

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT :

FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque flacon contient 50 mg de phosphate de fludarabine.

1 ml de solution reconstituée contient 25 mg de phosphate de fludarabine

Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE :

Poudre pour solution injectable ou perfusion.

Lyophilisat blanc à reconstituer.

4. DONNEES CLINIQUES :

4.1 Indications thérapeutiques :

Traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à cellules B chez les patients ayant des réserves médullaires suffisantes.

Le traitement en première ligne avec Fludara 50 mg doit uniquement être initié chez les patients en stade avancé de la maladie, Raï stade III/IV (Binet stade C) ou Raï stade I/II (Binet stade A/B) lorsque le patient présente des symptômes associés à la maladie ou une maladie en progression.

4.2 Posologie et mode d'administration :

Fludara doit être administré sous la surveillance d'un médecin spécialisé ayant l'expérience de l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques.

Il est fortement recommandé d'administrer Fludara uniquement par voie intraveineuse. Il n'a été rapporté aucun cas de réaction locale sévère à la suite d'une administration paraveineuse de Fludara. Cependant une administration paraveineuse accidentelle doit être évitée.

• Adultes :

La dose recommandée est de 25 mg/m²/j de surface corporelle, administrée par voie intraveineuse, en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Le lyophilisat doit être dissous dans 2 ml d'eau pour préparations injectables. Chaque ml de cette solution contient 25 mg de phosphate de fludarabine (voir également la rubrique 6.6).

La dose nécessaire de solution reconstituée (calculée en fonction de la surface corporelle du patient) est prélevée à la seringue.

- Pour une injection intraveineuse en bolus, cette dose doit être ensuite diluée dans 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).
- Pour une perfusion, la dose requise prélevée dans une seringue doit être diluée dans 100 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et administrée sur une durée de 30 minutes environ.

La durée du traitement dépend de l'efficacité du traitement et de la tolérance au produit.

Chez les patients atteints de LLC, il est recommandé d'administrer Fludara jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (rémission complète ou partielle, en général 6 cycles), puis d'interrompre le traitement.

- Patients atteints d'insuffisance rénale :

Un ajustement de la dose est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Si la clairance de la créatinine sérique est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose de Fludara doit être réduite jusqu'à 50 % et une surveillance hématologique étroite doit être instaurée pour évaluer la toxicité (voir la rubrique 4.4).

Le traitement par Fludara est contre-indiqué si la clairance de la créatinine sérique est inférieure à 30 ml/min (voir la rubrique 4.3).

- Patients atteints d'insuffisance hépatique :

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de Fludara chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Fludara doit être utilisé avec précaution dans ce groupe de patients.

- Enfants :

La tolérance et l'efficacité de Fludara chez l'enfant n'ont pas été établies. L'utilisation de Fludara n'est donc pas recommandée chez l'enfant.

- Patients âgés :

Les données cliniques étant limitées chez les patients âgés (> 75 ans), l'administration de Fludara doit se faire avec précaution chez ce type de patients.

Chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée (voir « Patients atteints d'insuffisance rénale » et la rubrique 4.4).

4.3 Contre-indications :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients ;
- Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 ml/mn ;
- Anémie hémolytique décompensée ;
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :

- Myélosuppression :

Des myélosuppressions sévères ont été rapportées, en particulier une anémie, une thrombocytopenie et une neutropénie, chez des patients traités par phosphate de fludarabine. Au cours d'une étude de phase I, en administration intraveineuse, chez des patients adultes atteints de tumeurs solides, le délai moyen pour atteindre le nadir était de 13 jours (de 3 à 25 jours) pour les polynucléaires neutrophiles et de 16 jours (de 2 à 32 jours) pour les plaquettes. La plupart des patients avaient préalablement présenté des perturbations hématologiques, soit en raison de leur maladie soit en raison d'une chimiothérapie myélosuppressive antérieure.

