

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Endoxan 100 mg / 200 mg / 500 mg / 1000 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion.  
Endoxan 200 mg / 500 mg / 1000 mg, lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion.

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Poudre pour solution injectable/pour perfusion

#### **Flacons de 100 mg:**

cyclophosphamide (équiv. 100 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

#### **Flacons de 200 mg:**

cyclophosphamide (équiv. 200 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

#### **Flacons de 500 mg:**

cyclophosphamide (équiv. 500 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

#### **Flacons de 1000 mg:**

cyclophosphamide (équiv. 1000 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

### Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion

#### **Flacons de 200 mg:**

cyclophosphamide monohydraté (équiv. 200 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

#### **Flacons de 500 mg:**

cyclophosphamide monohydraté (équiv. 500 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

#### **Flacons de 1000 mg:**

cyclophosphamide monohydraté (équiv. 1000 mg cyclophosphamide anhydre) – pour une dose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution injectable/pour perfusion.

Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Endoxan est indiqué dans les cas suivants:

Traitement antinéoplasique des:

- lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens;
- myélomes multiples;
- leucémies aiguës;
- tumeurs solides et leurs métastases. Principalement: cancers pulmonaires à petites cellules, cancers mammaires, cancers ovariens, cancers prostatiques et sarcomes.

Endoxan est aussi utilisé (rarement) dans les traitements immunosuppresseurs dans les cas très graves de maladies non malignes (emploi exclusif lors d'une indication vitale et après échec du traitement classique).

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Endoxan doit être utilisé par des cliniciens expérimentés dans l'usage de chimiothérapies contre le cancer.

Endoxan peut uniquement être administré si l'infrastructure nécessaire pour le monitoring régulier des paramètres cliniques, biochimiques et hématologiques est disponible, et ce avant, pendant et après administration et sous la direction d'un service d'oncologie spécialisé.

#### *Posologie*

La posologie doit être individualisée.

Les doses et la durée du traitement et/ou les intervalles de traitement dépendent de l'indication thérapeutique, du programme d'une thérapie combinée, de l'état de santé général et de la fonction des organes du patient, et des résultats des tests de monitoring en laboratoire (en particulier le monitoring hématologique).

En combinaison avec d'autres cytostatiques de toxicité similaire, il se peut qu'une réduction de la dose ou une prolongation des intervalles sans thérapie soit nécessaire.

L'usage d'agents stimulants de l'hématopoïèse (facteurs de croissance hématopoïétiques et érythropoïétines ou analogues de l'érythropoïétine) peut être considéré comme réducteur du risque de complications de la myélosuppression et/ou comme facilitant l'administration de la dose voulue.

Traitement d'induction: En général, le traitement d'induction, en moyenne 925 à 1100 mg/m<sup>2</sup> tous les 10 à 20 jours, est effectué par administration d'une forme parentérale de Endoxan (injection IV lente directe). Dans les cas où la voie intraveineuse est impraticable (veines inaccessibles), Endoxan peut être administré par voie intramusculaire, de préférence réparti en deux sites d'injection séparés.

Traitement d'entretien: La dose quotidienne se situe entre 50 et 200 mg (soit 1 à 4 comprimés enrobés par jour. Il est préférable de prendre les comprimés enrobés le matin en une prise, accompagnés d'un important volume de liquide.

#### *Mode d'administration*

Le cyclophosphamide est inerte jusqu'à son activation par des enzymes dans le foie. Toutefois, comme avec tous les cytotoxiques, il est conseillé que la reconstitution soit effectuée par du personnel formé, dans une zone destinée à cet effet.

Les personnes manipulant la préparation doivent porter des gants de protection. Il faut faire attention de ne pas éclabousser le produit dans les yeux. Le produit ne peut pas être manipulé par les femmes enceintes ou pendant la période d'allaitement.

Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour s'assurer de l'absence de particules en suspension et de décoloration avant l'administration quand la solution et son récipient le permettent.

L'administration intraveineuse se fait de préférence par perfusion.

Pour réduire la probabilité d'effets indésirables qui semblent dépendre de la vitesse d'administration (p.e. gonflement du visage, maux de tête, congestion nasale, cuir chevelu), le cyclophosphamide doit être injecté ou perfusé très lentement.

La durée de perfusion doit également être adaptée au volume et au type de liquide de perfusion.

S'il est injecté directement, Endoxan doit être reconstitué avec une solution saline physiologique (chlorure de sodium 0,9%).

Endoxan reconstitué avec de l'eau, est hypotonique et ne peut pas être injecté directement.

