

Abbreviated Package Insert.

See Product Monograph for complete product information.

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP

Fludarabine Phosphate Sterile Solution for Injection
25 mg/mL (2 mL per vial)

INDICATIONS AND CLINICAL USE

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP is indicated for:

- Second line treatment in patients with chronic lymphocytic leukemia (CLL) and low-grade non-Hodgkin's lymphoma (Lg-NHL) who have failed other conventional therapies.

Geriatrics (> 75 years of age):

Since there are limited data for the use of fludarabine phosphate in elderly persons (>75 years), caution should be exercised with the administration of FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP in these patients. The total body clearance of the principal plasma metabolite 2F-ara-A shows a correlation with creatinine clearance, indicating the importance of the renal excretion pathway for the elimination of the compound. Patients with reduced kidney function demonstrated an increased total body exposure (area under the curve [AUC] of 2F-ara-A). Limited clinical data are available in patients with impairment of renal function (creatinine clearance below 70 mL/min). Since renal impairment is frequently present in patients over the age of 70 years, creatinine clearance should be measured. If creatinine clearance is between 30 and 70 mL/min, the dose should be reduced by up to 50%, and close hematologic monitoring should be used to assess toxicity. FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP treatment is contraindicated, if creatinine clearance is <30 mL/min. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS** and **DOSAGE AND ADMINISTRATION**).

Pediatrics:

The safety and effectiveness of fludarabine phosphate in children have not been established.

CONTRAINDICATIONS

- Patients who are hypersensitive to this drug or to any ingredient in the formulation or component of the container. For a complete listing, see the Dosage Forms, Composition and Packaging section of the product monograph.
- Renally impaired patients with creatinine clearance <30 mL/min.
- Patients with decompensated hemolytic anemia
- In a clinical investigation using fludarabine phosphate in combination with pentostatin (deoxycoformycin) for the treatment of refractory CLL, there was an unacceptably high incidence of fatal pulmonary toxicity. Therefore, the use of FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP in combination with pentostatin is contraindicated.

DOSAGE AND ADMINISTRATION

Dosing Considerations Incompatibilities

The formulation for intravenous use must not be mixed with other drugs.

Recommended Dose and Dosage Adjustment

The usual starting dose of FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP (fludarabine phosphate) is 25 mg/m² administered intravenously over a period of approximately 30 minutes, daily for five days every 28 days. Dosage may be decreased based on evidence of hematologic or nonhematologic toxicity.

Note that in patients with decreased renal function (creatinine clearance between 30 and 70 mL/min) the dose should be reduced by up to 50%. FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP (fludarabine phosphate) treatment is contraindicated, if creatinine clearance is < 30 mL/min. (See **WARNINGS AND PRECAUTIONS**).

The duration of treatment depends on the treatment success and the tolerability of the drug. FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP should be administered until the achievement of a maximal response (complete or partial remission, usually 6 cycles) and then the drug should be discontinued.

Administration

Studies in animals have shown that even in cases of misplaced injections, no relevant local irritation was observed after paravenous, intraarterial, and intramuscular administration of an aqueous solution containing 7.5 mg fludarabine phosphate/mL.

It is strongly recommended that FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP should only be administered intravenously. No cases have been reported in which paravenously administered fludarabine phosphate led to severe local adverse reactions. However, unintentional paravenous administration should be avoided.

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP is supplied as a colourless to slightly brown yellow, sterile solution for intravenous administration. Each mL of the solution contains 25 mg of fludarabine phosphate, 25 mg of mannitol and 62.5 mg of Disodium Hydrogen Phosphate Dihydrate. The pH range of the final solution is 6.0-7.1.

The product must be further diluted for intravenous infusion administration in PVC bags to a concentration of 1 mg/mL in 5% Dextrose Injection USP, or in 0.9% Sodium Chloride Injection USP.

Use within 24 hours when kept at room temperature and 72 hours when refrigerated.

OVERDOSAGE

For management of a suspected drug overdose, contact your regional Poison Control Centre.

Higher than recommended doses of fludarabine phosphate have been associated with leukoencephalopathy, acute toxic leukoencephalopathy, or posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES)/ reversible posterior leukoencephalopathy syndrome (RPLS). Symptoms, which may be delayed and irreversible, may include headache, nausea and vomiting, seizures, visual disturbances such as vision loss, altered sensorium, focal neurological deficits, coma, and death. Additional effects may include optic neuritis, and papillitis, confusion, somnolence, agitation, paraparesis/ quadriparesis, muscle spasticity and incontinence. High doses are also associated with bone marrow suppression manifested by thrombocytopenia and neutropenia.

