

— **FLUDARABINE TEVA 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable/pour perfusion** : Mise à disposition à titre exceptionnel et transitoire de flacons initialement destinés au marché Canadien, flacon de 2 ml
CIP 34009 381 999 9 4 – UCD 34008 930 780 0 6

Information à l'attention des pharmaciens hospitaliers, hématologues, oncologues, médecins compétents en cancérologie ou en maladies du sang et aux cadres de santé des services correspondants.

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de fortes tensions d'approvisionnement en fludarabine sur le marché français et afin d'assurer la continuité de traitement des patients, en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), Teva Santé met à votre disposition, à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité **Phosphate de Fludarabine pour injection**, initialement destinée au marché Canadien.

Nous attirons votre attention sur le fait qu'il convient lors de l'utilisation de respecter les posologies établies dans les protocoles thérapeutiques habituels et les schémas d'administration validés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) en France.

Tous les documents concernant la qualité du produit importé et la comparaison des principales différences entre le produit commercialisé en France et celui commercialisé au Canada ont été soumis à l'ANSM. Sur la base de l'ensemble de ces données, l'ANSM a autorisé l'importation.

Vous trouverez ci-dessous un tableau comparatif des principales caractéristiques des deux spécialités :

FLUDARABINE TEVA 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable/pour perfusion	Phosphate de Fludarabine pour injection
Voie IV	
<p>Fludarabine Teva 25 mg/ml Phosphate de fludarabine</p> <p>Solution à diluer pour injectable/pour perfusion</p> <p>50/2 mg/ml</p> <p>RESPECTER LES DOSES PRESCRITES Liste I - UNIQUEMENT SUR ORDONNANCE</p> <p>LOT: EXP:</p>	<p>Phosphate de Fludarabine pour injection</p> <p>50 mg / 2 mL</p> <p>Antineoplasique / Antineoplastic</p> <p>2 mL DIN 02283859 Sterile / Stérile</p> <p>50 mg / 2 mL</p> <p>25 mg / mL Fludarabine Phosphate Antineoplastic / Antineoplasique</p> <p>Must be further diluted. Discard unused portion. See insert for directions of use. Store under refrigeration 2°C - 8°C. Do not freeze. Doit être dilué d'avantage. Jeter toute portion inutilisée. Voir le complément de conditionnement. Ne pas congeler.</p> <p>Keep free from text</p> <p>LOT: EXP:</p>



FLUDARABINE TEVA 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable/pour perfusion	Phosphate de Fludarabine pour injection
Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium, eau pour préparations injectables.	Excipients : mannitol, hydroxyde de sodium
Conservation avant dilution : A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Ne pas congeler.	
Conservation après dilution : Après dilution dans des solutions de chlorure de sodium isotoniques à 0,9% ou des solutions glucosées isotoniques à 5%: la stabilité physicochimique a été démontrée pendant 5 jours au réfrigérateur (2°C-8°C) heures ou à température/lumière ambiante. D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.	Conservation après dilution : Étant donné que le PHOSPHATE DE FLUDARABINE POUR INJECTION ne contient aucun agent antimicrobien, on doit prendre les précautions nécessaires pour s'assurer que la solution préparée demeure stérile. Comme pour tout médicament à administrer par voie parentérale, on doit examiner le produit reconstitué avant de l'administrer, afin de s'assurer qu'il est exempt de particules et qu'il n'a pas changé de couleur. Les solutions présentant un aspect trouble, des particules, un précipité, un changement de couleur ou une fuite ne doivent pas être utilisées. On doit jeter tout reste de solution.

L'utilisation du produit importé n'est autorisée que dans le cadre des indications validées par l'ANSM :

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

- Le traitement de première ligne par la fludarabine doit uniquement être initié chez les patients adultes 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.

Cette spécialité est prise en charge à titre exceptionnel par l'assurance maladie.

Le RCP de la spécialité française **FLUDARABINE TEVA 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable/pour perfusion** est livré avec la spécialité importée. La notice et le RCP de **FLUDARABINE TEVA 25 mg/ml, solution à diluer pour injectable/pour perfusion** sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

Teva Santé est en charge de l'exploitation du médicament importé, en ce qui concerne notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations éventuelles.