Un effet cumulatif sur la myélosuppression peut se manifester. Bien que la myélosuppression induite par la chimiothérapie soit souvent réversible, l'administration de phosphate de fludarabine nécessite une surveillance hématologique étroite.

Le phosphate de fludarabine est un agent antinéoplasique puissant pouvant induire des effets indésirables sévères. Les signes de toxicité hématologique ou non hématologique doivent être étroitement surveillés chez les patients en cours de traitement. Une surveillance régulière de la N.F.S. est recommandée pour détecter la survenue éventuelle d'une anémie, d'une neutropénie ou d'une thrombocytopenie.

Plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire portant sur 3 lignées ayant entraîné une pancytopenie, et parfois le décès, ont été rapportés chez des patients adultes. Pour les cas signalés, la durée des cytopénies cliniquement significatives a varié entre 2 mois et environ 1 an. Ces épisodes ont été observés à la fois chez les patients ayant bénéficié d'un traitement antérieur et chez les sujets non traités.

Comme avec d'autres agents cytotoxiques, des précautions doivent être prises lorsqu'un recueil des cellules souches hématopoïétiques est envisagé.

- Affections auto-immunes :

Indépendamment de tout antécédent d'affections auto-immunes et des résultats du test de Coombs, des troubles auto-immuns (voir la rubrique 4.8), parfois fatals ou mettant en jeu le pronostic vital, ont été rapportés pendant et après le traitement avec le phosphate de fludarabine. La majorité des patients ayant présenté une anémie hémolytique a développé à nouveau un processus hémolytique lors de la ré-administration de Fludara. Les patients traités par Fludara doivent être étroitement surveillés quant à la survenue de signes d'hémolyse.

En cas d'hémolyse, l'interruption du traitement par Fludara est recommandée. Transfusions sanguines (sang irradié ; cf. ci-dessous) et corticoïdes constituent le traitement le plus usuel de l'anémie hémolytique auto-immune.

- Neurotoxicité :

Les effets sur le système nerveux central d'une administration chronique de Fludara ne sont pas connus. Il faut noter cependant que des patients ont toléré la dose recommandée dans des études à long terme (jusqu'à 26 cures).

Les patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance à la recherche d'éventuels effets neurologiques.

Au cours des études de recherche de dose à doses élevées, chez des patients souffrant de leucémies aiguës, des effets indésirables neurologiques sévères ont été constatés avec Fludara IV, tels que cécité, coma et décès. Les symptômes sont apparus entre 21 et 60 jours après administration de la dernière dose. Cette toxicité sévère sur le système nerveux central est apparue chez 36 % des patients traités par voie intraveineuse avec des doses approximativement 4 fois plus élevées (96 mg/m²/j pendant 5 à 7 jours) que la dose recommandée dans les leucémies lymphoïdes chroniques. Chez les patients atteints de LLC traités aux doses recommandées, une toxicité neurologique sévère a été décrite rarement (coma, crises convulsives et agitation) et de façon peu fréquente (confusion mentale).

L'expérience recueillie depuis la mise sur le marché montre une neurotoxicité plus précoce ou plus tardive par rapport à celle constatée lors des essais cliniques.

- Syndrome de lyse tumorale :

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez des patients atteints de LLC qui présentaient une importante masse tumorale. Fludara pouvant induire une réponse précoce dès la première semaine de traitement, des précautions devront être prises chez les patients ayant un risque de développer cette complication.

- Réaction de greffon contre l'hôte (GVH) post-transfusionnelle :

Une réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte (GVH) (réaction de lymphocytes immunocompétents transfusés contre l'hôte) a été observée après transfusion de sang non irradié chez des patients traités par Fludara. Il a été rapporté de façon très fréquente que l'évolution de ce phénomène avait été fatale. Par conséquent, afin de minimiser le risque de réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte, les patients traités ou ayant été traités par Fludara et nécessitant une transfusion doivent être transfusés uniquement avec des produits sanguins irradiés.