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

### **Poudre pour solution injectable/pour perfusion**

La préparation du soluté doit se faire avec une solution physiologique apyrogène à raison de 5 ml par 100 mg d'Endoxan. La solution d'Endoxan peut être administrée en injection intraveineuse lente directe ou en perfusion: pour la perfusion on peut, par exemple, utiliser une solution de sorbitol ou de glucose à laquelle est ajoutée la solution d'Endoxan. Lors de l'injection du solvant dans le flacon, il se crée une surpression qu'on élimine par après en enfonçant une seconde aiguille stérile dans le bouchon en caoutchouc du flacon. Le produit se dissout facilement si on secoue vigoureusement le flacon, pour obtenir une solution bien claire. La solution sera injectée le plus vite possible après sa préparation (voir rubrique 6.3).

### **Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion**

Lors de l'injection du solvant dans le flacon, il se crée une surpression qu'on élimine par après en enfonçant une seconde aiguille stérile dans le bouchon en caoutchouc du flacon.

La solution sera injectée le plus vite possible après sa préparation (voir rubrique 6.3).

La préparation du soluté doit se faire avec de l'eau pour préparations injectables à raison de 5 ml par 100 mg d'Endoxan (la solution physiologique ne sera pas utilisée). Celle-ci peut être remplacée par une quantité analogue d'une solution de glucose ou de fructose. Dans ce cas, l'injection doit se faire immédiatement après préparation du soluté. La solution d'Endoxan peut être administrée en injection intraveineuse lente directe ou en perfusion. Pour la perfusion on peut, par exemple, utiliser une solution de sorbitol ou de glucose à laquelle est ajoutée la solution d'Endoxan.

Avant toute administration parentérale, la substance doit être complètement dissoute.

#### Insuffisance hépatique

Une déficience hépatique grave peut être associée avec une réduction de l'activation du cyclophosphamide. Ceci peut affecter l'efficacité du traitement au cyclophosphamide et doit être pris en considération en sélectionnant la dose et en interprétant la réaction à la dose choisie.

#### Insuffisance rénale

Chez les patients souffrant de déficiences rénales, en particulier les patients avec une déficience rénale grave, une réduction de l'excrétion rénale peut produire un taux plasmatique accru du cyclophosphamide et de ses métabolites. Ceci peut provoquer une toxicité accrue et doit être pris en considération en déterminant le dosage chez ces patients.

Le cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables, bien qu'il se peut que la clairance varie en fonction du système de dialyse utilisé. Chez les patients nécessitant une dialyse, il faut veiller à un intervalle régulier entre l'administration du cyclophosphamide et la dialyse. Voir rubrique 4.4.

#### Personnes âgées

Chez les patients âgés, la surveillance des toxicités et le besoin d'un ajustement de la dose doivent refléter la fréquence accrue d'une diminution des fonctions hépatique, rénale, cardiaque et d'autres organes, ainsi que des maladies concomitantes ou d'autres thérapies médicamenteuses dans cette population.

#### Population pédiatrique

Les doses recommandées ci-dessus peuvent être utilisées également dans le traitement cytotatique de l'enfant, pour autant que la posologie soit adaptée au poids corporel du patient.

Aucun effet indésirable spécifique n'a été rapporté dans ce groupe.

#### *Mode d'administration*

L'activation du cyclophosphamide nécessite un métabolisme hépatique ; l'administration orale et intraveineuse est donc préférée.

Pendant, ou immédiatement après administration, des quantités appropriées de liquides doivent être ingérées ou administrées par perfusion pour forcer la diurèse afin de réduire le risque de toxicité urinaire. Dès lors, Endoxan doit être administré le matin. Voir rubrique 4.4.

### 4.3. Contre-indications

L'Endoxan est contre-indiqué chez les patients souffrant de :

- hypersensibilité à la substance active, à un de ses métabolites, ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- infections aiguës,
- aplasie de la moelle osseuse,
- infections des voies urinaires,
- toxicité urothéliale aiguë d'une chimiothérapie cytotoxique ou d'une radiothérapie,
- obstruction des voies urinaires.

L'Endoxan ne peut pas être utilisé pour la prise en charge de maladies non malignes, sauf dans le but d'une immunosuppression dans des situations de vie ou de mort.

L'Endoxan est contre-indiqué pendant l'allaitement.

### 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les facteurs de risque de toxicité du cyclophosphamide et des séquelles décrites ci-dessous et dans d'autres sections peuvent constituer des contre-indications si le cyclophosphamide n'est pas utilisé pour le traitement d'une affection mortelle. Dans ces situations, une évaluation individuelle du risque et des avantages attendus est nécessaire.