Pour toute demande d'information complémentaire, déclaration de cas de pharmacovigilance ou réclamation qualité, vous pouvez contacter nous contacter au numéro gratuit suivant :

0 800 513 411 Service & appel gratuits

Pour toute commande de produit, vous pouvez contacter notre service clients au :

0 800 070 070 Service & appel gratuits

Nous vous prions de nous excuser pour la gêne engendrée par cette situation et vous assurons faire tout ce qui est possible pour réduire le délai de remise à disposition de nos médicaments.

Nous vous prions d'agréer Madame, Monsieur, nos sincères salutations.

Frédéric CHENEAU
Pharmacien Responsable

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 04/06/2021

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FLUDARABINE TEVA 25 mg/mL, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Phosphate de fludarabine 25 mg

Pour 1 mL de solution à diluer.

Chaque flacon de 2 mL contient 50 mg de phosphate de fludarabine.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion.

FLUDARABINE TEVA est une solution limpide, incolore ou légèrement jaune-brunâtre, pratiquement exempte de particules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

Le traitement de première ligne par la fludarabine doit uniquement être initié chez les patients adultes 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

Posologie

La dose recommandée est de 25 mg de phosphate de fludarabine/m² de surface corporelle, une fois par jour pendant 5 jours consécutifs tous les 28 jours, administrée par voie intraveineuse. La dose nécessaire (calculée sur la base de la surface corporelle du patient) est prélevée à la seringue. Pour une injection intraveineuse en bolus, cette dose est ensuite diluée dans 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. Pour une perfusion intraveineuse d'environ 30 minutes, la dose requise peut être diluée dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % (voir également rubrique 6.6).

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

Chez les patients atteints de LLC, la fludarabine doit être administrée jusqu'à l'obtention d'une réponse maximale (rémission complète ou partielle, en général 6 cycles), le traitement sera ensuite interrompu.

Populations particulières

Insuffisance rénale

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

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

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation de la fludarabine chez les patients présentant une insuffisance hépatique. La fludarabine doit être utilisée avec prudence dans ce groupe de patients (voir également rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de la fludarabine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. L'utilisation de la fludarabine n'est donc pas recommandée chez les enfants.

Sujets âgés

Les données cliniques étant limitées chez les personnes âgées (> 75 ans), l'administration de fludarabine doit être effectuée avec prudence chez ces patients (voir également rubrique 4.4).

Chez les patients âgés de plus de 65 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée (voir « Insuffisance rénale » et rubrique 4.4).

Mode d'administration

La fludarabine doit être administrée sous la surveillance d'un spécialiste expérimenté dans l'utilisation des agents antinéoplasiques.

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

Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance rénale avec une clairance de la créatinine < 30 mL/min.
- Anémie hémolytique décompensée.
- Allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Myélosuppression

Des myélosuppressions sévères ont été rapportées, en particulier une anémie, une thrombopénie et une neutropénie, chez les patients traités par la fludarabine. Au cours d'une étude de phase I, en administration intraveineuse, chez des patients adultes atteints de tumeurs solides, le délai médian pour atteindre le nadir a été 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 présenté des perturbations hématochimiques à l'inclusion soit en raison de leur maladie soit en raison d'un traitement myélosuppresseur antérieur.

Une myélosuppression cumulative peut être observée. 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 toxiques potentiellement importants. Les signes de toxicité hématologique ou non hématologique doivent être étroitement surveillés chez les patients en cours de traitement. Une surveillance régulière de la numération de la formule sanguine est recommandée pour détecter la survenue éventuelle d'une anémie, d'une neutropénie ou d'une thrombopénie. Plusieurs cas d'hypoplasie ou d'aplasie médullaire trilineaire ayant entraîné une pancytopenie, et parfois le décès, ont été rapportés chez des patients adultes. Pour les cas signalés, la durée des cytopénies cliniquement significatives a varié entre environ 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 patients 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 parfois fatals ou mettant en jeu le pronostic vital (voir rubrique 4.8), ont été rapportés pendant ou après le traitement par la fludarabine. La majorité des patients ayant présenté une anémie hémolytique a développé à nouveau un processus hémolytique lors de la ré-administration de la fludarabine. Les patients traités par la fludarabine doivent être étroitement surveillés quant à la survenue de signes d'hémolyse.

En cas d'hémolyse, l'interruption du traitement par la fludarabine est recommandée. Les transfusions sanguines (sang irradié, voir ci-dessous) et les 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 fludarabine ne sont pas connus. Cependant, des patients ont toléré la dose recommandée dans certaines études pendant des périodes de traitement relativement longues (jusqu'à 26 cures de traitement).

