun des paramètres évalués (nombre total d'implantations et d'implantations entraînant la mort par femelle gravide, perte avant l'implantation et index de fécondité) à aucun des intervalles d'accouplement.</p> <p>Le témoin positif a produit la réponse mutagène prévue, ce qui démontre la sensibilité du test.</p>

Tableau 22 : Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

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

Tableau 22 (suite) : Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

Type d'étude/Voie d'administration	Renseignements sur les animaux	Nombre d'animaux	Dose (mg/kg/jour)	Résultats
<p>Étude de détermination des doses toxiques pour le développement</p> <p>Injection intraveineuse (jours 6 à 18 de la gestation)</p> <p>Étude n° TBT03-005</p>	<p>Lapin (blanc de Nouvelle-Zélande)</p> <p>Âge : 6 mois</p> <p>Poids 3,0 à 3,9 kg</p>	30 femelles	<p>0</p> <p>1</p> <p>5</p> <p>10</p> <p>25</p> <p>50</p>	<p>Aux doses de 50 et 25 mg/kg/jour, la mortalité a été de 100 %.</p> <p>Dans les groupes ayant reçu les doses de 10, 25 et 50 mg/kg/jour, les signes de toxicité ont notamment été ataxie, léthargie, respiration difficile, modifications des excréments, perte de poids par la mère et diminution de la consommation de nourriture. Dans le groupe ayant reçu la dose de 5 mg/kg/jour, il y a aussi eu une légère diminution de la consommation de nourriture au début de la période d'administration. Les pertes post-implantation ont été légèrement plus fréquentes dans le groupe recevant la dose de 10 mg/kg/jour. De plus, 30 des 35 fœtus de ce groupe présentaient des malformations externes, soit surtout crâniofaciales et/ou des membres et des doigts. La dose sans effet nocif observé a été de 1 mg/kg/jour.</p>
<p>Étude de toxicité développementale</p> <p>Injection intraveineuse (jours 6 à 18 de la gestation)</p> <p>Étude n° TBT03-007</p>	<p>Lapin (blanc de Nouvelle-Zélande)</p> <p>Âge : 6 mois</p> <p>Poids : 3,1 à 4,2 kg</p>	80 femelles	<p>0</p> <p>1</p> <p>5</p> <p>8</p>	<p>La survie maternelle n'a pas été réduite et il n'y a eu de signes cliniques de toxicité dans aucun des groupes. Les doses de 5 et 8 mg/kg/jour ont produit une réduction liée à la dose de la prise de poids et de la consommation de nourriture chez la mère. À la dose de 8 mg/kg/jour, les pertes post-implantation ont été plus nombreuses et le poids moyen des fœtus a été faible. Cette dose a en outre été associée à une augmentation de la fréquence des malformations externes et squelettiques, en général de la tête, des membres, des doigts et de la queue. La fréquence de la hernie diaphragmatique (malformation des tissus mous) a été faible, mais liée à la dose (3, 1 et 1 des fœtus dans les groupes recevant 8, 5 et 1 mg/kg/jour, respectivement). La fréquence des modifications du squelette a aussi augmenté avec la dose dans les groupes recevant 5 et 8 mg/kg/jour. La dose sans effet nocif observé a été de 1 mg/kg/jour pour la toxicité maternelle, mais est équivoque pour ce qui est de la toxicité développementale, car à cette dose, il y a eu un cas de hernie diaphragmatique chez un fœtus.</p>

Tableau 22 (suite) : Études sur la reproduction – Toxicité développementale du phosphate de fludarabine administré par voie intraveineuse