There is no known specific antidote for fludarabine phosphate overdose. Treatment consists of drug discontinuation and supportive therapy.

STORAGE AND STABILITY

Store FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP under refrigeration between 2°C and 8°C. Do not freeze. Discard unused portion.

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP contains no antimicrobial preservative and thus care must be taken to ensure the sterility of prepared solutions.

Parenteral drug products should be inspected visually for particulate matter and discoloration prior to administration. Solutions showing haziness, particulate matter, precipitate, discoloration or leakage should not be used. Discard unused portion.

SPECIAL HANDLING INSTRUCTIONS

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP should not be handled by pregnant staff. Proper handling and disposal procedures should be observed, with consideration given to the guidelines used for cytotoxic drugs. Any spillage or waste material may be disposed of by incineration.

Caution should be exercised in the preparation of FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP solution. The use of latex gloves and safety glasses is recommended to avoid exposure in case of breakage of the vial or other accidental spillage. If the solution comes into contact with the skin or mucous membranes, the area should be washed thoroughly with soap and water. In the event of contact with the eyes, rinse them thoroughly with copious amounts of water. Exposure by inhalation should be avoided.

DOSAGE FORMS, COMPOSITION AND PACKAGING

Dosage Form:

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP is supplied as a colourless to slightly brown yellow, sterile solution.

Composition:

Each mL of the solution contains:

Medicinal Ingredient: 25 mg of fludarabine phosphate.

Non-medicinal ingredients: 25 mg mannitol and 62.5 mg Disodium Hydrogen Phosphate Dihydrate.

The pH range of the solution is 6.0 - 7.1.

Availability:

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP is supplied in a 2 mL, single dose, clear glass vial with orange "flip-off" seal, packaged individually.

FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP uses a stopper that is not made with natural rubber latex.

Reporting Side Effects

You can report any suspected side effects associated with the use of health products to Health Canada by:

- Visiting the Web page on Adverse Reaction Reporting (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) for information on how to report online, by mail or by fax; or
- Calling toll-free at 1-866-234-2345.

NOTE: Contact your health professional if you need information about how to manage your side effects. The Canada Vigilance Program does not provide medical advice.

MORE INFORMATION

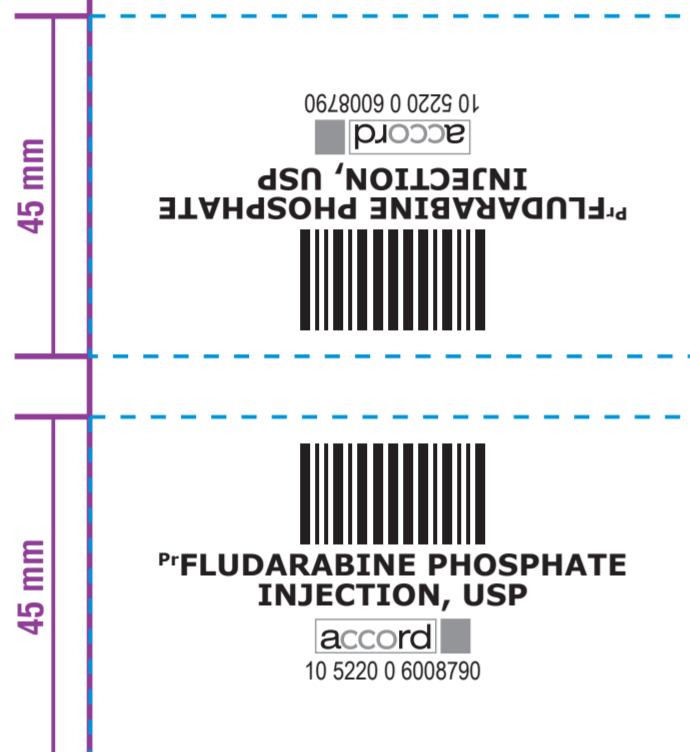
If you want more information about FLUDARABINE PHOSPHATE INJECTION, USP:

- Talk to your healthcare professional
- Find the full Product Monograph that is prepared for healthcare professionals and includes this Consumer Information by visiting the Health Canada website (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/drug-products/drug-product-database.html>); or by calling the sponsor Accord Healthcare Inc. at 1-866-296-0354.