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, la fludarabine par voie intraveineuse a été associée à des effets neurologiques sévères 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 avec des doses approximativement quatre fois plus élevées (96 mg/m²/jour pendant 5 à 7 jours) que la dose recommandée. Chez des patients atteints de LLC traités aux doses recommandées, une toxicité sévère sur le système nerveux central a été décrite, rarement (coma, convulsions et agitation) ou de façon peu fréquente (confusion mentale) (voir rubrique 4.8).

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.

L'administration de fludarabine peut être associée à une leucoencéphalopathie (LE), à une leucoencéphalopathie toxique aiguë (ATL) ou à un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS). Cela peut se produire :

- à la dose recommandée
 - quand la fludarabine est administrée en association ou après des traitements connus pour être associés à des LE, ATL ou RPLS,
 - ou quand la fludarabine est administrée chez des patients présentant d'autres facteurs de risques tels qu'une irradiation de la tête ou du corps entier, une greffe de cellules souches hématopoïétiques, une maladie du greffon contre l'hôte, une insuffisance rénale ou une encéphalopathie hépatique.
 - à des doses supérieures à la dose recommandée
- Les symptômes de LE, ATL ou RPLS peuvent inclure des céphalées, des nausées et vomissements, des convulsions, des troubles visuels tels que la perte de vision, une altération de la conscience et des déficits neurologiques focaux. D'autres effets peuvent inclure névrite optique, papillite, confusion, somnolence, agitation, paraparésie/quadruparésie, spasticité musculaire et incontinence.

Les LE/ATL/RPLS peuvent être irréversibles, engager le pronostic vital ou être fatals.

Dès qu'une LE, une ATL ou un RPLS est suspecté, le traitement par la fludarabine doit être interrompu. Les patients doivent être surveillés et un examen d'imagerie cérébrale doit être réalisé, de préférence une IRM. Si le diagnostic est confirmé, le traitement par la fludarabine doit être interrompu de manière définitive.

Syndrome de lyse tumorale

Un syndrome de lyse tumorale a été rapporté chez des patients atteints de LLC qui présentaient une importante masse tumorale. La fludarabine pouvant induire une réponse précoce dès la première semaine de traitement, des précautions doivent être prises chez les patients présentant un risque de développer cette complication et une hospitalisation peut être recommandée pour ces patients durant la première cure de traitement.

Réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte

Une réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte (réaction des lymphocytes immunocompétents transfusés contre l'hôte) a été observée après transfusion de sang non irradié chez des patients traités par la fludarabine. Il a été rapporté de façon très fréquente que l'évolution de ce phénomène avait été fatale. C'est pourquoi, afin de minimiser le risque de réaction post-transfusionnelle du greffon contre l'hôte, les patients traités ou ayant été traités par la fludarabine 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 un traitement par la fludarabine.

Etat de santé altéré

Chez les patients présentant un état de santé altéré, la fludarabine doit être administrée avec prudence et après avoir pris en compte le rapport bénéfice/risque. Ceci s'applique particulièrement aux patients présentant une insuffisance médullaire sévère (thrombopénie, 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 (2F-ara-A) et la clairance de la créatinine, ce qui montre l'importance de l'excrétion rénale pour l'élimination du produit. Chez les patients présentant une fonction rénale réduite, 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 présentant une altération de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min). La fludarabine doit être administrée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale. Chez les patients présentant une altération de la fonction 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 rubrique 4.2). Le traitement par la fludarabine est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir rubrique 4.3).

Insuffisance hépatique

Chez les patients présentant une insuffisance hépatique, la fludarabine doit être utilisée avec prudence car elle est susceptible d'entraîner une toxicité hépatique. La fludarabine ne doit être administrée que si les bénéfices apportés sont supérieurs aux risques potentiels. Ces patients doivent être étroitement surveillés afin de déceler toute toxicité excessive et la posologie devra être modifiée ou le traitement interrompu en conséquence (voir également rubrique 4.2).

Personnes âgées

Les données cliniques concernant l'utilisation de la fludarabine étant limitées chez les personnes âgées (> 75 ans), l'administration de la fludarabine doit se faire avec prudence chez ces patients (voir également rubrique 4.2). Pour les patients âgés de 65 ans ou plus, la clairance de la créatinine doit être mesurée avant le début du traitement, voir « Insuffisance rénale » et rubrique 4.2.