#### AVERTISSEMENTS

##### Myélosuppression, immunosuppression, infections

- Le traitement au cyclophosphamide peut entraîner une myélosuppression et une suppression considérable des réponses immunitaires.
- La myélosuppression induite par le cyclophosphamide peut causer leucopénie, neutropénie, thrombocytopénie (associées à un risque accru d'hémorragies) et anémie.
- Une immunosuppression grave a entraîné des infections très graves, parfois mortelles. Des cas de septicémie et de choc septique ont également été signalés. Les infections rapportées avec le cyclophosphamide sont, entre autres : pneumonies, ainsi que d'autres infections bactériennes, mycosiques, virales, protozoaires et parasitiques.
- Des infections latentes peuvent être réactivées. Cette réactivation a été rapportée pour différentes infections bactériennes, mycosiques, virales, protozoaires, et parasitaires.
- Les infections doivent être traitées de façon appropriée.
- Une prophylaxie antimicrobienne peut être indiquée dans certains cas de neutropénie, à la discrétion du médecin traitant.
- En cas de fièvre neutropénique, l'administration d'antibiotiques et/ou d'antimycotiques est nécessaire.
- Le cyclophosphamide doit être utilisé avec prudence, voire abandonné, chez les patients souffrant d'insuffisance grave de la fonction médullaire et chez les patients souffrant d'immunosuppression grave.
- Sauf si indispensable, le cyclophosphamide ne doit pas être administré aux patients dont la numération leucocytaire est inférieure à 2 500 cellules/microlitre (cellules/ mm<sup>3</sup> et/ou une numération plaquettaire inférieure à 50 000 cellules/microlitre (cellules/mm<sup>3</sup>).
- Il se peut que le traitement au cyclophosphamide ne soit pas indiqué, ou doive être interrompu, ou que la dose doive être réduite, chez les patients qui ont ou développent une infection grave.
- En principe, la baisse de la numération leucocytaire et thrombocytaire dans le sang périphérique et le temps nécessaire à la récupération peuvent augmenter si la dose de cyclophosphamide augmente.
- Le nadir de la numération leucocytaire et thrombocytaire est généralement atteint dans le courant de la semaine 1 ou 2 du traitement. La moelle osseuse récupère relativement vite, et les numérations sanguines périphériques se normalisent, en règle générale, après environ 20 jours.

- Une myélosuppression grave est fort probable, en particulier chez les patients ayant été préalablement ou concomitamment traités par chimiothérapie et/ou radiothérapie.
- Un suivi hématologique strict de tous les patients est nécessaire pendant le traitement.
- Une numération leucocytaire doit être effectuée avant chaque administration et régulièrement pendant le traitement (à intervalles de 5 à 7 jours au début du traitement, et tous les 2 jours si la numération chute en dessous de 3 000 cellules/microlitre (cellules/mm<sup>3</sup>)).
- La numération plaquettaire et le taux d'hémoglobine doivent être mesurés avant chaque administration et à intervalles appropriés après administration.

#### Toxicité rénale et des voies urinaires

- Cystite hémorragique, pyélite, urétrite et hématurie ont été signalées avec la thérapie au cyclophosphamide. Le développement d'ulcération/nécrose, fibrose/contraction de la vessie et d'un cancer secondaire est possible.
- L'urotoxicité peut nécessiter une interruption du traitement.
- La cystectomie peut devenir nécessaire en cas de fibrose, saignement ou malignité secondaire.
- Des cas d'urotoxicité mortelle ont été rapportés.
- L'urotoxicité peut survenir avec un usage à court terme ou à long terme du cyclophosphamide. Des cas de cystite hémorragique après administration d'une dose unique de cyclophosphamide ont été rapportés.
- Une radiothérapie ou un traitement au busulfan, antérieur ou concomitant, peut augmenter le risque de cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide.
- En général, la cystite est initialement abactérienne. Une colonisation bactérienne secondaire est possible.
- Avant le début du traitement, il est nécessaire d'exclure ou de corriger toute obstruction des voies urinaires (voir rubrique 4.3).
- Le sédiment urinaire ainsi que la créatinine sérique doivent être contrôlés régulièrement à la recherche d'érythrocytes et d'autres signes d'uro/néphrotoxicité.
- Le cyclophosphamide doit être utilisé avec prudence, voire pas du tout, chez les patients souffrant d'infections actives des voies urinaires.
- Un traitement approprié au mesna et/ou une forte hydratation pour forcer la diurèse peut réduire considérablement la fréquence et la gravité de la toxicité vésicale. Il est important de veiller à ce que les patients vident leur vessie régulièrement.
- L'hématurie se résout généralement en quelques jours après l'arrêt du traitement au cyclophosphamide, mais elle peut persister.
- En général, il faut arrêter la thérapie au cyclophosphamide dans les cas de cystite hémorragique grave.
- Le cyclophosphamide a également été associé à la néphrotoxicité, y compris la nécrose tubulaire rénale.
- Une hyponatrémie associée à une hausse de l'eau corporelle totale, une intoxication aigüe par l'eau, et un syndrome associé au SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique) ont été rapportés en association avec l'administration de cyclophosphamide. Des cas mortels ont été rapportés.