This leaflet was prepared by:

Accord Healthcare Inc.
3535 Boulevard St. Charles, Suite 704,
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Last revised: September 29, 2021



Dépliant d’accompagnement abrégé.

Consultez la monographie de produit pour obtenir des renseignements complets sur le produit.

PrPhosphate de fludarabine injectable, USP

Phosphate de fludarabine solution stérile pour injection
25 mg/mL (2 mL par fiole)

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP est indiqué dans le cas suivant :

Traitement de seconde intention de la leucémie lymphoïde chronique (LLC) et du lymphome non hodgkinien de faible malignité (LNH) chez les patients dont le traitement classique a échoué.

Personnes âgées (> 75 ans) :

L’emploi du phosphate de fludarabine chez les personnes âgées (> 75 ans) est peu documenté, aussi faut-il faire preuve de prudence lorsque l’on administre du Phosphate de fludarabine injectable, USP à ces patients. Il existe une corrélation entre la clairance de la créatinine et la clairance totale de la 2F-ara-A, principal métabolite plasmatique de la fludarabine, ce qui indique l’importance de la voie d’excrétion rénale pour l’élimination du composé. Une augmentation de l’exposition totale de l’organisme (aire sous la courbe [ASC] de la 2F-ara-A) a été observée chez les patients atteints d’insuffisance rénale. On ne dispose que de données cliniques limitées sur le traitement par la fludarabine de patients atteints d’insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 70 mL/min). Étant donné la fréquence de l’insuffisance rénale chez les patients de plus de 70 ans, la clairance de la créatinine doit être mesurée chez les personnes âgées que l’on envisage de traiter par la fludarabine. Si la clairance de la créatinine se situe entre 30 et 70 mL/min, on recommande une réduction de la dose pouvant aller jusqu’à 50 % et une surveillance étroite du profil hématologique, afin de déceler tout signe de toxicité. Le traitement par le Phosphate de fludarabine injectable, USP est contre-indiqué si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants :

L’innocuité et l’efficacité du phosphate de fludarabine n’ont pas été établies chez les enfants.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité au médicament, à l’un ou l’autre de ses ingrédients ou aux composants du contenant. Pour connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT. Présence d’insuffisance rénale (clairance de la créatinine < 30 mL/min). Présence d’anémie hémolytique décompensée. L’emploi du Phosphate de fludarabine injectable, USP en concomitance avec la pentostatine est contre-indiqué. En effet, une incidence inacceptable de toxicité pulmonaire mortelle a été observée au cours d’une étude clinique sur le traitement de la LLC rebelle dans laquelle le phosphate de fludarabine a été administré en concomitance avec la pentostatine (désoxycoformycine).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Incompatibilités

La préparation pour administration intraveineuse ne doit pas être mélangée avec d’autres médicaments.

Dose recommandée et ajustement posologique

La dose initiale habituelle de Phosphate de fludarabine injectable, USP (phosphate de fludarabine) est de 25 mg/m²/j, administrée par voie intraveineuse sur une période d’environ 30 minutes, pendant 5 jours, tous les 28 jours. On peut diminuer la dose en présence de toxicité hématologique ou non hématologique.

On recommande de réduire la dose jusqu’à 50 % de sa valeur initiale chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine entre 30 et 70 mL/min). L’administration de Phosphate de fludarabine injectable, USP (phosphate de fludarabine) est contre-indiquée si la clairance de la créatinine est < 30 mL/min (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

La durée du traitement dépend de l’efficacité de ce dernier et de la tolérance du patient envers le médicament. Le Phosphate de fludarabine injectable, USP doit être administré jusqu’à obtention de la réponse maximale (rémission complète ou partielle, ce qui prend habituellement 6 cycles), après quoi le traitement doit être interrompu.

Administration

Aucune irritation locale n’a été observée après l’administration paraveineuse, intra-artérielle ou intramusculaire d’une solution aqueuse renfermant 7,5 mg/mL de phosphate de fludarabine lors d’études menées chez l’animal, même dans les cas où l’injection n’a pas été réalisée au bon endroit.