Grossesse

La fludarabine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf nécessité absolue (par exemple, situation engageant le pronostic vital, absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres sans compromettre le bénéfice clinique, traitement ne pouvant être évité). Elle peut être néfaste pour le fœtus (voir rubriques 4.6 et 5.3). Les médecins ne pourront envisager l'utilisation de la fludarabine que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Les femmes doivent éviter toute grossesse durant le traitement par la fludarabine.

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

Contraception

Chez les femmes en âge de procréer ou chez les hommes fertiles, des mesures contraceptives efficaces doivent être prises pendant le traitement et au moins 6 mois après l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.6).

Vaccination

Pendant et après le traitement par la fludarabine, une vaccination avec des vaccins vivants doit être évitée.

Options de retraitement après un traitement initial par la fludarabine

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

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Au cours d'un essai clinique utilisant la fludarabine par voie intraveineuse en association avec la pentostatine (déoxycoryformine) dans le traitement de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) réfractaire, on a observé une fréquence élevée inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle. En conséquence, l'association de fludarabine et de pentostatine n'est pas recommandée. L'association du dipyridamole et d'autres inhibiteurs du captage de l'adénosine peut diminuer l'efficacité thérapeutique de la fludarabine. Des études cliniques et des essais *in vitro* ont montré que l'association de la fludarabine avec la cytarabine pouvait augmenter la concentration et l'exposition intracellulaire (pic) à l'Ara-CTP (métabolite actif de la cytarabine) dans les cellules leucémiques. Les concentrations plasmatiques d'Ara-C et le taux d'élimination d'Ara-CTP n'ont pas été modifiés.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Fertilité

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

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

Grossesse

Les données précliniques sur le rat ont démontré un passage de la fludarabine 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 la fludarabine chez la femme enceinte au cours du premier trimestre sont très limitées.

La fludarabine ne doit pas être utilisée pendant la grossesse sauf nécessité absolue (par exemple, situation engageant le pronostic vital, absence d'alternatives thérapeutiques plus sûres sans compromettre le bénéfice clinique, traitement ne pouvant être évité). La fludarabine peut être néfaste pour le fœtus. Les médecins ne pourront envisager l'utilisation de la fludarabine que si les bénéfices attendus justifient les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

On ne sait pas si ce médicament ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Cependant, les études précliniques ont montré que le phosphate de fludarabine et/ou ses métabolites passaient du sang au lait maternel. En raison de possibles effets indésirables graves de la fludarabine chez les nourrissons allaités, la fludarabine est contre-indiquée chez les mères allaitantes (voir rubrique 4.3).

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

La fludarabine peut diminuer l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, dans la mesure où une fatigue, une faiblesse, des troubles visuels, une confusion, une agitation et des convulsions ont été observés.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

D'après l'expérience acquise avec l'utilisation de la fludarabine, 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 la diarrhée. Les autres événements indésirables fréquemment rapportés sont notamment les frissons, l'œdème, le malaise, la neuropathie périphérique, les troubles visuels, l'anorexie, la mucite, la stomatite et le rash cutané. Des infections opportunistes graves sont survenues chez des patients traités par la fludarabine. Des décès résultant d'événements indésirables graves ont été rapportés.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables par classe de systèmes d'organes MedDRA (SOC MedDRA). Les fréquences sont établies à partir de données d'essais cliniques indépendamment d'une relation causale avec la fludarabine. Les effets indésirables rares ont été principalement identifiés au cours de l'expérience post-commercialisation.

Le tableau ci-après utilise le terme MedDRA le plus approprié pour décrire un événement indésirable donné. Les synonymes et les états associés ne sont pas répertoriés, mais doivent être également pris en compte. La représentation des termes relatifs aux événements indésirables est basée sur la version 12.0 de MedDRA.

