

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Fludara 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion
Phosphate de fludarabine

Encadré

Veillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez toute autre question, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Sommaire notice

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion et dans quel cas est-il utilisé?
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion?
3. Comment utiliser FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion?
6. Informations supplémentaires.

1. QU'EST- CE QUE FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique

Fludara est un médicament anti-cancéreux pour injection ou perfusion intraveineuse qui empêche le développement de nouvelles cellules cancéreuses. Toutes les cellules du corps produisent en se divisant de nouvelles cellules leur ressemblant. Fludara est absorbé par les cellules cancéreuses et bloque leur division.

Lorsqu'un cancer des globules blancs (comme la leucémie lymphoïde chronique) survient, le corps produit de nombreux globules blancs (*lymphocytes*) anormaux et les ganglions lymphatiques se mettent à gonfler dans diverses parties du corps. Les globules blancs anormaux ne peuvent pas mener à bien leur rôle normal qui consiste à lutter contre la maladie. Si ces globules blancs anormaux sont trop nombreux, ils finissent par remplacer les cellules sanguines saines, ce qui peut provoquer des infections, une diminution du nombre de globules rouges (*anémie*), des ecchymoses, des saignements anormalement abondants ou même des insuffisances organiques.

Indications thérapeutiques

Dans quels cas Fludara 50 mg est-il utilisé ?

Fludara est utilisé pour le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) à lymphocytes B chez les patients disposant d'une production suffisante de cellules sanguines saines.

Fludara doit être utilisé comme premier traitement contre la leucémie lymphoïde chronique uniquement en cas de maladie à un stade avancé avec présence de symptômes liés à la maladie ou d'éléments indiquant une aggravation de la maladie.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT D'UTILISER FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion ?

Liste des informations nécessaires avant la prise du médicament

Sans objet.

Contre-indications

N'UTILISEZ JAMAIS Fludara 50 mg :

- **si vous êtes allergique** (*hypersensible*) au phosphate de fludarabine ou à l'un des autres composants contenus dans Fludara (*voir la rubrique 6. Informations supplémentaires*) ;
- **si vous avez des problèmes rénaux graves** ;
- **si vous allaitez** ;
- **si le nombre de vos globules rouges est réduit en raison d'un certain type d'anémie** (*anémie hémolytique décompensée*). Votre médecin vous aura prévenu si vous présentez cette affection.

Si vous pensez que l'un de ces cas s'applique à vous, **avertissez votre médecin.**

Précautions d'emploi ; mises en garde spéciales

FAITES ATTENTION AVEC Fludara 50 mg :

- **Si votre moelle osseuse ne fonctionne pas correctement ou si votre système immunitaire est déprimé ou fonctionne mal ou si vous avez des antécédents d'infections graves,**
 - votre médecin pourra décider de ne pas vous administrer ce médicament ou de prendre des mesures préventives.
- **Si vous vous sentez vraiment mal, si vous remarquez des ecchymoses inhabituelles, des saignements anormalement abondants à la suite de blessures ou s'il vous semble que vous contractez beaucoup d'infections.**
 - Si l'un de ces effets vous arrive avant votre traitement, avertissez votre médecin.

- **Si au cours du traitement vos urines sont de couleur rouge à brunâtre, ou si vous avez des éruptions cutanées ou des cloques sur la peau.**

➢ Avertissez immédiatement votre médecin.

Ces symptômes peuvent indiquer une baisse du nombre de globules rouges qui peut être due à la maladie elle-même ou au traitement. Ils peuvent durer jusqu'à un an, que vous ayez bénéficié ou non d'un traitement par Fludara auparavant. Au cours du traitement par Fludara, il est également possible que **votre système immunitaire s'attaque à diverses parties de votre corps ou à vos globules rouges** (phénomène appelé « *trouble auto-immun* »). Le cas échéant, le pronostic vital peut être en jeu. Si ceci vous arrivait, votre médecin interromprait le traitement et vous pourriez recevoir un autre traitement tel qu'une transfusion de sang irradié (voir plus bas) et des corticoïdes.

Vous serez soumis à des analyses de sang régulières pendant le traitement et vous serez sous étroite surveillance pendant toute la durée de votre traitement par Fludara.

- **Si vous remarquez des symptômes inhabituels au niveau de votre système nerveux, comme des troubles visuels,**

➢ avertissez votre médecin.

Concernant l'administration prolongée de Fludara : les effets à long terme du médicament sur le système nerveux central ne sont pas connus. Cependant, des patients ayant subi jusqu'à 26 cures à la dose recommandée ont pu la tolérer.