#### Cardiotoxicité, usage chez les patients souffrant de maladies cardiaques

- Des cas de myocardite associée ou non à une péricardite, pouvant être accompagnés d'épanchements péricardiques et de tamponnades cardiaques importantes, ont été rapportés avec la thérapie au cyclophosphamide et ont entraîné des insuffisances cardiaques congestives graves, parfois mortelles.
- Un examen histopathologique a révélé principalement une myocardite hémorragique. Cas d'hémopéricarde secondaires à la myocardite hémorragique et nécrose du myocarde.
- Des cas de toxicité cardiaque aigüe ont été signalés après une dose unique de moins de 20 mg/kg de cyclophosphamide.
- Après une exposition à des schémas de traitement comprenant du cyclophosphamide, on a rapporté des cas d'arythmie supraventriculaire (y compris flutter et fibrillation auriculaire), ainsi que des cas d'arythmie ventriculaire (y compris des cas de prolongation grave de l'intervalle QT associée à une tachyarythmie ventriculaire) chez des patients avec et sans autres signes de cardiotoxicité.
- Le risque de cardiotoxicité du cyclophosphamide peut être accru, par exemple après de fortes doses de cyclophosphamide, chez des patients d'un âge avancé et chez des patients qui ont subi auparavant une

radiothérapie de la région cardiaque et/ou qui ont reçu un traitement antérieur ou concomitant avec d'autres agents cardiotoxiques. Voir rubrique 4.5.

- Une prudence particulière est requise chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité et chez les patients souffrant de maladies cardiaques préexistantes.

#### Toxicité pulmonaire

- Des cas de pneumonite et de fibrose pulmonaire ont été rapportés pendant et après le traitement au cyclophosphamide. Des maladies veino-occlusives des poumons et d'autres formes de toxicité pulmonaire ont également été rapportées.  
Une toxicité pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire a été rapportée.
- Alors que l'incidence de toxicité pulmonaire associée au cyclophosphamide est faible, le pronostic pour les patients affectés est mauvais.
- Les pneumonites à apparition tardive (ultérieures à 6 mois après le début du traitement au cyclophosphamide) sont apparemment associées à une mortalité particulièrement élevée. Des pneumonites peuvent apparaître même des années après le traitement au cyclophosphamide.
- Une toxicité pulmonaire aigüe a été rapportée après une dose unique de cyclophosphamide.

#### Tumeurs secondaires

- Comme avec toute thérapie cytotoxique, le traitement au cyclophosphamide implique un risque de tumeurs secondaires et des états précancéreux comme séquelles tardives.
- Le risque d'un cancer des voies urinaires, ainsi que le risque d'altérations myélodysplasiques, évoluant partiellement en leucémies aigües, est accru. D'autres tumeurs malignes rapportées après l'usage de cyclophosphamide ou de schémas incluant du cyclophosphamide sont, entre autres, des lymphomes, des cancers de la thyroïde et des sarcomes.
- Dans certains cas, la deuxième tumeur maligne primitive se développe plusieurs années après l'arrêt du traitement au cyclophosphamide. Une tumeur maligne a également été rapportée après une exposition in utero.
- Le risque de cancer de la vessie peut être réduit considérablement par la prévention de cystites hémorragiques.

#### Maladie veino-occlusive du foie

- Des cas de maladie veino-occlusive hépatique (VOLD – *Veno-Occlusive Liver Disease*) ont été rapportés chez des patients recevant du cyclophosphamide.
- Un régime cytoréducteur en préparation d'une greffe de moelle osseuse composé de cyclophosphamide en combinaison avec une irradiation globale, du busulfan, ou d'autres agents a été identifié (voir rubrique 4.5) comme un risque majeur pour le développement de VOLD. Après une thérapie cytoréductrice, le syndrome clinique se développe typiquement 1 à 2 semaines après la greffe et est caractérisé par un gain de poids soudain, une hépatomégalie douloureuse, ascite, et hyperbilirubinémie/jaunisse.
- Toutefois, des cas de VOLD qui se développent progressivement ont également été rapportés chez des patients recevant de faibles doses immunosuppressives à long terme de cyclophosphamide.
- Un syndrome hépatorénal et une insuffisance organique multiple peuvent se développer comme complication d'une VOLD. Des cas de VOLD mortels associés au cyclophosphamide ont été rapportés.
- Les facteurs de risque pouvant prédisposer un patient au développement d'une VOLD suite à une thérapie cytoréductrice à forte dose sont, entre autres :
  - perturbations préexistantes de la fonction hépatique,
  - radiothérapie antérieure de l'abdomen, et
  - un faible score de performance.