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent ≥ 1/10	Fréquent ≥ 1/100, < 1/10	Peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100	Rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000	Fréquence indéterminée ne peut être estimée sur la base des données disponibles
Infections et infestations	Infections/infections opportunistes (comme la réactivation d'une infection virale latente, par exemple leucoencéphalopathie progressive multifocale, virus de l'herpès, virus d'Epstein-Barr), pneumonie			Affection lymphoproliférative (liée à l'EBV)	
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)		Syndrome myélodysplasique et leucémie myéloïde aiguë, (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, thrombopénie	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		Neuropathie périphérique	Confusion	Coma, convulsions, agitation	Hémorragie cérébrale, leucoencéphalopathie (voir rubrique 4.4), leucoencéphalopathie toxique aiguë (voir rubrique 4.4), syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS) (voir rubrique 4.4)
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)		Hémorragie pulmonaire
Affections gastro-intestinales	Vomissements, diarrhée, nausées	Stomatite	Hémorragie gastro-intestinale, 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, nécrolyse épidermique toxique (syndrome de Lyell), syndrome de Stevens-Johnson	
Affections du rein et des voies urinaires					Cystite hémorragique
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, fatigue, faiblesse	Cedème, mucite, frissons, malaise			

4.9. Surdosage

De fortes doses de fludarabine ont été associées à des leucoencéphalopathies, à des leucoencéphalopathies toxiques aiguës ou à des syndromes de leucoencéphalopathie postérieure réversible (RPLS). Les symptômes peuvent inclure des céphalées, des nausées et vomissements, des convulsions, des troubles visuels tels que la perte de vision, une altération de la conscience et des déficits neurologiques focaux. D'autres effets peuvent inclure une névrite optique, une papillite, une confusion, une somnolence, une agitation, une paraparésie/quadruparésie, une spasticité musculaire, une incontinence, 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 des thrombopénies sévères et à des neutropénies dues à une myélosuppression. Il n'existe pas d'antidote connu du surdosage par la fludarabine. La prise en charge se limite à l'arrêt du traitement et à la mise en œuvre d'un traitement de soutien.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : antinéoplasiques, analogues de la purine, code ATC : L01BB05.

Mécanisme d'action

FLUDARABINE TEVA 25 mg/mL, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion contient du phosphate de fludarabine, un nucléotide hydrosoluble fluoré 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 désoxycytidine kinase en triphosphate actif, le 2F-ara-ATP. Il a été démontré 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 soient encore obscurs, il est établi que ses effets sur l'ADN, l'ARN et la synthèse des protéines contribuent tous à l'inhibition de la prolifération 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 déclenche une fragmentation importante de l'ADN et une mort cellulaire caractéristique de l'apoptose.

Efficacité et sécurité clinique

Un essai de phase III comparant la fludarabine au chlorambucil (40 mg/m² toutes les 4 semaines) a été conduit chez respectivement 195 et 199 patients atteints de leucémie lymphoïde chronique à cellules B, non antérieurement traités. Les résultats de cette étude ont été les suivants : des taux de réponse globale et de réponse complète significativement plus élevés avec la fludarabine en première ligne comparativement au chlorambucil (respectivement 61,1 % contre 37,6 % et 14,9 % contre 3,4 %) ; une durée de réponse (19 contre 12,2 mois) et un délai avant progression (17 contre 13,2 mois) significativement plus longs pour les patients du groupe de la fludarabine. La survie médiane des deux groupes de patients a été de 56,1 mois pour la fludarabine et de 55,1 mois pour le chlorambucil. Une différence non significative a également été observée avec le statut de performance. La proportion des patients pour lesquels des effets toxiques ont été rapportés a été comparable entre le bras fludarabine (89,7 %) et le bras chlorambucil (89,9 %). Alors que l'incidence globale des toxicités hématologiques n'a pas été significativement différente entre les deux groupes de traitement, des effets toxiques sur les leucocytes ($p = 0,0054$) et les lymphocytes ($p = 0,0240$) ont été rapportés dans une proportion significativement plus importante de patients traités par la fludarabine par rapport au chlorambucil. La proportion de patients ayant souffert de nausées, de vomissements et de diarrhée a été significativement plus faible dans le bras fludarabine (respectivement $p < 0,0001$, $p < 0,0001$ et $p = 0,0489$) par rapport au bras chlorambucil. De même, des effets hépatotoxiques ont été rapportés dans une proportion significativement moindre dans le groupe fludarabine ($p = 0,0487$).