Des cas de cécité, de coma et des décès ont été rapportés suite à **l'administration d'une dose quatre fois supérieure à la dose recommandée**. Certains de ces symptômes sont apparus à distance, environ 60 jours ou plus après l'arrêt du traitement.

- **Si vous ressentez une douleur au niveau des flancs, si vous remarquez du sang dans vos urines ou une diminution du volume de vos urines,**

➢ avertissez immédiatement votre médecin.

Lorsque **la maladie est très sévère, il est possible que votre organisme ne parvienne pas à éliminer tous les déchets** issus de la destruction des cellules par Fludara. Cette réaction est appelée **syndrome de lyse tumorale** : elle est susceptible **d'entraîner une insuffisance rénale ainsi que des**

problèmes cardiaques et peut se produire dès la première semaine de traitement. Votre médecin a conscience de ce phénomène et pourra vous donner d'autres médicaments pour aider à le prévenir.

- **Si vous devez subir un prélèvement de cellules souches** et que vous êtes sous traitement par Fludara (ou si vous l'avez été),
 - avertissez votre médecin.
- **Si vous devez subir une transfusion sanguine et que vous êtes sous traitement par Fludara (ou si vous l'avez été),**
 - avertissez votre médecin.

Si vous devez subir une transfusion sanguine, votre médecin veillera alors à ce que vous soit transfusé exclusivement du sang traité par *irradiation*. Les transfusions de sang non irradié peuvent provoquer des complications graves voire la mort.
- **Si vous remarquez la moindre modification au niveau de votre peau, que ce soit pendant ou après la prise de ce médicament,**
 - prévenez votre médecin.
- **Si vous avez un cancer de la peau (ou si vous en avez eu un), il se peut qu'il s'aggrave** ou connaisse une nouvelle poussée pendant le traitement par Fludara ou après celui-ci. Il est possible que vous développiez un cancer de la peau pendant ou après votre traitement par Fludara 50 mg.

Les autres points à prendre en compte lors du traitement par Fludara 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion :

- **Les hommes et les femmes en âge de procréer** doivent utiliser un moyen de contraception efficace durant le traitement et pendant les 6 mois qui suivent. On ne peut exclure que ce médicament ait des effets nocifs sur un enfant à naître. Votre médecin évaluera soigneusement le bénéfice de votre traitement par rapport au risque pour l'enfant à naître, et si vous êtes enceinte, il ne vous prescrira Fludara que si cela est clairement nécessaire.
- **Si vous envisagez d'allaiter ou si vous allaitez**, vous ne devez pas commencer ou continuer l'allaitement pendant votre traitement par Fludara.
- **Si vous devez vous faire vacciner, demandez conseil à votre médecin car il convient d'éviter tout vaccin vivant** pendant et après le traitement par Fludara.
- **Si vous avez des problèmes rénaux ou si vous êtes âgé(e) de plus de 70 ans**, vous serez soumis(e) à des analyses de sang et/ou de laboratoire régulières afin de contrôler le fonctionnement de vos reins. Si vos problèmes rénaux sont sévères, vous ne devez pas prendre ce médicament (*voir également la rubrique 2 « N'utilisez jamais Fludara » et la rubrique 3 « Comment utiliser Fludara »*).

Patients âgés et Fludara :

- **Si vous avez plus de 70 ans**, vous serez soumis(e) à des examens réguliers afin de contrôler votre fonction rénale. Reportez-vous également à la rubrique 3, « Comment utiliser Fludara ? ». **Si vous avez plus de 75 ans**, vous ferez l'objet d'une surveillance étroite

Enfants:

- L'innocuité et l'efficacité de Fludara chez l'enfant n'ont pas été établies. Il n'est donc pas recommandé d'utiliser Fludara chez l'enfant.

Interactions avec d'autres médicaments

Prise ou utilisation d'autres médicaments :

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin. Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament.

Il est particulièrement important de signaler à votre médecin la prise des médicaments suivants :

- la **pentostatine (déoxycofomycine)**, également utilisée dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique à cellules B. L'association de ces deux substances peut entraîner de graves complications pulmonaires.
- le **dipyridamole** et autres substances assimilées, qui sont utilisés pour empêcher une coagulation excessive. Ils peuvent diminuer l'efficacité de Fludara.