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

RÉFÉRENCES

1. Cheson B.D., Bennett J.M., Rai K.R, Grever MR, Kay NE, Schiffer CA, *et al.* Guidelines for clinical protocols for chronic lymphocytic leukemia: Recommendations of the National Cancer Institute-Sponsored Working Group. *Amer J. Hematol* 1988;29(3):152-163.
2. Chun H.G., Leyland-Jones B.R, Caryk S.M., Hoth DF. Central nervous system toxicity of fludarabine phosphate. *Cancer Treat Rep* 1986;70(10):1225-1228.
3. Dannhauser L., Plunkett W., Keating M., Cabanillas F. 9- β -D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine 5'-monophosphate pharmacokinetics in plasma and tumor cells of patients with relapsed leukemia and lymphoma. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;18(2):145-152.
4. DeSouza J.V., Grever M., Neidhart J., Staubus A, Malspeis L. Comparative pharmacokinetics and metabolism of fludarabine phosphate (NSC 312887) in man and dog. [Abstract]. *Proc AACR* 1984;25:361.
5. Gandhi V., Kemena A., Keating M.J., Plunkett W. Cellular pharmacology of fludarabine triphosphate in chronic lymphocytic leukemia cells during fludarabine therapy. *Leuk Lymphoma* 1993;10(1-2):49-56.
6. Hersh M.R., Kuhn J.G., Phillips J.L., Clark G, Ludden TM, Von Hoff DD. Pharmacokinetic study of fludarabine phosphate (NSC 312887). *Cancer Chemother Pharmacol* 1986;17(3):277-280.
7. Huang P., Robertson L.E., Wright S., Plunkett W. High molecular weight DNA fragmentation: a critical event in nucleoside analogue-induced apoptosis in leukemia cells. *Clinical Cancer Research* 1995;1(9):1005-1013.
8. Kemena A., Keating M.J., Plunkett W. Plasma and cellular bioavailability of oral fludarabine. [Abstract]. *Blood* 1991;78:52a.
9. Klasa, R.J., Meyer R.M., Shustik C, Sawka CA, Smith A, Guevin R, *et al.* Randomized phase III study of fludarabine phosphate versus cyclophosphamide, vincristine, and prednisone in patients with recurrent low-grade non-Hodgkin's lymphoma previously treated with an alkylating agent or alkylator-containing regimen. *J Clin Oncol* 2002; 20(24):4649-54.
10. Malspeis L., DeSouza J.V., Staubus A.E., Neidhart J, Grever MR. Pharmacokinetics of 2-F-ara-AMP in man during a phase I clinical trial. [Abstract]. *Investigational New Drugs* 1984;2:116.
11. Malspeis L., Grever M.R., Staubus A.E., Young D. Pharmacokinetics of 2-F-ara-A (9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine) in cancer patients during phase I clinical investigation of fludarabine phosphate. *Seminars in Oncology* 1990;17(5 Suppl 8):18-32.

12. Maung Z.T., Wood A.C., Jackson G.H., Turner GE, Appleton AL, Hamilton PJ. Transfusion-associated graft-versus-host disease in fludarabine-treated B-chronic lymphocytic leukaemia. *British J Haematology* 1994;88(3):649-652.
13. Plunkett W., Gandhi V., Huang P., Robertson LE, Yang LY, Gregoire V, *et al.* Fludarabine: pharmacokinetics, mechanisms of action, and rationales for combination therapies. *Seminars in Oncology* 1993;20(5 Suppl 7):2-12.
14. Robertson L.E., Chubb S, Meyn R.E., Story M., Ford R., Hittelman W.N., *et al.* Induction of apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia by 2-Chloro-2'-deoxyadenosine and 9-beta-D-arabinosyl-2-fluoroadenine. *Blood* 1993;81(1):143-150.
15. Robertson L.E., Plunkett W. Apoptotic cell death in chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia Lymphoma* 1993;11 Suppl 2:71-4.
16. Spriggs D.R., Stopa E., Mayer R.J., Schoene W, Kufe DW. Fludarabine phosphate (NSC 312887) infusions for the treatment of acute leukemia: phase I and neuropathological study. *Cancer Res.* 1986;46(11):5953-8.
17. White E.L., Shaddix S.C., Brockman R.W., Bennett LL, Jr. Comparison of the actions of 9-beta-D-arabinofuranosyl-2-fluoroadenine and 9-beta-D-arabinofuranosyladenine on target enzymes from mouse tumor cells. *Cancer Res.* 1982;42(6):2260-4.
18. Zinzani P.L., Buzzi M., Farabegoli P., Tosi P., Fortuna A., Visani G., *et al.* Induction of "in vitro" apoptosis by fludarabine in freshly isolated B-chronic lymphocytic leukemia cells. *Leuk Lymphoma* 1994;13(1-2):95-7.
19. PrFludara^{MD} (phosphate de fludarabine), monographie du produit, Genzyme Canada Inc., 19 avril 2011, numéro de contrôle : 143857.
20. PrFludara^{MD} (phosphate de fludarabine), monographie du produit, sanofi-aventis Canada Inc. 18 septembre 2014, numéro de contrôle : 175582.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrPHOSPHATE DE FLUDARABINE INJECTABLE USP

PrPHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION USP

Le présent feuillet d'information constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de mise en marché au Canada du Phosphate de fludarabine injectable et du Phosphate de fludarabine injectable, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur le Phosphate de fludarabine injectable et sur le Phosphate de fludarabine injectable. Si vous avez des questions au sujet du médicament, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Veillez lire attentivement ce dépliant avant de commencer à utiliser le Phosphate de fludarabine injectable et conservez-le pour pouvoir le consulter au besoin.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection sont des médicaments contre le cancer. Ils peuvent être administrés par perfusion lente (goutte-à-goutte) dans une veine, c'est-à-dire par voie intraveineuse.

Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection sont utilisés en deuxième intention, soit après l'échec d'autres traitements classiques, chez les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique (LLC) ou de lymphome non hodgkinien (LNH) de faible malignité.

En présence de LLC et de LNH de faible malignité, trop de lymphocytes anormaux sont produits et des ganglions lymphatiques commencent à grossir dans diverses parties de l'organisme. Les lymphocytes anormaux ne produisent pas leur effet normal ou sont trop jeunes (immatures) pour lutter efficacement contre les infections. Si ces lymphocytes anormaux sont trop nombreux, ils prennent la place des globules sanguins sains dans la moelle osseuse, où la plupart des nouveaux globules sont formés. Quand il n'y a pas assez de globules sanguins sains, des infections, une anémie, des bleus, des saignements excessifs ou même la défaillance d'un organe peuvent survenir.

Les effets de ce médicament :

Toutes les cellules de l'organisme se reproduisent par division. Pour qu'il y ait division, le matériel génétique (ADN) des cellules doit être copié et reproduit. Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection ont pour effet d'entraver la production de nouvel ADN. Par conséquent, le passage du phosphate de fludarabine injectable dans les cellules a

pour effet d'empêcher la croissance cellulaire. On a découvert que le phosphate de fludarabine et le Phosphate de fludarabine pour injection sont particulièrement efficaces contre certains cancers d'un type de globules blancs appelé lymphocytes.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Vous ne devez pas utiliser le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection si :

- vous être allergique (hypersensible) à l'un des ingrédients de ces préparations;
- votre fonction rénale est gravement réduite;
- vous manquez de globules rouges en raison d'un certain type d'anémie (anémie hémolytique). Votre médecin vous avisera si cela est votre cas.

Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection ne doivent pas être utilisés avec un médicament appelé pentostatine (déoxycorymycine).

L'ingrédient médicamenteux est :

phosphate de fludarabine

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Mannitol et hydroxyde de sodium

Les formes posologiques sont :

Le Phosphate de fludarabine injectable et le Phosphate de fludarabine pour injection sont des préparations administrées par liquide stérile injectable.

Phosphate de fludarabine injectable

Un mL de la solution contient 25 mg de phosphate de fludarabine.

Phosphate de fludarabine pour injection

Chaque fiole contient 50 mg de phosphate de fludarabine sous forme lyophilisée. Le produit est reconstitué dans de l'eau stérile injectable avant son administration par voie intraveineuse.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

Le phosphate de fludarabine doit être prescrit par un médecin qui a l'expérience de l'administration de médicaments contre le cancer.

Les effets secondaires graves possibles sont les suivants :

- Production réduite des globules sanguins par la moelle osseuse (suppression de la moelle osseuse). La protection contre les infections, la capacité des globules rouges à transporter de l'oxygène, ou la coagulation du sang peuvent être touchées. Il peut en résulter un décès.
- Troubles du système nerveux central, dont cécité, coma et mort, à des doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée contre la LLC. Ces troubles ont rarement été signalés à la dose recommandée contre la LLC.
- Destruction des globules rouges (anémie hémolytique) pouvant entraîner la mort.
- Toxicité pulmonaire mortelle en association à la pentostatine (déoxycorymycine).

Consultez votre médecin AVANT d'utiliser le Phosphate de fludarabine injectable ou le Phosphate de fludarabine pour injection si vous :

- manquez de globules rouges;
- ne vous sentez pas très bien;
- avez des troubles rénaux;
- avez des troubles hépatiques;
- avez plus de 75 ans;
- souffrez d'herpès zoster (zona);
- devez recevoir une transfusion sanguine;
- êtes enceinte, car le phosphate de fludarabine peut être nocif pour l'enfant à naître;
- allaitez;
- devez recevoir un vaccin quelconque, car les vaccins vivants sont à éviter pendant et après le traitement par le phosphate de fludarabine;
- avez eu un cancer de la 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;
- avez une maladie associée à une fonction immunitaire réduite.

