

☐ Phosphate de **Fludarabine**
injectable, USP

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR
LE PRODUIT**

Tableau 1 : Sommaire des renseignements sur le produit		
Voie d'administration	Forme posologique/ Teneur	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
intra-veineuse	Liquide stérile injectable, 25 mg/mL	<i>Pour obtenir une liste complète, consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP, est indiqué :

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

Gériatrie (> 75 ans)

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

Pédiatrie

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

CONTRE-INDICATIONS

- Les patients qui sont hypersensibles à ce médicament, à l'un ou l'autre des ingrédients de la préparation ou à un élément de son contenant. Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT** de la monographie de produit.
- Insuffisants rénaux dont la clairance de la créatinine est < 30 mL/min.
- Anémie hémolytique décompensée.
- Au cours d'un essai clinique sur l'administration concomitante du phosphate de fludarabine et de

pentostatine (déoxycoryformycine) pour le traitement de la LLC réfractaire, l'incidence élevée de la toxicité pulmonaire mortelle a été inacceptable. Le phosphate de fludarabine est donc contre-indiqué en association à la pentostatine.

MISE EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

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

Le phosphate de fludarabine a été associé à :

- Une dépression médullaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique**);
- Des effets irréversibles sur le système nerveux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux**);
- Une anémie hémolytique auto-immune (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système hématologique**).

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

Généralités

Le phosphate de fludarabine est un antinéoplasique puissant qui peut avoir des effets secondaires toxiques potentiellement graves. Les patients traités doivent être suivis de près pour que les signes de toxicité hématologique et non hématologique puissent être décelés. On recommande de faire périodiquement une numération globulaire du sang périphérique pour déceler une neutropénie, une thrombocytopenie, une anémie et une leucopénie.

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

Cancérogenèse et mutagenèse

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

Système endocrinien et métabolisme

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

Appareil digestif

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

Système hématologique

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

prophylactique chez les patients exposés aux infections opportunistes (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

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

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

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

Foie/voies biliaires/pancréas

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

Système immunitaire

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

Système nerveux

Au cours d'études de détermination posologique menées auprès de patients atteints de leucémie aiguë, l'administration de fortes doses de phosphate de fludarabine a produit un syndrome d'apparition tardive caractérisé par la cécité, le coma et la mort. Les symptômes sont survenus de 21 à 60 jours après l'administration du médicament (toutefois, dans le cadre de la pharmacovigilance, des cas de neurotoxicité ont été observés plus tôt et plus tard qu'au cours des essais cliniques). Une démyélinisation a été observée, surtout dans le cortex occipital. La majorité des cas ont été

observés chez des patients ayant reçu par voie intraveineuse des doses environ quatre fois plus élevées (96 mg/m²/jour pendant 5 à 7 jours) que la dose recommandée. Une grave neurotoxicité est apparue chez 13 patients sur 36 (36,1 %) qui avaient reçu de fortes doses de phosphate de fludarabine (≥ 96 mg/m²/jour pendant 5 à 7 jours par traitement), mais une toxicité n'a été observée que chez un patient sur 443 (0,2 %) qui avaient reçu de faibles doses du médicament (≤ 40 mg/m²/jour pendant 5 jours par traitement). Chez les patients qui avaient reçu des doses correspondant plus ou moins à la dose recommandée pour le traitement de la LLC et du LNH, les graves effets toxiques sur le système nerveux central ont été rares (coma, convulsions et agitation) ou peu courants (confusion).

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

Appareil rénal

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

Fonction sexuelle/reproduction

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

Peau

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

Populations particulières

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

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

les femmes en âge de procréation des risques pour le fœtus.

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

Femmes qui allaitent : Il ne faut pas commencer à allaiter pendant le traitement par phosphate de fludarabine. Les femmes qui allaitent doivent cesser de le faire. Il existe des preuves d'après les données précliniques recueillies suivant l'administration intraveineuse du produit à des rates que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passent effectivement du sang au lait maternel.

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

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

Surveillance et épreuves de laboratoire

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

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

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

Interactions médicament-médicament

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

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Incompatibilités :

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

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

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

La durée du traitement dépend de la réussite du traitement et de la tolérabilité du médicament. Le traitement intraveineux par phosphate de fludarabine injectable doit être administré jusqu'à ce que la réponse soit maximale (rémission complète ou partielle, en général après 6 cycles), puis être abandonné.

Administration

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

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

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

SURDOSAGE

Des doses de phosphate de fludarabine supérieure à la dose recommandée ont été associées à des effets toxiques irréversibles tardifs sur le système nerveux caractérisés par la cécité, le coma et la mort. Les fortes doses sont aussi associées à une dépression médullaire se manifestant par une thrombocytopénie et une

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

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

Pharmacocinétique

Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine : Les concentrations maximales de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques de patients atteints de LLC ont été atteintes dans un délai médian de quatre heures et ont beaucoup varié, la concentration maximale médiane ayant été d'environ 20 μ M. Les concentrations de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques ont toujours été beaucoup supérieures aux concentrations plasmatiques maximales de 2F-ara-A, ce qui témoigne d'une accumulation dans les cellules cibles. L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques a montré qu'il y avait une relation linéaire entre l'exposition extracellulaire à la 2F-ara-A (produit de la concentration de 2F-ara-A et de la durée de l'incubation) et l'augmentation de la concentration intracellulaire de 2F-ara-A. Au cours de deux études indépendantes, la demi-vie d'élimination médiane du 2F-ara-ATP des cellules cibles a été de 15 et 23 heures.