- Cancer de la peau :

Une aggravation ou une poussée de lésions dermatologiques cancéreuses préexistantes, ou encore l'apparition de nouvelles lésions dermatologiques cancéreuses a été rapportée pendant ou après le traitement par Fludara.

- Mauvais état de santé :

Chez les patients présentant un mauvais état général, Fludara doit être administré avec précaution et après avoir pris en compte le rapport bénéfice/risque. Ceci s'applique particulièrement aux patients ayant un déficit sévère de l'hématopoïèse (thrombocytopénie, anémie et/ou granulocytopénie), une immunodéficience ou des antécédents d'infection opportuniste.

- Insuffisance rénale :

Il existe une corrélation entre la clairance corporelle totale du principal métabolite plasmatique (2-F-ara-A) et la clairance de la créatinine, ce qui démontre l'importance de l'excrétion rénale pour l'élimination du produit. Chez des patients présentant une insuffisance rénale, on a observé une augmentation de l'exposition corporelle totale (ASC du 2F-ara-A).

Il n'existe que peu de données cliniques concernant les patients insuffisants rénaux (clairance de la créatinine inférieure à 70 ml/min).

L'administration de Fludara doit se faire avec précaution chez les patients insuffisants rénaux. Chez un patient présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 70 ml/min), la dose doit être réduite jusqu'à 50 % et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite (voir la rubrique 4.2). Le traitement par Fludara est contre-indiqué si la clairance de la créatinine sérique est inférieure à 30 ml/min (voir la rubrique 4.3).

- Personnes âgées :

Les données cliniques étant limitées chez les patients âgés (> 75 ans), l'administration de Fludara doit se faire avec précaution chez ce type de patients (voir également la rubrique 4.2).

- Grossesse :

Fludara ne doit pas être administré pendant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire (par ex., situations mettant en danger le pronostic vital, absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres sans compromettre le bénéfice clinique, traitement ne pouvant être évité).

Les femmes doivent éviter toute grossesse durant leur traitement par Fludara. Fludara peut être néfaste pour le fœtus (voir rubriques 4.6 et 5.3).

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Les médecins ne pourront envisager l'utilisation de Fludara que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

- Contraception :

Chez les femmes en âge de procréer ou chez l'homme fertile, des mesures contraceptives devront être prises pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement.

- Vaccination :

Pendant et après le traitement par Fludara 50 mg, une vaccination avec des virus vivants doit être évitée.

- Options de traitement après un traitement initial avec Fludara :

Les patients qui n'ont pas répondu initialement à un traitement par Fludara ne doivent pas être traités ultérieurement par le chlorambucil car la majorité des patients résistants à Fludara a montré une résistance au chlorambucil.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Au cours des essais cliniques utilisant Fludara 50 mg (IV) en association avec la pentostatine (déoxycorymycine) dans le traitement des LLC réfractaires, on a observé une fréquence inacceptable d'accidents pulmonaires mortels. En conséquence, l'association de Fludara et de pentostatine n'est pas recommandée.

L'association au dipyridamole ou à d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine peut diminuer l'efficacité thérapeutique de Fludara.

Des études cliniques et des essais *in vitro* ont montré que l'association de Fludara avec la cytarabine pouvait augmenter la concentration et l'exposition intra-cellulaires (pic) à l'Ara-CTP (métabolite actif de la cytarabine) dans les cellules leucémiques. Les concentrations plasmatiques d'Ara-C et les taux d'élimination d'Ara-CTP n'ont pas été modifiés.

4.6 Grossesse et allaitement :

- Grossesse :

Les données précliniques chez le rat ont démontré un passage de Fludara et/ou de ses métabolites dans le placenta.

Les résultats des études d'embryotoxicité effectuées chez le rat et le lapin, par voie intraveineuse, ont indiqué un potentiel embryolétal et tératogène aux doses thérapeutiques (voir rubrique 5.3).

Les données sur l'utilisation de Fludara chez la femme enceinte au cours du premier trimestre sont très limitées.