Les patients qui répondent initialement à la fludarabine ont une chance de répondre à nouveau à une monothérapie par la fludarabine. Un essai randomisé comparant la fludarabine à l'association cyclophosphamide, adriamycine (doxorubicine) et prednisolone (CAP) chez 208 patients atteints de LLC stade B ou C de Binet a montré les résultats suivants dans un sous-groupe de 103 patients antérieurement traités : le taux de réponse globale et le taux de réponse complète ont été plus élevés avec la fludarabine comparativement à l'association CAP (respectivement 45 % contre 26 % et 13 % contre 6 %) ; la durée de la réponse et la survie globale ont été similaires avec la fludarabine et l'association CAP. Au cours de la période de traitement stipulée de 6 mois, le nombre de décès a été de 9 avec la fludarabine et de 4 avec l'association CAP. Les analyses post-hoc utilisant uniquement les données jusqu'à 6 mois après le début du traitement ont montré une différence entre les courbes de survie de la fludarabine et de l'association CAP en faveur de l'association CAP dans le sous-groupe des patients pré-traités stade C de Binet.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

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

Les propriétés pharmacocinétiques de la fludarabine (2F-ara-A) ont été étudiées après administration intraveineuse par injection en bolus rapide et perfusion de courte durée ainsi qu'après perfusion continue de phosphate de fludarabine (fludarabine, 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 témoigne d'une cytotoxicité dose-dépendante du phosphate de fludarabine sur l'hématopoïèse.

Distribution et biotransformation

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).

Un autre métabolite, 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 à des 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 concentrations de 2F-ara-A montrent une accumulation modérée avec des taux maximum moyens de 4,4–4,8 μM à la fin de la perfusion. Pendant un traitement de 5 jours, les taux plasmatiques minimum 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 la C_{max}, les concentrations diminuent en trois phases, avec une demi-vie initiale d'environ 5 minutes, une demi-vie intermédiaire de 1 à 2 heures et une demi-vie terminale d'environ 20 heures.

Une comparaison inter-études des propriétés pharmacocinétiques du 2F-ara-A montre une clairance (CL) plasmatique totale moyenne de 79 ± 40 mL/min/m² (2,2 ± 1,2 mL/min/kg) et un volume moyen de distribution (V_{ss}) de 83 ± 55 L/m² (2,4 ± 1,6 L/kg). Les données montrent une grande variabilité interindividuelle. 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 sont indépendants de la dose, indiquant une pharmacocinétique dose-linéaire.

Élimination

L'élimination du 2F-ara-A se fait principalement par voie rénale. 40 à 60 % de la dose IV administrée a été excrétée dans les urines. Des études d'équilibre des masses (« masse balance ») 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, une réduction de la clairance corporelle totale a été démontrée, indiquant la nécessité d'une réduction posologique. Les études *in vitro* n'ont pas mis en évidence une forte liaison aux protéines plasmatiques humaines du 2F-ara-A.

Pharmacocinétique cellulaire du triphosphate de fludarabine

Le 2F-ara-A est transporté activement dans les cellules leucémiques, où il est rephosphorylé en monophosphate puis en di- et tri-phosphate. Le triphosphate 2F-ara-ATP est le principal métabolite intracellulaire et le seul métabolite connu pour avoir une activité cytotoxique.

Les taux maximum de 2F-ara-ATP dans les lymphocytes leucémiques des patients atteints de LLC ont été observés après un délai médian de 4 heures et ont montré une variabilité considérable avec un pic de concentration médian d'environ 20 μM. Les taux de 2F-ara-ATP dans les cellules leucémiques ont toujours été considérablement plus élevés que les taux maximum de 2F-ara-A dans le plasma, indiquant une accumulation au niveau des sites cible. L'incubation *in vitro* de lymphocytes leucémiques montre une relation linéaire entre l'exposition au 2F-ara-A extracellulaire (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 cible 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, des doses uniques de phosphate de fludarabine ont produit des symptômes d'intoxication sévère ou des décès à des doses de l'ordre de deux 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 neurotoxicité sévère avec, dans certains cas, une évolution fatale (voir rubrique 4.9).

Des études de toxicité systémique après administration répétée du phosphate de fludarabine ont montré également les effets attendus sur les tissus de prolifération rapide au-dessus d'une dose seuil. La sévérité des manifestations morphologiques augmente en fonction des doses et de la durée d'exposition ; ces modifications ont généralement été considérées comme réversibles. En principe, l'expérience disponible à partir de l'utilisation de la fludarabine en thérapeutique montre un profil toxicologique comparable chez l'Homme, bien que des effets indésirables supplémentaires tels qu'une neurotoxicité aient été observés chez les patients (voir 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 le processus de différenciation, l'utilisation de la fludarabine en thérapeutique est associée à un risque pertinent d'effets tératogènes chez l'Homme (voir rubrique 4.6).