#### Génotoxicité

Le cyclophosphamide est génotoxique et mutagène, dans les cellules somatiques et dans les cellules germinales mâles et femelles. Les femmes ne doivent donc pas tomber enceintes et les hommes ne doivent pas procréer pendant la thérapie au cyclophosphamide et au cours des 6 mois qui suivent la fin de la thérapie.

- Des données animales indiquent qu'une exposition des oocytes pendant le développement folliculaire peut produire une baisse du nombre d'implantations et de grossesses viables, et un risque accru de malformations. Cet effet doit être pris en considération dans les cas de fécondation in vitro ou de grossesse voulue après l'arrêt de la thérapie au cyclophosphamide. La durée exacte du développement folliculaire chez l'être humain est inconnue, mais elle peut être supérieure à 12 mois.
- Les femmes et les hommes sexuellement actifs doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant ces périodes.

Voir également la rubrique 4.6.

#### Effets sur la fertilité

- Le cyclophosphamide interfère avec l'oogenèse et la spermatogenèse. Il peut causer une stérilité chez les deux sexes.
- Apparemment, le développement de la stérilité dépend de la dose de cyclophosphamide, de la durée de la thérapie et de l'état de la fonction gonadique au moment du traitement.
- La stérilité induite par le cyclophosphamide peut être irréversible chez certains patients.

#### Chez les femmes

- Une aménorrhée, transitoire ou permanente, associée avec une baisse du niveau d'estrogène et une sécrétion accrue de gonadotrophine, se produit chez une proportion importante de femmes subissant un traitement au cyclophosphamide.
- Chez les femmes plus âgées, l'aménorrhée peut être permanente.
- Une oligoménorrhée a également été rapportée en association avec un traitement au cyclophosphamide.
- Généralement, les filles prépubères traitées au cyclophosphamide développent des caractères sexuels secondaires normaux et ont une menstruation normale.
- Des filles traitées au cyclophosphamide pendant la période prépubère ont conçu par la suite.
- Les filles traitées au cyclophosphamide qui ont conservé une fonction ovarienne après la fin du traitement ont un risque accru de développer une ménopause précoce (cessation de la menstruation avant l'âge de 40 ans).

#### Chez les hommes

- Les hommes traités au cyclophosphamide peuvent développer une oligospermie ou azospermie, normalement associée avec un accroissement de la sécrétion de gonadotropine, mais une sécrétion normale de testostérone.
- La puissance sexuelle et la libido ne sont généralement pas affectées chez ces patients.
- Les garçons traités au cyclophosphamide pendant la période prépubère peuvent développer des caractères sexuels secondaires normaux, mais avec un risque d'oligospermie ou d'azospermie.
- Un certain niveau d'atrophie testiculaire est possible.
- L'azospermie induite par le cyclophosphamide est réversible chez certains patients, mais il se peut que la réversibilité ne se produise pas pendant plusieurs années après la fin de la thérapie.
- Des hommes rendus stériles temporairement par le cyclophosphamide ont eu des enfants par la suite.
- Le traitement chez les hommes peut augmenter le risque d'infertilité irréversible et ils doivent donc être informés sur la possibilité de préserver le sperme avant que le traitement ne soit commencé.

#### Réactions anaphylactiques, sensibilité croisée avec d'autres agents alkylants

Des réactions anaphylactiques, y compris des réactions mortelles, ont été rapportées en association avec le cyclophosphamide.

Une sensibilité croisée possible avec d'autres agents alkylants a été rapportée.

#### Déficience de la cicatrisation

- Le cyclophosphamide peut retarder la cicatrisation normale.

#### PRÉCAUTIONS

#### Alopécie

- Des cas d'alopécie ont été rapportés et peuvent devenir plus fréquents plus la dose est élevée.
- L'alopécie peut progresser pour devenir une calvitie.
- Les cheveux repoussent normalement après la fin du traitement ou même en cours de traitement prolongé avec le médicament, mais la texture et la couleur des cheveux peuvent changer.