- la **cytarabine (Ara-C)** prescrite dans le traitement des leucémies lymphoïdes chroniques. L'association de Fludara avec la cytarabine peut augmenter la concentration du principe actif de Fludara dans les cellules leucémiques. Toutefois, aucune modification de la concentration globale de la substance dans le sang ou de son élimination sanguine n'a à ce jour été observée.

Interactions avec les aliments et les boissons

Sans objet.

Interactions avec les produits de phytothérapie ou thérapies alternatives

Sans objet.

Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Fludara ne doit pas être administré chez les patientes enceintes car les études chez l'animal et une expérience très limitée chez l'Homme ont montré de possibles risques de malformations chez l'enfant à naître ainsi que la possibilité de fausse-couche en début de grossesse ou d'accouchement prématuré.

- **Si vous êtes enceinte ou pensez l'être**, informez-en immédiatement votre médecin.
- **Si vous êtes une femme en âge de procréer**, vous devez utiliser un moyen de contraception efficace au cours du traitement et pendant au moins les 6 mois suivants (voir rubrique 2 « Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Fludara 50 mg »).
- **Les hommes traités par Fludara** et qui sont susceptibles de devenir pères doivent utiliser une contraception fiable pendant le traitement par Fludara et pendant au moins les 6 mois suivants.

Votre médecin évaluera soigneusement le bénéfice de votre traitement par rapport au risque possible pour l'enfant à naître, et si vous êtes enceinte, il ne vous prescrira Fludara que si cela est clairement nécessaire.

Allaitement :

Vous ne devez pas commencer ou continuer d'allaiter durant votre traitement par Fludara, car ce médicament peut interférer avec la croissance et le développement de votre bébé.

Sportifs

Sans objet.

Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines

Conduite de véhicules et utilisation de machines :

Certaines personnes traitées par Fludara peuvent se sentir fatiguées ou affaiblies, présenter des troubles de la vue, devenir confuses ou agitées ou avoir des convulsions. Par conséquent, évitez de conduire ou d'utiliser des machines tant que vous n'êtes pas sûr de ne pas présenter ce type d'affection.

Liste des excipients à effet notoire

Sans objet.

3. COMMENT UTILISER FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion?

Instructions pour un bon usage

Sans objet.

Posologie, Mode et/ou voie(s) d'administration, Fréquence d'administration et Durée du traitement

Fludara doit être administré sous la surveillance d'un médecin qualifié ayant de l'expérience dans le domaine des traitements anti-cancéreux.

- pour plus d'informations sur la façon de préparer la solution reconstituée ou diluée, voir la rubrique 6, « Informations supplémentaires / informations destinées aux professionnels de la santé ».

Comment Fludara 50 mg est-il administré ?

Fludara est administré sous la forme d'une solution pour injection ou, plus souvent, en perfusion.

Une perfusion consiste à introduire un médicament directement dans la circulation sanguine par goutte-à-goutte dans la veine. Chaque perfusion dure environ 30 minutes.

Votre médecin prendra soin de ne pas injecter Fludara à côté de la veine (injection paraveineuse). Si toutefois ceci se produisait, notez qu'aucune réaction indésirable locale grave n'a été signalée.

En quelle quantité Fludara 50 mg est-il administré ?

La dose que vous recevrez dépendra de votre surface corporelle. Celle-ci est mesurée en mètres carrés (m²) et est définie par votre médecin d'après votre taille et votre poids.

La dose recommandée est de 25 mg de phosphate de fludarabine/m² de surface corporelle.

Pendant combien de temps Fludara 50 mg est-il administré ?

La dose sera administrée **une fois par jour pendant 5 jours consécutifs**.

Cette cure de 5 jours de traitement sera renouvelée tous les 28 jours jusqu'à ce votre médecin juge que le meilleur effet possible a été atteint (en général au bout de 6 cures).

La durée du traitement dépend de sa réussite et de la façon dont vous supportez Fludara, la répétition de la cure pouvant être différée si les effets secondaires posent problème.

Vous serez soumis à des analyses de sang régulières pendant le traitement. La dose qui vous sera administrée sera soigneusement ajustée en fonction de votre numération sanguine et de votre réponse au traitement.

La posologie pourra être réduite si les effets secondaires posent problème.

Si vous avez des problèmes rénaux ou si vous avez plus de 70 ans, vous serez soumis(e) à des examens réguliers afin de contrôler votre fonction rénale. Si vos reins ne fonctionnent pas correctement, ce médicament vous sera peut-être administré à une dose plus faible. Si vous souffrez d'une grave insuffisance rénale, vous ne pourrez pas recevoir ce médicament du tout (*voir également rubrique 2 « N'utilisez jamais Fludara »*).