Le phosphate de fludarabine peut être nocif pour l'enfant à naître. Le phosphate de fludarabine ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est clairement nécessaire. Si vous êtes enceinte, il est important que vous vous adressiez à votre médecin avant d'amorcer le traitement par le phosphate de fludarabine.

Les hommes et les femmes qui pourraient être encore féconds doivent utiliser une méthode de contraception fiable pendant le traitement et pendant au moins six mois après la fin du traitement. Les femmes ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement par le phosphate de fludarabine.

Lorsque les cellules cancéreuses sont détruites, elles libèrent des déchets dans le sang. Dans certains cas, le phosphate de fludarabine peut causer une destruction rapide des cellules cancéreuses rendant difficile l'élimination de ces déchets par votre corps. Cela peut causer de la nausée, des vomissements, des douleurs aux articulations, une défaillance des reins et des problèmes cardiaques. Votre médecin peut vous donner des médicaments pour faire cesser ces effets.

L'**encéphalopathie** est une maladie du cerveau. Cette maladie peut survenir durant le traitement ou jusqu'à quatre ans ou plus après avoir cessé la prise de phosphate de fludarabine. Cette maladie peut être irréversible, mettre votre vie en danger ou causer la mort.

Lorsque vous prenez le phosphate de fludarabine, l'encéphalopathie peut se produire :

- À la dose recommandée. Cela se produit le plus souvent :
 - o lorsqu'il est donné avec d'autres médicaments connus pour causer l'encéphalopathie
 - o lorsque vous avez :
 - une radiothérapie de la tête ou du corps entier

- une greffe de cellules souches hématopoïétiques
- une réaction du greffon contre l'hôte
- une maladie rénale

- À une dose plus élevée que les doses recommandées

Il se peut que le phosphate de fludarabine réduise votre capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser une machine, car une fatigue, une faiblesse, des troubles de la vue, une confusion, une agitation et des convulsions, par exemple, ont été observés. Si le phosphate de fludarabine vous rend moins alerte ou altère votre vision, ne prenez pas le volant et n'utilisez pas de machines.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ce produit ne doit pas être utilisé avec un médicament appelé pentostatine (déoxycoryformicine).

L'efficacité du Phosphate de fludarabine injectable et du Phosphate de fludarabine pour injection peut être réduite par des médicaments qui contiennent du dipyridamole et des substances semblables.

Si vous prenez la cytarabine, dites-le à votre médecin.

Si vous prenez régulièrement un médicament quelconque, dites-le à votre médecin.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

Le phosphate de fludarabine doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant l'expérience de l'utilisation d'antinéoplasiques, ou prescrit par un tel médecin. La dose dépend de votre surface corporelle [en mètres carrés (m²)], laquelle devrait en principe être mesurée, mais est en fait évaluée à partir de votre taille et de votre poids.

La dose recommandée est de 25 mg/m² de surface corporelle une fois par jour pendant cinq jours de suite.

Le traitement de cinq jours est normalement répété tous les 28 jours. Six cycles de 28 jours sont habituellement nécessaires.

Surdose :

Si vous prenez une dose de phosphate de fludarabine supérieure à la dose nécessaire, adressez-vous à votre médecin, à une infirmière ou à un pharmacien, ou appelez sans tarder le centre antipoison de votre région.

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose ou si vous avez vomi après avoir pris un comprimé, demandez à votre médecin la conduite à tenir. Ne doublez pas la dose.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Les effets secondaires suivants ont été très fréquents :

- une production réduite de globules sanguins par la moelle osseuse (suppression de la moelle osseuse), ce qui peut entraîner les troubles de santé suivants :
 - un risque accru d'infections graves, notamment la pneumonie ou des infections virales (comme la réactivation d'un virus latent : le virus du zona, le virus d'Epstein-Barr et la leucoencéphalopathie multifocale progressive)
 - l'anémie (nombre réduit de globules rouges)
 - un saignement ou des ecchymoses anormaux
- fièvre
- sensation de fatigue
- sensation de faiblesse
- nausées, vomissements et diarrhée.

Les effets secondaires suivants ont été fréquents :

- perte d'appétit
- engourdissement ou faiblesse des membres
- troubles visuels (vision floue)
- inflammation ou des lésions de la bouche, des lèvres et du tube digestif
- éruptions cutanées
- malaise général et frissons
- accumulation de liquide dans l'organisme (œdème).