#### Nausées et vomissements

- L'administration de cyclophosphamide peut causer nausées et vomissements.
- Les directives actuelles concernant l'usage d'antiémétiques pour la prévention et l'amélioration des nausées et vomissements doivent être prises en considération.
- La consommation d'alcool peut augmenter les vomissements et les nausées induites par le cyclophosphamide.

#### Stomatite

- L'administration de cyclophosphamide peut causer des stomatites (mucosites orales).
- Les directives actuelles concernant les mesures de prévention et d'amélioration des stomatites doivent être prises en considération.

#### Administration paraveineuse

- L'effet cytostatique du cyclophosphamide commence après son activation, qui a lieu principalement dans le foie. Dès lors, le risque de dommages tissulaires suite à une administration paraveineuse accidentelle est faible.
- En cas d'administration paraveineuse accidentelle de cyclophosphamide, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la solution extravasculaire de cyclophosphamide doit être aspirée avec l'aiguille ou cathéter laissé en place, et d'autres mesures appropriées (e.a. irriguer les tissus sous-cutanés avec une solution physiologique et immobiliser l'extrémité) doivent être prises.

#### Usage chez les patients souffrant d'insuffisance rénale

Chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, en particulier chez les patients souffrant d'insuffisance rénale grave, une excrétion rénale réduite peut entraîner un accroissement des niveaux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites. Ceci peut entraîner une toxicité accrue et doit être pris en considération lors de la détermination du dosage chez ces patients. Voir également la rubrique 4.2.

#### Usage chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique grave peut être associée avec une activation réduite du cyclophosphamide. Ceci peut altérer l'efficacité du traitement au cyclophosphamide et doit être pris en considération lors du choix de la dose et de l'interprétation de la réaction à la dose choisie.

#### Usage chez les patients ayant subi une surrénalectomie

Il se peut que les patients souffrant d'insuffisance surrénale aient besoin d'une dose supérieure de substitution corticoïde lorsqu'ils sont exposés au stress de la toxicité due aux cytostatiques, dont le cyclophosphamide.

#### ***Investigations***

Le taux de glucose sanguin doit être contrôlé régulièrement chez les patients diabétiques de manière à ajuster le traitement antidiabétique à temps (voir aussi rubrique 4.5)

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

Une coadministration ou une administration séquentielle prévue d'autres substances ou traitements qui peuvent augmenter la probabilité ou la gravité des effets toxiques (par le biais d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques) nécessite une évaluation individuelle minutieuse des avantages attendus et des risques. Les patients recevant une telle combinaison doivent être suivis de près pour détecter tout signe de toxicité et permettre une intervention rapide. Les patients traités avec du

cyclophosphamide et des agents qui réduisent son activation doivent être suivis pour établir une réduction potentielle de l'efficacité thérapeutique et le besoin d'un ajustement de la dose.

#### Les interactions affectant l'action pharmacocinétique du cyclophosphamide et de ses métabolites

- L'activation réduite du cyclophosphamide peut altérer l'efficacité du traitement au cyclophosphamide. Les substances qui retardent l'activation du cyclophosphamide sont, entre autres :
  - Aprepitant
  - Bupropion
  - Busulfan: On a rapporté une réduction de la clairance du cyclophosphamide et une prolongation de la demi-vie chez les patients qui reçoivent une dose élevée de cyclophosphamide moins de 24 heures après une dose élevée de busulfan.
  - Ciprofloxacine : Si administrée avant le traitement au cyclophosphamide (utilisé pour le conditionnement avant une greffe de moelle osseuse), on a rapporté que la ciprofloxacine entraîne une rechute de la maladie sous-jacente.
  - Chloramphenicol
  - Fluconazole
  - Itraconazole
  - Prasugrel
  - Sulfonamides
  - Thiotépa: Une forte inhibition de la bio-activation du cyclophosphamide par la thiotépa en régime de chimiothérapie à forte dose a été rapportée quand la thiotépa est administrée 1 heure avant le cyclophosphamide.
- Un accroissement de la concentration des métabolites cytotoxiques est possible avec :
  - Allopurinol
  - Hydrate de chloral
  - Cimétidine
  - Disulfiram
  - Glyceraldéhyde
  - Inducteurs d'enzymes microsomaux hépatiques et extrahépatiques humaines (p.ex. enzymes cytochrome P450) : Le potentiel d'induction d'enzymes microsomaux hépatiques et extrahépatiques doit être pris en considération en cas de traitement préalable ou concomitant avec des substances connues pour leur pouvoir inducteur d'une activité accrue de tels enzymes, comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis, les benzodiazépines et les corticostéroïdes.
  - Inhibiteurs de protéase : l'usage concomitant d'inhibiteurs de protéase peut augmenter la concentration de métabolites cytotoxiques. On a établi que l'utilisation de régimes à base d'inhibiteurs de protéase est associée à une incidence supérieure d'infections et de neutropénies chez les patients recevant cyclophosphamide, doxorubicine, et étoposide (CDE) par rapport à un régime sur base de NNRTI.
- Ondansétron  
On a rapporté des cas d'interaction pharmacocinétique entre l'ondansétron et le cyclophosphamide à forte dose, produisant une réduction de la surface sous la courbe du cyclophosphamide.