En cas de renversement accidentel de la solution de Fludara 50 mg :

Si la solution entre en contact avec votre peau ou les muqueuses de votre nez et de votre bouche, la zone touchée doit être lavée abondamment avec de l'eau et du savon. En cas de contact avec les yeux, les rincer abondamment avec de grandes quantités d'eau du robinet. Évitez toute inhalation du produit.

Symptômes et instructions en cas de surdosage

Si Fludara 50 mg a été administré en trop grande quantité :

S'il est possible que vous ayez reçu une dose excessive, votre médecin interrompra le traitement et traitera les symptômes.

L'utilisation de doses élevées peut également entraîner une grave diminution du nombre de cellules sanguines. Le surdosage peut entraîner une cécité différée, un coma, voire le décès.

Instructions en cas d'omission d'une ou de plusieurs doses

Si une dose de Fludara 50 mg a été oubliée :

Votre médecin définira le calendrier d'administration du médicament. Si vous pensez qu'une dose a peut-être été oubliée, consultez votre médecin dès que possible.

Risque de syndrome de sevrage

Si le traitement par Fludara 50 mg est interrompu :

Vous et votre médecin pourrez décider d'interrompre le traitement par Fludara si les effets secondaires deviennent trop graves.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Description des effets indésirables

Comme tous les médicaments, Fludara est susceptible d'avoir des effets indésirables, bien que tous n'y soient pas sujets. Si vous n'êtes pas sûr(e) de savoir à quoi correspondent les réactions indésirables ci-dessous, demandez à votre médecin de vous les expliquer.

Certains effets indésirables peuvent mettre en jeu le pronostic vital.

Avertissez immédiatement votre médecin :

- **Si vous avez des difficultés à respirer, si vous tousssez ou si vous avez des douleurs dans la poitrine avec ou sans fièvre.** Ces symptômes peuvent révéler des problèmes pulmonaires.
- **Si vous remarquez des ecchymoses inhabituelles, des saignements anormalement abondants à la suite de blessures ou s'il vous semble que vous contractez beaucoup d'infections.** Ceci peut être dû à une chute de votre numération sanguine. Ceci peut également engendrer une augmentation du risque d'infections (graves) dues à des organismes qui, en temps normal, n'entraînent pas de maladie chez les personnes en bonne santé (*infections opportunistes*), y compris la réactivation de virus latents tels que le virus de l'Herpès.
- **Si vous ressentez une douleur au niveau des flancs, si vous remarquez du sang dans vos urines ou une diminution du volume de vos urines.** Ces symptômes peuvent être des manifestations d'un *syndrome de lyse tumorale* (reportez-vous à la rubrique 2 « Faites attention avec Fludara »).
- **Si vous remarquez une réaction de la peau ou des muqueuses accompagnée de rougeurs, inflammation, formation de cloques et érosion.** Ceci peut être le signe d'une réaction allergique sévère (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson).
- **Si vous avez des palpitations (si vous ressentez subitement un emballement du cœur) ou des douleurs dans la poitrine.** Ces symptômes peuvent révéler des problèmes cardiaques.

Ci-dessous sont énumérés les effets indésirables possibles en fonction de la fréquence de ces effets. Les effets indésirables rares (moins de 10 patients sur 10 000) ont été identifiés principalement dans le cadre de la pharmacovigilance postérieurement à la commercialisation.

- **Très fréquent signifie que 1 personnes ou plus sur 10 sont susceptibles de présenter les effets suivants :**
 - Infections (dont certaines graves) ;
 - Infections dues à une dépression du système immunitaire (telles que des *infections opportunistes*) ;
 - Infections des poumons (pneumonie) avec des symptômes possibles tels que difficultés respiratoires et / ou toux avec ou sans fièvre ;
 - Diminution du nombre de plaquettes sanguines (*thrombocytopénie*) avec la possibilité d'ecchymoses et de saignements;
 - Diminution du nombre de globules blancs (neutropénie);
 - Diminution du nombre de globules rouges (anémie) ;
 - Toux ;
 - Vomissements, diarrhées, sensation de malaise (nausées) ;
 - Fièvre ;
 - Fatigue ;
 - Asthénie.
- **Fréquent signifie que 1 à 10 sujets sur 100 peuvent présenter les effets suivants :**
 - Autres cancers du sang (syndrome myélodysplasique, leucémie myéloïde aigüe). La plupart des patients présentant ces maladies ont été précédemment traités ou sont traités de façon concomitante ou ont été ultérieurement traités par d'autres anticancéreux (agents alkylants, inhibiteurs de la topoisomérase) ou par des radiations ;