Fludara ne doit pas être utilisé durant la grossesse à moins que cela ne soit clairement nécessaire (par ex. situations mettant en danger le pronostic vital, absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres sans compromettre le bénéfice clinique, traitement ne pouvant être évité).

Fludara peut être néfaste pour le fœtus.

Les femmes en âge de procréer doivent être informées du risque potentiel pour le fœtus.

Les médecins ne pourront envisager l'utilisation de Fludara que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Les hommes et les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces durant le traitement et jusqu'à 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4).

- Allaitement :

L'existence d'un passage de Fludara et de ses métabolites dans le lait maternel n'est pas connue.

Cependant, les études précliniques ont montré que le phosphate de fludarabine et ses métabolites passaient dans le lait maternel.

C'est pourquoi l'allaitement doit être interrompu pendant la durée du traitement par Fludara.

A cause des possibles effets indésirables graves de Fludara chez l'enfant allaité, Fludara est contre-indiqué durant l'allaitement (voir rubrique 4.3).

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

Fludara peut diminuer la capacité à conduire ou à utiliser des machines dans la mesure où il peut entraîner fatigue, asthénie, troubles visuels, confusion, agitation et crises convulsives.

4.8 Effets indésirables :

D'après l'expérience acquise avec Fludara, les événements indésirables les plus fréquents sont la myélosuppression (neutropénie, thrombocytopénie et anémie), les infections incluant des pneumonies, la toux, la fièvre, la fatigue, la faiblesse, les nausées, les vomissements et les diarrhées. Les autres événements indésirables fréquemment signalés sont notamment les frissons, les œdèmes, les malaises, les neuropathies périphériques, les troubles visuels, l'anorexie, les mucosites, les stomatites et les rash cutanés. Des infections opportunistes sévères sont survenues chez des patients traités par Fludara. Des décès résultant d'effets indésirables graves ont été rapportés.

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables selon la classe de systèmes d'organes MedDRA. Leur fréquence a été établie à partir des données cliniques, indépendamment d'une relation causale avec Fludara. Les événements indésirables rares ont principalement été identifiés au cours de l'expérience post-marketing.

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥ 1/100, <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000, <1/100	Rare ≥1/10000, <1/1000
Infections et infestations	Infections/infections opportunistes (comme réactivation d'une infection virale latente, par exemple leuco-encéphalopathie multifocale progressive, virus de l'Herpès, virus d'Epstein-Barr), pneumonie			Affection lymphoproliférative (liée à l'EBV)
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes)		Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë (principalement associés à un traitement préalable, concomitant ou subséquent par agents alkylants, des inhibiteurs de la topoisomérase ou des radiations)		
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie	Myélosuppression		
Affections du système immunitaire			Affections auto-immunes (dont anémie hémolytique auto-immune, syndrome d'Evans, purpura thrombocytopénique, hémophilie acquise, pemphigus)	

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥ 1/100, <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000, <1/100	Rare ≥1/10000, <1/1000
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Syndrome de lyse tumorale (dont insuffisance rénale, acidose métabolique, hyperkaliémie, hypocalcémie, hyperuricémie, hématurie, excrétion de cristaux d'urate, hyperphosphatémie)	
Affections du système nerveux		Neuropathies périphériques	Confusion	Coma, crises convulsives, agitation
Affections oculaires		Troubles visuels		Cécité, névrite optique, neuropathie optique
Affections cardiaques				Insuffisance cardiaque, arythmie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Toux		Toxicité pulmonaire (dont fibrose pulmonaire, pneumopathie, dyspnée)	
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhées, nausées	Stomatite	Hémorragies gastro-intestinales, taux anormal d'enzymes pancréatiques	
Affections hépatobiliaires			Taux anormal d'enzymes hépatiques	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash		Cancer de la peau, épidermolyse toxique (de type Lyell), syndrome de Stevens-Johnson

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent ≥1/10	Fréquent ≥ 1/100, <1/10	Peu fréquent ≥ 1/1000, <1/100	Rare ≥1/10000, <1/1000
Affections du rein et des voies urinaires				Cystites hémorragiques
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, fatigue, faiblesse	Œdèmes, mucite, frissons, malaise		

Le tableau ci-dessus utilise le terme MedDRA le plus approprié pour décrire une réaction donnée. Les synonymes et les états associés ne sont pas répertoriés, mais doivent être également pris en compte. Les termes MedDRA utilisés sont basés sur la version 9.1 de la classification MedDRA.