#### Interactions pharmacodynamiques et interactions de mécanismes inconnus affectant l'usage du cyclophosphamide

L'usage combiné ou séquentiel du cyclophosphamide et d'autres agents de toxicité similaire peut causer des effets toxiques combinés (accrus).

- Une hématotoxicité et/ou une immunosuppression accrue peuvent être le résultat d'un effet combiné du cyclophosphamide et de, par exemple :
  - Inhibiteurs ACE : les inhibiteurs ACE peuvent causer une leucopénie.
  - Natalizumab
  - Paclitaxel : Une hématotoxicité accrue a été rapportée lorsque le cyclophosphamide est administré après une perfusion de paclitaxel.

- Diurétiques thiazidiques
- Zidovudine
- Une cardiotoxicité accrue peut être causée par l'effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple
  - Anthracyclines
  - Cytarabine
  - Pentostatine
  - Radiothérapie de la région cardiaque
  - Trastuzumab
- Une toxicité pulmonaire accrue peut être causée par un effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple
  - Amiodarone
  - G-CSF, GM-CSF (facteurs de croissance hématopoïétiques) : Les rapports indiquent un risque accru de toxicité pulmonaire chez les patients traités par chimiothérapie cytotoxique incluant le cyclophosphamide et les G-CSF ou GM-CSF.
- Une néphrotoxicité accrue peut être le résultat d'un effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple
  - Amphotéricine B
  - Indométhacine : une intoxication aigüe par l'eau a été rapportée suite à un usage concomitant d'indométhacine.
- Accroissement d'autres toxicités
  - Azathioprine : risque accru d'hépatotoxicité (nécrose du foie)
  - Busulfan : on a rapporté une incidence accrue de maladies veino-occlusives du foie et de mucosites.
  - Inhibiteurs de protéase : incidence accrue de mucosites.

#### Autres interactions

- Alcool

Une activité antitumorale réduite a été observée chez les animaux ayant des tumeurs en cas de consommation d'éthanol (alcool) et d'administration orale à faible dose concomitante de cyclophosphamide.

Chez certains patients, l'alcool peut augmenter les vomissements et nausées induits par le cyclophosphamide.

- Etanercept

Chez les patients atteints de granulomatose de Wegener, l'addition d'étanercept au traitement standard, y compris le cyclophosphamide, est associée à une incidence accrue de tumeurs cancéreuses solides non-cutanées.

- Métronidazole

Un cas d'encéphalopathie aigüe a été rapporté chez un patient recevant du cyclophosphamide et du métronidazole. Le lien de cause à effet n'est pas clair.

Dans une étude animale, la combinaison de cyclophosphamide et de métronidazole a été associée à une toxicité accrue du cyclophosphamide.

- Tamoxifène

L'usage concomitant du tamoxifène et de la chimiothérapie peut accroître le risque de complications thrombo-emboliques.

- Hydrochlorothiazide

La dépression médullaire peut être accentuée par l'administration concomitante de l'hydrochlorothiazide.

- (Jus de) pamplemousse

Le pamplemousse, contenant un composant qui peut interférer avec l'activation du cyclophosphamide et donc son efficacité, sera déconseillé ainsi que le jus de pamplemousse.

#### Interactions affectant la pharmacocinétique et/ou l'action d'autres médicaments

- Bupropion

La métabolisation du cyclophosphamide par CYP2B6 peut inhiber la métabolisation du bupropion.

- Coumarines

Des effets accrus et réduits de la warfarine ont tous deux été rapportés chez des patients recevant warfarine et cyclophosphamide.

- Cyclosporine

Des concentrations sériques réduites de cyclosporine ont été observées chez des patients qui reçoivent une combinaison de cyclophosphamide et de cyclosporine par rapport aux patients recevant uniquement la cyclosporine. Cette interaction peut causer une incidence accrue de maladies du greffon contre l'hôte.

