

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUDARA 10 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de phosphate de fludarabine.
Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé rose saumon, en forme de capsule, portant la mention « LN » dans un hexagone sur une face.

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 1ère ligne avec Fludara 10 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 10 mg doit être prescrit par un médecin spécialisé ayant l'expérience de l'utilisation des chimiothérapies cytotoxiques.

Fludara 10 mg peut être pris à jeun ou au cours du repas. Les comprimés entiers doivent être avalés avec de l'eau, sans les mâcher ni les casser.

- Adultes :

La posologie recommandée est de 40 mg/m²/j de surface corporelle administré par voie orale en cure de 5 jours consécutifs tous les 28 jours. Cette posologie équivaut à 1,6 fois la dose recommandée pour l'administration IV de phosphate de fludarabine (25 mg/m²/j).

Le tableau ci-dessous indique le nombre de comprimés de Fludara 10 mg à utiliser :

| Surface corporelle [m ²] | Dose quotidienne calculée en fonction de la surface corporelle (arrondie au nombre supérieur ou inférieur) [mg/j] | Nombre de comprimés par jour (dose journalière) |
|--------------------------------------|---|---|
| 0,75 – 0,88 | 30 – 35 | 3 (30 mg) |
| 0,89 – 1,13 | 36 – 45 | 4 (40 mg) |
| 1,14 – 1,38 | 46 – 55 | 5 (50 mg) |
| 1,39 – 1,63 | 56 – 65 | 6 (60 mg) |
| 1,64 – 1,88 | 66 – 75 | 7 (70 mg) |
| 1,89 – 2,13 | 76 – 85 | 8 (80 mg) |
| 2,14 – 2,38 | 86 – 95 | 9 (90 mg) |
| 2,39 – 2,50 | 96 – 100 | 10 (100 mg) |

La durée du traitement dépend de l'efficacité du traitement et de la tolérance au produit. Fludara 10 mg doit être administré jusqu'à l'obtention d'une réponse optimale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cures), puis interrompu.

Il n'est pas recommandé d'adapter la dose pour la première cure de traitement avec Fludara (sauf chez les patients insuffisants rénaux, voir « Patients atteints d'insuffisance rénale »).

La réponse au traitement et la toxicité doivent être attentivement surveillées

La dose devra être adaptée à chaque patient en fonction de la toxicité hématologique.

Avant la cure suivante, si les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes sont trop bas pour permettre l'administration de la dose recommandée et en cas de myélosuppression liée au traitement, la cure envisagée doit être reportée jusqu'à ce que le nombre de polynucléaires neutrophiles soit supérieur à $1,0 \times 10^9/l$ et celui des plaquettes supérieur à $100 \times 10^9/l$. Le traitement ne doit pas être reporté plus de deux semaines. Au-delà de deux semaines, si les taux de polynucléaires neutrophiles et de plaquettes ne sont pas revenus à ces valeurs, la dose devra être réduite, conformément au tableau ci-dessous :

| Polynucléaires neutrophiles et/ou plaquettes [$10^9/l$] | | Dose de phosphate de fludarabine |
|--|----------|----------------------------------|
| 0,5 – 1,0 | 50 – 100 | 30 mg/m ² /j |
| < 0,5 | < 50 | 20 mg/m ² /j |

La dose ne doit pas être réduite si la thrombocytopénie est liée à la maladie.

Si le patient ne répond pas au traitement après deux cures et ne montre pas ou peu de signe de toxicité hématologique, la dose pourra être augmentée avec prudence les cures suivantes.

- Patients atteints d'insuffisance rénale :

Un ajustement de dose est nécessaire chez les patients insuffisants rénaux. Si la clairance de la créatinine est comprise entre 30 et 70 ml/min, la dose doit être diminuée de moitié et un suivi hématologique doit être instauré afin d'évaluer la toxicité (voir la rubrique 4.4).

Le traitement par Fludara 10 mg est contre-indiqué si la clairance de la créatinine 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 10 mg chez l'enfant n'ont pas été établies. L'utilisation de Fludara 10 mg 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 clairance à la créatinine < 30 ml/min.
- Anémie hémolytique décompensée.
- Allaitement.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Myélosuppression :

Des myélosuppressions sévères ont été rapportées, en particulier une anémie, une thrombocytopénie 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 thrombocytopénie.

Plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire portant sur 3 lignées ayant entraîné une pancytopénie 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/jour 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. C'est pourquoi, pour 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 (thrombocytopenie, anémie et/ou granulocytopenie), 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 10 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 (déoxycytosine) 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.

Au cours d'une étude clinique, la prise concomitante d'aliments n'a pas modifié significativement les paramètres pharmacocinétiques après administration orale de Fludara (voir la rubrique 5.2).

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.