Au sein de chaque fréquence de groupe, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

4.9 Surdosage :

De fortes doses de Fludara ont été accompagnées d'une toxicité irréversible sur le système nerveux central, caractérisée par une cécité retardée, un coma, et le décès. Les fortes doses ont également été associées à de sévères thrombocytopénies et neutropénies dues à la myélosuppression.

Il n'existe pas d'antidote connu. Le traitement des manifestations de surdosage est limité à l'arrêt du traitement et à la mise en œuvre d'une thérapeutique symptomatique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

5.1 Propriétés pharmacodynamiques :

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques et analogues des purines

Code ATC : L01B B05.

Fludara contient du phosphate de fludarabine, nucléotide hydrosoluble fluoré analogue de l'agent antiviral vidarabine, 9β-arabinofuranosyladénine (ara-A) qui est relativement résistant à la désamination par l'adénosine désaminase.

Le phosphate de fludarabine est rapidement déphosphorylé en 2-F-ara-A qui est incorporé dans la cellule puis subit une phosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2-F-ara-ATP. Il a été montré que ce métabolite agit en inhibant la ribonucléotide réductase, l'ADN polymérase α/δ et ε, l'ADN primase et l'ADN ligase, inhibant ainsi la synthèse de l'ADN.

De plus, en raison d'une inhibition partielle de l'ARN polymérase II, il se produit une importante inhibition de la synthèse des protéines.

Bien que certains aspects du mécanisme d'action de la 2-F-ara-ATP soient encore obscurs, il est établi que ses effets sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent tous à l'inhibition de la croissance de la cellule, l'inhibition de la synthèse de l'ADN étant le facteur principal.

De plus, des études *in vitro* ont montré que l'exposition de lymphocytes de LLC au 2F-ara-A déclenche une fragmentation importante de l'ADN et une mort cellulaire caractéristique de l'apoptose.

Une étude de phase III comparant le phosphate de fludarabine au chlorambucil (40 mg/m² toutes les 4 semaines) a été conduite chez respectivement 195 et 199 patients atteints de LLC à cellules B, non antérieurement traités. Les résultats de cette étude ont montré des taux de réponse globale et de réponse complète significativement plus élevés avec le phosphate de fludarabine en première ligne comparativement à chlorambucil (respectivement 61,1 % vs 37,6 % et 14,9 % vs 3,4 %) ainsi qu'une durée de réponse (19 vs 12,2 mois) et un délai de progression (17 vs 13,2 mois) significativement plus longs avec le phosphate de fludarabine. La survie médiane des 2 groupes de patients était de 56,1 mois pour le phosphate de fludarabine et 55,1 mois pour chlorambucil. Une différence non-significative a également été observée concernant l'état général des patients.

La proportion des patients pour lesquels des effets toxiques ont été rapportés était comparable entre le bras phosphate de fludarabine (89,7 %) et le bras chlorambucil (89,9 %). Alors que l'incidence globale des effets hématotoxiques n'était pas significativement différente entre les 2 groupes de traitement, des effets toxiques sur les leucocytes (p = 0,0054) et les lymphocytes (p = 0,0240) ont été rapportés dans une proportion significativement plus importante de patients traités par le phosphate de fludarabine. La proportion de patients souffrant de nausées, de vomissements et de diarrhées était significativement plus faible dans le bras phosphate de fludarabine (respectivement p < 0,0001, p < 0,0001 et p = 0,0489). De même, les effets hépatotoxiques ont été rapportés dans une proportion significativement moindre dans le groupe phosphate de fludarabine (p = 0,0487).