On recommande fortement de n’administrer le Phosphate de fludarabine injectable, USP que par voie intraveineuse. On ne signale toutefois aucun cas où l’administration paraveineuse de phosphate de fludarabine a entraîné de graves effets indésirables locaux. Il faut cependant éviter toute administration paraveineuse accidentelle.

Phosphate de fludarabine injectable, USP est fourni sous forme de solution stérile incolore à légèrement brun jaunâtre pour administration intraveineuse. Chaque mL de solution contient 25 mg de phosphate de fludarabine, 25 mg de mannitol et 62,5 mg d’hydrogénophosphate disodique dihydraté. La gamme de pH de la solution finale est de 6,0 à 7,1.

Aux fins d’administration par perfusion intraveineuse avec des sacs en PVC, le produit doit être dilué davantage dans une solution de dextrose pour injection à 5 % USP, ou de chlorure de sodium pour injection à 0,9 % USP, de façon à obtenir une concentration de 1 mg/mL.

Utiliser la solution dans les 24 heures si elle est gardée à la température ambiante ou dans les 72 heures si elle est gardée au réfrigérateur.

SURDOSAGE

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

L’administration de doses de phosphate de fludarabine supérieures aux doses recommandées a été associée à la leucoencéphalopathie, à la leucoencéphalopathie toxique aiguë ou au syndrome d’encéphalopathie postérieure réversible (SEPR)/syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible (SLPR). Les symptômes de ces maladies, qui peuvent être retardés et irréversibles, comprennent les manifestations suivantes : céphalées, nausées et vomissements, convulsions, troubles de la vue, comme la cécité, modification du sensorium, lésions neurologiques focales, coma et mort. Névrite optique et papillite, confusion, somnolence, agitation, paraparésie/quadriparésie, spasticité musculaire et incontinence sont d’autres effets possibles.

L’administration de doses élevées est également associée à une myélosuppression se manifestant par une thrombocytopénie et une neutropénie.

On ne connaît pas d’antidote particulier contre la fludarabine. En cas de surdosage, interrompre le traitement et assurer le maintien des fonctions vitales.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP doit être conservé au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Ne pas congeler. Jeter toute portion inutilisée.

Étant donné que le Phosphate de fludarabine injectable, USP 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.

INSTRUCTIONS SPÉCIALES CONCERNANT LA MANIPULATION

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP ne doit pas être manipulé par une femme enceinte. Il est important de respecter

la procédure à suivre pour la manipulation et l’élimination du produit, et de prendre les précautions s’appliquant aux produits cytotoxiques. On doit éliminer par incinération le produit répandu accidentellement ainsi que tout matériel contaminé pendant la reconstitution.

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP doit être préparé avec prudence. On recommande de porter des gants en latex et des lunettes de protection, afin d’éviter toute exposition au produit en cas de bris de la fiole ou d’éclaboussures accidentelles. En cas de contact avec la peau ou les muqueuses, laver à l’eau savonneuse et rincer abondamment. En cas de contact avec les yeux, rincer soigneusement à grande eau. Éviter d’inhaler.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique:

Phosphate de fludarabine injectable, USP est fourni sous forme de solution stérile incolore à jaune légèrement brunâtre.

Composition:

Chaque mL de solution contient:

Ingrédient médicinal : 25 mg de phosphate de fludarabine.

Ingrédients non médicinaux : 25 mg de mannitol et 62,5 mg d’hydrogénophosphate disodique dihydraté.

pH : 6,0-7,1

Présentation :

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP est fourni dans un flacon unidose en verre transparent de 2 ml avec un sceau amovible orange, emballé individuellement.

Le Phosphate de fludarabine injectable, USP utilise un bouchon qui n'est pas fait de latex de caoutchouc naturel.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d’être associés à l’utilisation d’un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/santecanada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effetsindesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Si vous désirez plus d’information à propos de Phosphate de fludarabine injectable, USP:

- Parler à votre professionnel de santé
- Consulter sur le site de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et qui inclut des informations utiles sur la façon de traiter le patient ou Appeler le distributeur Accord Healthcare Inc. à 1-866-296-0354.

Ce dépliant a été rédigé par:

Accord Healthcare Inc.
3535 boul. St. Charles suite 704
Kirkland, QC, H9H 5B9
Canada

Dernière révision: le 29 septembre 2021