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

Pharmacocinétique plasmatique et urinaire de la fludarabine (2F-ara-A) : Les études de phase I menées chez l'humain ont démontré que la conversion du phosphate de fludarabine en son métabolite actif, la 2F-ara-A, se fait rapidement, soit dans les quelques minutes qui suivent la perfusion intraveineuse. Par conséquent, les études de pharmacologie clinique ont mis l'accent sur la pharmacocinétique de la 2F-ara-A. Chez des patients cancéreux qui avaient reçu une dose unique de 25 mg de 2F-ara-AMP/m² administrée par perfusion intraveineuse de 30 minutes, une concentration plasmatique maximale moyenne de 2F-ara-A de 3,5 à 3,7 μ mol/L était atteinte à la fin de la perfusion. Selon les concentrations correspondantes

de 2F-ara-A après la cinquième dose, il y avait une accumulation modérée, les concentrations maximales moyennes étant de 4,4 à 4,8 μ mol/L à la fin de la perfusion. Au cours d'un cycle de traitement de cinq jours, la concentration plasmatique minimale de 2F-ara-A a presque doublé. Il n'y a pas d'accumulation de la 2F-ara-A au cours de plusieurs cycles de traitement. Après l'atteinte de la concentration maximale, l'élimination de la 2F-ara-A s'est faite en trois phases : une demi-vie initiale d'environ cinq minutes, une demi-vie intermédiaire d'une à deux heures et une demi-vie terminale d'environ 20 heures.

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

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

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

Populations et affections particulières

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

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP, ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes. Une technique appropriée de manipulation et d'élimination est de rigueur, et celle-ci doit tenir compte des lignes directrices sur les médicaments cytotoxiques. Tout produit répandu accidentellement et tout déchet doivent être éliminés par incinération.

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Phosphate de fludarabine injectable, USP

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

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

pH : 6,0 - 7,1

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

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

PARTENAIRES PHARMACEUTIQUES DU CANADA INC.

Richmond Hill, ON L4B 3P6

☎ 1-877-821-7724

Tableau 2 : Effets indésirables du phosphate de fludarabine au cours des essais cliniques (selon la classe de système d'organes de MedDRA)				
Classe de système d'organes de MedDRA	Très fréquents ≥ 1/10	Fréquents ≥ 1/100 à < 1/10	Peu fréquents ≥ 1/1000 à < 1/100	Rares ≥ 1/10 000 à < 1/1000
Infections et infestations	Infections/infections opportunistes (comme la réactivation d'un virus latent, p. ex. du zona, d'Epstein-Barr et de la leucoencéphalopathie multifocale progressive), pneumonie			Trouble lymphoprolifératif (associé au virus d'Epstein-Barr)
Néoplasmes bénins, malins et non précisés (dont kystes et polypes)		Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë (surtout associés à un traitement antérieur, concomitant ou subséquent par un alkylant ou un inhibiteur de la topoisomérase, ou à une irradiation antérieure, concomitante ou subséquente)		
Troubles du sang et du système lymphatique	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie	Myélosuppression		
Troubles du système immunitaire			Troubles auto-immuns (dont anémie hémolytique auto-immune, purpura thrombocytopénique, pemphigus, syndrome d'Evans et hémophilie acquise)	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie	Syndrome de lyse tumorale (dont insuffisance rénale, hyperkaliémie, acidose métabolique, hématurie, cristaux uratiques dans l'urine, hyperuricémie, hyperphosphatémie, hypocalcémie)	
Troubles du système nerveux		Neuropathie périphérique	Confusion	Agitation, convulsions, coma
Troubles oculaires		Troubles de la vue		Névrite optique, neuropathie optique, cécité
Troubles cardiaques				Insuffisance cardiaque, arythmie
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Toux		Toxicité pulmonaire (dont dyspnée, fibrose pulmonaire et pneumopathie inflammatoire)	
Troubles gastro-intestinaux	Nausées, vomissements, diarrhée	Stomatite	Hémorragie digestive, anomalie des enzymes pancréatiques	
Troubles hépatobiliaires			Anomalie des enzymes hépatiques	
Troubles des tissus cutanés et sous-cutanés		Éruptions cutanées		Cancer de la peau, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell
Troubles rénaux et urinaires				Cystite hémorragique
Manifestations générales et au point d'injection	Fièvre, fatigue, faiblesse	Frissons, malaise, œdème, mucosite		