Les patients qui répondent initialement à Fludara ont une chance de répondre à nouveau à une monothérapie par Fludara.

Une étude clinique randomisée Fludara versus cyclophosphamide, adriamycine et prednisolone (CAP) chez 208 patients atteints de LLC stade B ou C selon Binet a montré les résultats suivants dans un sous-groupe de 103 patients antérieurement traités : le taux de réponse globale et le taux de réponse complète étaient plus élevés avec Fludara comparativement au CAP (45 % vs 26 % et 13 % vs 6 % respectivement) ; la durée de la réponse et la survie totale étaient similaires avec Fludara et CAP. Au cours de la période de traitement de 6 mois, le nombre de décès a été de 9 avec Fludara et de 4 avec CAP.

Les analyses post-hoc utilisant uniquement les données jusqu'à 6 mois après le début du traitement ont montré une différence entre les courbes de survie de Fludara et du CAP en faveur du CAP dans le sous-groupe des patients pré-traités stade C de Binet.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques :

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

La pharmacocinétique de la fludarabine (2-F-ara-A) a été étudiée après administration intraveineuse en bolus, en perfusion de courte durée ou en perfusion continue, ainsi qu'après administration orale de phosphate de fludarabine (Fludara 50 mg, 2F-ara-AMP).

Aucune corrélation claire n'a été établie entre les propriétés pharmacocinétiques du 2F-ara-A et l'efficacité du traitement chez les patients cancéreux.

Toutefois, la survenue de neutropénies et de modifications de l'hématocrite témoignent d'une toxicité dose-dépendante du phosphate de fludarabine sur l'hématopoïèse.

- Distribution et métabolisme :

Le 2F-ara-AMP est une prodrogue hydrosoluble de la fludarabine (2F-ara-A), qui est rapidement et abondamment déphosphorylée chez l'homme en nucléoside fludarabine 2F-ara-A.

Le 2F-ara-hypoxanthine, métabolite principal chez le chien, n'a été observé que dans des proportions mineures chez l'homme.

Après perfusion d'une dose unique pendant 30 min de 25 mg/m² de 2F-ara-AMP aux patients atteints de LLC, le 2F-ara-A atteint une concentration plasmatique maximum moyenne de 3,5-3,7 µM à la fin de la perfusion. Après une cinquième dose, les taux de 2F-ara-A montrent une accumulation modérée avec des valeurs de 4,4-4,8 µM à la fin de la perfusion. Pendant un traitement de 5 jours, les taux plasmatiques de 2F-ara-A augmentent d'un facteur 2 environ. Une accumulation de 2F-ara-A au cours de plusieurs cycles de traitement peut être exclue. Après le pic maximal, les taux décroissent en 3 phases, avec une demi-vie initiale d'à peu près 5 min, une demi-vie intermédiaire de 1 à 2 heures et une demi-vie terminale d'environ 20 heures.

Une comparaison inter-études de la pharmacocinétique du 2F-ara-A montre une clairance plasmatique totale moyenne (CL) de 79 ± 40 ml/min/m² (2,2 ± 1,2 ml/min/kg) et un volume moyen de distribution (V_{ss}) de 83 ± 55 l/m² (2,4 ± 1,6 l/kg). Une grande variabilité inter-individuelle a été montrée. Après administration intraveineuse et orale de phosphate de fludarabine, les taux plasmatiques de 2F-ara-A et les aires sous la courbe augmentent de façon linéaire avec la dose alors que les demi-vies, la clairance plasmatique et les volumes de distribution restent constants indépendants de la dose, indiquant une pharmacocinétique dose-linéaire.

- Élimination :

L'élimination du 2F-ara-A se fait principalement par voie rénale. 40 à 60 % de la dose IV administrée a été excrétée dans les urines. Des études d'équilibre des masses (« masse balance ») menées chez l'animal avec du ³H-2F-ara AMP ont montré une complète restitution des substances radiomarquées dans les urines.