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

Les effets secondaires suivants ont été peu fréquents :

- une diminution significative du nombre de globules rouges
- saignement de l'appareil digestif
- confusion
- réactions de type allergique (hypersensibilité pulmonaire)
- douleur du flanc, sang dans les urines
- coloration rouge ou violacée de la peau due à des saignements sous-cutanés.

Les effets secondaires suivants ont été rares :

- coma

- convulsions
- agitation
- cécité
- douleurs oculaires
- insuffisance cardiaque
- rythme cardiaque irrégulier
- inflammation de la vessie
- réaction de la peau et/ou des muqueuses caractérisée par une rougeur, une inflammation, des vésicules et une desquamation (p. ex. syndrome de Stevens- Johnson, syndrome de Lyell ou nécrose épidermique toxique)
- cancer de la peau
- syndrome lymphoprolifératif associé au virus d'Epstein-Barr (troubles du système lymphatique dus à une infection virale).

La fréquence des effets indésirables suivants est inconnue :

- saignements (hémorragies) incluant : des saignements dus à la rupture d'un vaisseau sanguin dans le cerveau (hémorragies cérébrales),
- des saignements au niveau des poumons (hémorragies pulmonaires), des saignements au niveau des yeux (incluant les hémorragies rétinienne)

Chez un tiers des patients qui avaient reçu des doses quatre fois plus élevées que la dose recommandée contre la leucémie lymphoïde chronique (LLC), il y a eu de graves effets sur le système nerveux central, dont cécité, coma et mort. Ces effets sont rares (coma, convulsions et agitation) ou peu fréquents (confusion), mais ont été signalés chez des patients recevant la dose recommandée contre la LLC. Ils se manifestent en général de trois à huit semaines après le début du traitement, mais peuvent survenir plus tôt ou plus tard.

Si vous présentez des effets indésirables ou avez des doutes quant à l'effet du médicament, adressez-vous à votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Fréquent	vomissements, diarrhée (24 heures)/ déshydratation		✓	
	toux, difficultés respiratoires, fièvre/ pneumonie		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
	fièvre, frissons, malaise, douleur/infection		✓	
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
Fréquent	engourdissement ou faiblesse des membres/troubles moteurs		✓	
	vision floue/altérations de la vision		✓	
Peu fréquent	respiration difficile, éruptions cutanées, démangeaisons/réaction allergique			✓
	douleur du flanc, sang dans l'urine/infection		✓	
	selles noirâtres ou sanguinolentes/saignement de l'appareil digestif		✓	
	douleur thoracique/insuffisance cardiaque, battements de cœur irréguliers		✓	
	fatigue extrême, tendance aux bleus, saignement excessif après une blessure/réduction de la production de globules sanguins par la moelle osseuse		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE DE LEUR SURVENUE ET PROCÉDURE À SUIVRE

Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement en cas de gravité	Dans tous les cas	
	jaunissement de la peau ou des yeux et/ou urines rouge-brun/dégradation rapide des globules rouges (aussi appelée anémie hémolytique)		✓	
	confusion/graves effets sur le système nerveux central		✓	
	perte d'audition		✓	
Rare	coma, convulsions, agitation/graves effets sur le système nerveux central		✓	
	rougeur et desquamation de la peau/grave trouble de la peau			✓
	douleur des yeux, cécité		✓	
Fréquence inconnue	Des maux de tête accompagnés de nausée et de vomissement, des convulsions, des troubles de la vue (perte de la vision), de la confusion, des spasmes musculaires, de la somnolence			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si des effets inattendus surviennent pendant le traitement par le phosphate de fludarabine injectable, communiquez avec votre médecin ou un pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

Conservez ce médicament hors de la portée des enfants et des animaux domestiques.

Le Phosphate de fludarabine injectable doit être conservé au réfrigérateur à une température entre 2 °C et 8 °C.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>);
- Téléphoner au numéro sans frais 1 866 234-2345; ou
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste :
 - Numéro de télécopieur sans frais 1 866 678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php) (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

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.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir le présent document ainsi que la monographie complète du produit à l'intention des professionnels de la santé, en communiquant avec le commanditaire, Fresenius Kabi Canada Ltée, au : 1 877 821-7724

Ce dépliant a été rédigé par :
Fresenius Kabi Canada Ltée
165 Galaxy Blvd, bureau 100
Toronto, ON M9W 0C8

DATE

Dernière révision : janvier 2017