- Dysfonctionnement de la moelle osseuse (myélosuppression) ;
 - Perte sévère de l'appétit entraînant une perte de poids (anorexie) ;
 - Engourdissement ou faiblesse des membres (neuropathie périphérique) ;
 - Troubles de la vision ;
 - Inflammation de l'intérieur de la bouche (stomatite) ;
 - Rash cutané ;
 - Gonflement dû à une rétention excessive des liquides (œdème) ;
 - Inflammation des muqueuses du système digestif, de la bouche à l'anus (mucite) ;
 - Frissons ;
 - Sensation générale de malaise.
- **Peu fréquent signifie que 1 à 10 sujets sur 1 000 peuvent présenter les effets suivants :**
 - Troubles auto-immuns (voir rubrique 2 « Faites attention avec Fludara ») ;
 - Syndrome de lyse tumorale (voir rubrique 2 « Faites attention avec Fludara ») ;
 - Confusion ;
 - Toxicité pulmonaire, cicatrisation des tissus interstitiels des poumons (fibrose pulmonaire), inflammation pulmonaire (pneumopathie), essoufflements (dyspnées) ;
 - Saignements au niveau de l'estomac et des intestins ;
 - Taux anormaux d'enzymes hépatiques ou pancréatiques ;
 - **Rare signifie que moins de 10 sujets sur 10 000 peuvent présenter les effets suivants :**
 - Troubles du système lymphatique dus à une infection virale (affection lymphoproliférative liée à l'EBV) ;
 - Coma ;
 - Crises convulsives ;
 - Agitation ;
 - Cécité ;
 - Inflammation ou détérioration du nerf optique (névrite optique ; neuropathie optique) ;
 - Insuffisance cardiaque ;
 - Irrégularité du rythme cardiaque (arythmie) ;
 - Cancer de la peau ;
 - Réaction de la peau et/ou des muqueuses avec rougeur, inflammation, formation de cloques et érosion (syndrome de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson) ;
 - Inflammation de la vessie pouvant provoquer une douleur au moment d'uriner et la présence de sang dans les urines (cystite hémorragique).

Si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, **ou si certains effets indésirables deviennent graves**, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER FLUDARA 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion ?

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

Date de péremption

Ne pas utiliser après la date de péremption figurant sur le flacon.
La date d'expiration fait référence au dernier jour du mois.

Conditions de conservation

Conservation de Fludara 50 mg dans l'emballage d'origine :
Pas de précautions particulières de conservation.

Si nécessaire, mises en garde contre certains signes visibles de détérioration

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Liste complète des substances actives et des excipients

Que contient Fludara 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion ?

La **substance active** est le phosphate de fludarabine.

Les **autres composants** sont le mannitol et l'hydroxyde de sodium.

La poudre de Fludara est fournie dans des flacons en verre de 10 ml. Chaque flacon contient 50 mg de phosphate de fludarabine. Un millilitre de solution reconstituée contient 25 mg de phosphate de fludarabine.

Forme pharmaceutique et contenu

Qu'est-ce que Fludara 50 mg, poudre pour solution injectable ou perfusion et contenu de l'emballage extérieur ?

Fludara est une poudre stérile pour solution injectable ou perfusion de couleur blanche à blanc cassé. La poudre doit être reconstituée à l'aide d'eau pour préparation injectable, puis diluée. La solution reconstituée est claire et incolore.

Fludara est fourni par boîte de 5 flacons.

Nom et adresse du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et du titulaire de l'autorisation de fabrication responsable de la libération des lots, si différent

Titulaire :

GENZYME Europe B.V.

Gooimeer 10
1411 DD Naarden
PAYS-BAS

Exploitant :

GENZYME S.A.S

33-35 boulevard de la Paix
78105 Saint-Germain-en-Laye
FRANCE

Fabricant :

BAYER SCHERING PHARMA AG

Müllerstrasse 170-178
13353 BERLIN - WEDDING
ALLEMAGNE

Noms du médicament dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen

Conformément à la réglementation en vigueur.

Date d'approbation de la notice

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est le 19 février 2010.

AMM sous circonstances exceptionnelles

Sans objet

Informations Internet

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site Internet de l'Afssaps (France).

Informations réservées aux professionnels de santé

Sans objet

Autres

Sans objet