- Populations particulières de patients :

Chez certains sujets dont la fonction rénale était altérée, il a été montré une réduction de la clairance corporelle totale, indiquant la nécessité d'une réduction des doses. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines du 2F-ara-A.

Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine :

Le 2F-ara-A est transporté activement dans les cellules leucémiques, où il est rephosphorylé en monophosphate puis en di et tri-phosphate. Le triphosphate 2F-ara-ATP est le principal métabolite intracellulaire et le seul métabolite connu pour avoir une activité cytotoxique. Les taux maximum de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques des patients atteints de LLC ont été observés après une durée médiane de 4 heures et ont été considérablement variables avec un pic de concentration médian d'environ 20 µM. Les taux de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques étaient toujours considérablement plus élevés que les taux maximums de 2F-ara-A dans le plasma, indiquant une accumulation au niveau des sites cibles. L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques montre une relation linéaire entre l'exposition au 2F-ara-A (résultant de la concentration en 2F-ara-A et de la durée de l'incubation) et l'enrichissement intracellulaire en 2F-ara-ATP. L'élimination du 2F-ara-ATP des cellules cibles se fait selon une demi-vie médiane de 15 à 23 heures.

5.3 Données de sécurité précliniques :

- Toxicité systémique :

Dans les études de toxicité aiguë, l'administration intraveineuse en dose unique de phosphate de fludarabine a produit des symptômes d'intoxication sévère ou des décès à des doses de l'ordre de 10² fois la dose thérapeutique. Comme attendu pour un composé cytotoxique, la moëlle osseuse, les organes lymphoïdes, la muqueuse gastro-intestinale, les reins et les gonades mâles ont été affectés. Chez les patients, des effets indésirables sévères ont été observés à des doses proches des doses thérapeutiques recommandées (3 à 4 fois) et incluaient une sévère neurotoxicité avec dans certains cas une évolution fatale (voir la rubrique 4.9).

Des études de toxicité systémique après administration répétée du phosphate de fludarabine ont montré également les effets attendus sur les tissus de prolifération rapide au dessus d'une dose seuil. La sévérité des

manifestations morphologiques augmente en fonction des doses et de la durée d'exposition, ces modifications ont généralement été considérées comme réversibles.

En principe, l'expérience disponible à partir de l'utilisation en thérapeutique de Fludara montre un profil toxicologique comparable chez l'animal et chez l'homme, bien que des effets indésirables supplémentaires tels que la neurotoxicité aient été observés chez les patients (voir la rubrique 4.8).

- Embryotoxicité :

Les résultats des études animales d'embryotoxicité effectuées chez le rat et le lapin, par voie intraveineuse, ont montré un potentiel embryolétal et tératogène du phosphate de fludarabine, se manifestant par des malformations squelettiques, une perte de poids fœtal et post-implantatoire.

En raison de la marge thérapeutique étroite entre les doses tératogènes chez l'animal et la dose thérapeutique chez l'homme, ainsi que par analogie avec les autres antimétabolites considérés comme interférant avec les processus de différenciation, l'utilisation de Fludara en thérapeutique comporte un risque tératogène significatif chez l'homme (voir la rubrique 4.6).

- Potentiel génotoxique et tumorigène :

Il a été montré que le phosphate de fludarabine produisait des altérations de l'ADN au cours d'un test d'échange de chromatides sœurs et induisait des aberrations chromosomiques au cours d'un essai cytogénétique *in vitro*. Le phosphate de fludarabine augmente le taux de micronucléi dans le test du micronucléus réalisé *in vivo* chez la souris. Cependant, le test de mutation génique et de dominant létal chez la souris mâle étaient négatifs. Ainsi le potentiel mutagène a été démontré sur les cellules somatiques mais pourrait ne pas être démontré sur les cellules germinales.

L'activité connue du phosphate de fludarabine au niveau de l'ADN et les résultats des tests de mutagenèse permettent de suspecter un potentiel tumorigène. Pour élucider cette question, aucune étude animale supplémentaire n'a été menée pour élucider cette question, car l'augmentation du risque d'apparition de tumeurs secondaires liées à l'usage de Fludara ne pourra être vérifiée que par les données épidémiologiques.