Potentiel génotoxique, tumorigénicité

Il a été démontré que le phosphate de fludarabine produisait des altérations de l'ADN au cours d'un test d'échange de chromatides sœurs et induisait des aberrations chromosomiques au cours d'un essai cytogénétique *in vitro*. Le phosphate de fludarabine augmente le taux de micronucléi dans le test du micronucléus réalisé *in vivo* chez la souris. Cependant, les tests de mutation génétique 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. Aucune étude animale supplémentaire n'a été menée pour élucider la question de la tumorigénicité, car l'augmentation du risque

d'apparition de tumeurs secondaires liées à l'usage de fludarabine 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 de phosphate de fludarabine. Même après une injection accidentelle mal positionnée, aucune irritation locale pertinente 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 intragastrique, on peut supposer que l'entérite induite par le phosphate de fludarabine est un effet systémique.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Mannitol (E421), hydroxyde de sodium (E524, pour ajustement du pH), eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3. Durée de conservation

Flacon avant ouverture

36 mois.

Après dilution

La stabilité physico-chimique après dilution de la solution préparée pour l'injection ou la perfusion a été démontrée de la façon suivante :

Conservation dans	Solution	Concentration	Stabilité pendant
Poche non PVC	Chlorure de sodium à 0,9 %	0,3–6 mg/mL	5 jours au réfrigérateur (2 °C–8 °C) ou à température/lumière ambiante
	Glucose à 5 %	0,3–6 mg/mL	5 jours au réfrigérateur (2 °C–8 °C) ou à température/lumière ambiante
Flacon en verre	Chlorure de sodium à 0,9 %	0,3–6 mg/mL	5 jours au réfrigérateur (2 °C–8 °C) ou à température/lumière ambiante
	Glucose à 5 %	0,3 mg/mL	5 jours au réfrigérateur (2 °C–8 °C) ou à température/lumière ambiante
		6 mg/mL	5 jours au réfrigérateur (2 °C–8 °C) ou 3 jours à température/lumière ambiante

D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de conservation après dilution et avant utilisation relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne devraient pas dépasser 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C, sauf en cas de dilution réalisée en conditions d'asepsie dûment contrôlées et validées.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I avec un bouchon en caoutchouc bromobutyle, un opercule en aluminium et un bouchon-pression en polypropylène contenant 2 mL de solution.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Dilution

La dose nécessaire (calculée en fonction de la surface corporelle du patient) est prélevée dans une seringue.

Pour une injection intraveineuse en bolus, cette dose est ensuite diluée dans 10 mL de chlorure de sodium à 0,9 %. Alternativement, dans le cas d'une perfusion, la dose nécessaire peut être diluée dans 100 mL de chlorure de sodium à 0,9 % et perfusée pendant environ 30 minutes.

Dans les études cliniques, la fludarabine a été diluée dans 100 mL ou 125 mL de solution de dextrose à 5 % ou de chlorure de sodium à 0,9 %.

Inspection avant utilisation

Seules les solutions limpides et incolores, exemptes de particules, doivent être utilisées. Le produit ne doit pas être utilisé si le récipient est endommagé.

Manipulation et élimination

La fludarabine ne doit pas être manipulée par des femmes enceintes parmi les membres du personnel.

Les procédures de manipulation appropriée doivent être suivies conformément à la réglementation en vigueur pour les médicaments cytotoxiques.

Des précautions doivent être prises lors de la manipulation de la solution de fludarabine. Le port de gants en latex et de lunettes de sécurité est recommandé pour éviter une exposition au produit si le flacon est brisé ou se

renverse accidentellement. Si la solution entre en contact avec la peau ou les muqueuses, la zone doit être soigneusement lavée à l'eau et au savon. En cas de contact avec les yeux, rincer abondamment à l'eau. L'exposition par inhalation doit être évitée.

Le médicament est à usage unique. Tout médicament non utilisé, déversement accidentel ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur pour les agents cytotoxiques.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ TEVA SANTE

100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

• 34009 381 999 9 4 : 2 mL en flacon (verre).

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière. Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou en hématologie ou aux médecins compétents en cancérologie. Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.