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, thrombopénie 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 rashes 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) |

| 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 |
|--|---------------------------------------|---|--|---|
| Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (dont kystes et polypes) | | Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aigüe (principalement associés à un traitement préalable, concomitant ou subséquent par des 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) | |
| 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 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 administrées par voie intraveineuse 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, un nucléotide fluoré hydrosoluble analogue de l'agent antiviral vidarabine, 9-β-D-arabinofuranosyladénine (ara-A), qui est relativement résistant à la désamination par l'adénosine désaminase.

Le phosphate de fludarabine est rapidement déphosphorylé en 2F-ara-A, qui est incorporé dans la cellule puis subit une phosphorylation intracellulaire par la déoxycytidine kinase, en triphosphate actif, le 2F-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 du 2F-ara-ATP demeurent 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 cellulaire, l'inhibition de la synthèse de l'ADN étant le facteur prédominant. De plus, des études *in vitro* ont montré que l'exposition de lymphocytes de LLC au 2F-ara-A déclenchait 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 par rapport au chlorambucil (61,1 % contre 37,6 % et 14,9 % contre 3,4 %, respectivement), ainsi qu'une durée de réponse significativement plus prolongée (19 contre 12,2 mois) chez les patients sous phosphate de fludarabine, de même que le délai de progression (17 contre 13,2 mois). La survie médiane a été de 56,1 mois sous phosphate de fludarabine et de 55,1 mois sous chlorambucil, et une différence non significative a également été notée concernant l'état général des patients. La

proportion de patients pour lesquels des effets toxiques ont été rapportés était comparable dans les deux groupes (89,7 % sous phosphate de fludarabine et 89,9 % sous chlorambucil). Alors que l'incidence des effets hématotoxiques n'était pas significativement différente entre les deux groupes, les patients sous phosphate de fludarabine ont été significativement plus nombreux à connaître des effets toxiques sur les leucocytes ($p = 0,0054$) et les lymphocytes ($p = 0,0240$) que ceux sous chlorambucil. La proportion de patients ayant connu des nausées, des vomissements et des diarrhées a été significativement inférieure chez les patients sous phosphate de fludarabine (respectivement $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ et $p = 0,0489$) que chez les patients sous chlorambucil. De même, les effets hépatotoxiques ont également été rapportés significativement ($p = 0,0487$) moins fréquemment sous phosphate de fludarabine que sous chlorambucil.

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

Dans un essai randomisé comparant Fludara au protocole CAP (cyclophosphamide, adriamycine et prednisone) chez 208 patients atteints de LLC (stade B ou C de Binet), les résultats obtenus dans le sous-groupe des 103 patients déjà traités auparavant ont été les suivants : le taux global de réponse et le taux de réponse complète ont été plus élevés avec Fludara qu'avec le protocole CAP (respectivement 45 % contre 26 % et 13 % contre 6 %) ; la durée de la réponse et la survie globale ont été similaires dans les deux groupes. Pendant la période de traitement stipulée (6 mois), il y a eu 9 décès dans le groupe Fludara contre 4 dans le groupe CAP.

Des analyses *post hoc* portant uniquement sur les données recueillies 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 au stade C de Binet déjà traités auparavant.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La pharmacocinétique de la fludarabine (2F-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 minutes 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 minutes, 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 ($2,2 \pm 1,2$ ml/min/kg) et un volume moyen de distribution (V_{ss}) de 83 ± 55 l/m² ($2,4 \pm 1,6$ 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 de la 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 maximums 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 maximum 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 préclinique

- 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 moelle 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 été généralement 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 micronucleus 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, 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 (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

Noyau des comprimés :

- cellulose microcristalline,
- lactose monohydraté,
- silice colloïdale anhydre,
- croscarmellose sodique,
- stéarate de magnésium.

Pelliculage :

- hypromellose,
- talc,
- dioxyde de titane (E171),
- oxyde de fer jaune (E172),
- oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Zones climatiques III et IV : 2 ans.

Zones climatiques I et II : 3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver dans le conditionnement d'origine

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes thermoformées de 5 comprimés, constituées d'un film de polyamide/aluminium/polypropylène et d'un film d'aluminium. Les plaquettes thermoformées sont conditionnées dans un flacon en polyéthylène doté d'une fermeture de sécurité enfant : bouchon vissé en polypropylène.

Boîte de 15 ou 20 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Fludara ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes.

Les procédures de manipulation et de destruction appropriées doivent être respectées. Elles doivent se conformer aux recommandations en vigueur pour des médicaments cytotoxiques. Toute fraction de produit non utilisé doit être incinérée.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé 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. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

358 532-0 : 15 comprimés sous plaquette thermoformée (Polyamide/Aluminium/Polypropylène)
358 533-7 : 20 comprimés sous plaquette thermoformée (Polyamide/Aluminium/Polypropylène)

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

3 mai 2002

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Janvier 2010

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Prescription initiale hospitalière de 6 mois et renouvellement réservés aux hématologues, oncologues et médecins internistes.

Remboursé Sécurité Sociale.

Agréé collectivités.

Prix : 428,78 € (15 comprimés) et 564,63 € (20 comprimés).

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