- Tolérance locale :

Les résultats de l'expérimentation animale ne laissent présager aucune irritation locale au site d'injection après administration intraveineuse. Même après une injection accidentelle mal positionnée (hors de la veine), aucune irritation locale n'a été observée après administration paraveineuse, intra-artérielle et intra-musculaire d'une solution aqueuse contenant 7,5 mg de phosphate de fludarabine /ml.

Etant donné que chez l'animal les lésions gastro-intestinales sont de même nature après administration intraveineuse et après administration intra-gastrique, on peut supposer que l'entérite induite par le phosphate de fludarabine est un effet systémique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES :

6.1 Liste des excipients :

Mannitol,
hydroxyde de sodium (qs pH 7,7).

6.2 Incompatibilités :

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation :

Dans son conditionnement d'origine : 3 ans.

La stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 7 jours à 4°C.

Toutefois, d'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation avant utilisation après reconstitution relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 et 8°C ou 8 heures à température ambiante.

6.4 Précautions particulières de conservation :

Pas de précautions particulières de conservation.

Pour connaître les conditions de conservation du médicament reconstitué ou dilué, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur :

Flacon de 10 ml en verre incolore (type I) contenant 50 mg de phosphate de fludarabine.

Chaque boîte contient 5 flacons.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation :

- Reconstitution :

Pour l'administration parentérale, ajouter 2 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans des conditions aseptiques, le lyophilisat se dissout en moins de 15 secondes. Chaque ml de la solution obtenue contient 25 mg de phosphate de fludarabine, 25 mg de mannitol et de l'hydroxyde de sodium pour ajuster le pH à 7,7. Le pH du produit fini est compris entre 7,2 et 8,2.

- Dilution :

La dose requise (calculée en fonction de la surface corporelle du patient) doit être prélevée à l'aide d'une seringue.

Pour une injection en bolus, cette dose doit être diluée dans 10 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %). Lorsque l'administration se fait par perfusion, la dose requise doit être diluée dans 100 ml de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %) et perfusée en 30 minutes environ.

Lors des études cliniques, le produit a été dilué dans 100 ml ou 125 ml de solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %).

- Mirage avant utilisation :

La solution reconstituée est claire et incolore. Elle doit être mirée avant utilisation. Seules les solutions claires et incolores exemptes de particules peuvent être utilisées. Fludara ne doit pas être utilisé si le contenant a été endommagé.

- Manipulation et destruction :

Fludara ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.

Les procédures de manipulation et de destruction appropriées doivent être suivies conformément à la réglementation en vigueur pour des médicaments cytotoxiques.

Des précautions doivent être prises lors des manipulations et de la préparation de la solution de Fludara. Le port de gants en latex et de lunettes de sécurité est recommandé afin d'éviter une exposition au produit en cas de bris du flacon ou d'autre incident. En cas de contact accidentel avec la peau ou les muqueuses, laver soigneusement les zones atteintes avec de l'eau et du savon. En cas de projection accidentelle dans les yeux, rincer à grandes eaux. L'inhalation du produit doit être évitée.

Ce médicament est à usage unique exclusivement. Toute fraction de produit non utilisé, déversement accidentel ou déchet doit être éliminé(é) conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :

Genzyme Europe BV
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Pays-Bas

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:

558 544.2 : Flacon (verre) ; boîte de 5

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

05/12/1994

10. DATE DE MISE DU JOUR DU TEXTE

19 février 2010

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Médicament soumis à prescription hospitalière.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie.

Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Agréé collectivités.

Médicaments inscrit sur la liste des médicaments retrocédables.

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix

78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

N° Indigo : 0825 825 863

Pharmacovigilance : n° Indigo : 0 825 801 051

Information médicale et pharmaceutique : n° Indigo : 0 825 801 403