- Relaxants musculaires dépolarisants

Le traitement au cyclophosphamide cause une inhibition marquée et persistante de l'activité de cholinestérase. Des apnées prolongées peuvent survenir lors d'un usage simultané avec des relaxants musculaires dépolarisants (p.ex., succinylcholine, suxaméthonium). Si un patient a été traité avec du cyclophosphamide dans les 10 jours d'une anesthésie générale, l'anesthésiste doit être prévenu.

- Digoxine,  $\beta$ -acétyldigoxine

On a rapporté un affaiblissement de l'absorption intestinale de comprimés de digoxine et de  $\beta$ -acétyldigoxine par le traitement cytotoxique.

- Vaccins

L'effet immunosuppresseur du cyclophosphamide peut réduire la réaction aux vaccins. L'usage de vaccins vivants peut provoquer des infections induites par le vaccin. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe.

- Vérapamil

On a rapporté un affaiblissement de l'absorption intestinale de vérapamil administré oralement par le traitement cytotoxique.

- Sulfonylurées

L'effet hypoglycémiant des antidiabétiques (sulfonylurée) peut être potentialisé.

- Barbituriques

Endoxan inhibe le métabolisme des barbituriques et peut donc augmenter leurs effets sédatifs.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### Femmes en âge de procréer

- En général les filles traitées par cyclophosphamide au cours de la phase prépubertaire développent normalement leurs caractères sexuels secondaires et présentent des menstruations régulières.
- Les filles traitées par cyclophosphamide au cours de la phase prépubertaire ont eu des enfants à un âge plus tardif.
- Les filles traitées par cyclophosphamide qui ont conservé une fonction ovarienne après le traitement courent un risque accru de développer une ménopause précoce (arrêt des menstruations avant l'âge de 40 ans).

##### Contraception chez les hommes et les femmes

- Tant les femmes que les hommes doivent s'abstenir de concevoir un enfant au cours des 6 à 12 mois suivant la fin du traitement.

- Les femmes et les hommes ayant une activité sexuelle doivent utiliser des méthodes contraceptives efficaces au cours de ces périodes.

#### Grossesse

On dispose de données très limitées au sujet de l'utilisation de cyclophosphamide pendant la grossesse chez l'espèce humaine. On a mentionné des cas de malformations congénitales multiples sévères après une utilisation durant le premier trimestre. Au cours des études effectuées chez l'animal, on a observé une tératogénicité et d'autres toxicités sur la reproduction après l'administration de cyclophosphamide (voir rubrique 5.3). Sur la base des résultats d'études animales, d'observations humaines et du mécanisme d'action de la substance, l'utilisation de cyclophosphamide pendant la grossesse, notamment au cours du premier trimestre, est déconseillée.

Dans tous les cas individuels, les bénéfices escomptés du traitement doivent être mis en balance avec le risque possible pour le fœtus.

#### Allaitement

Le cyclophosphamide passe dans le lait maternel. On a rapporté des cas de neutropénie, thrombocytopenie, faible taux d'hémoglobine et diarrhée chez les enfants allaités par des femmes traitées au cyclophosphamide. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement au cyclophosphamide (voir rubrique 4.3).

#### Fertilité

Le cyclophosphamide interfère avec l'oogenèse et la spermatogenèse. Il peut causer une stérilité chez les deux sexes. Chez les femmes, le cyclophosphamide peut provoquer une aménorrhée transitoire ou permanente, tandis qu'il peut provoquer une oligospermie ou une azospermie chez les garçons prépubères. Les hommes traités par cyclophosphamide doivent être informés sur la possibilité de préserver le sperme avant que le traitement ne soit commencé.

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

Les patients subissant un traitement au cyclophosphamide peuvent ressentir des effets indésirables (y compris, p.e. nausées, vomissements, vertiges, vision trouble, détérioration de la vue) qui peuvent affecter leur capacité à conduire et à utiliser des machines. La décision de conduire ou d'utiliser des machines doit se faire individuellement.

#### **4.8. Effets indésirables**

La fréquence des effets indésirables basée sur les données ultérieures à la mise sur le marché est classée comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ); fréquent ( $\geq 1/100 - <1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000 - <1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$ ), très rare ( $<1/10\ 000$ ) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Effets indésirables		
Classe de systèmes d'organes (SOC)	Terme préconisé MedDRA	Fréquence
Infections et infestations	<sup>1</sup> Infections	fréquent
	Pneumonie	Peu fréquent
	Septicémie	Peu fréquent
	Choc septique	Très rare
Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl kystes et polypes)	Leucémie myéloïde aigüe	Rare
	Leucémie aiguë promyélocytaire	Rare
	Syndrome myélodysplasique	Rare
	Tumeurs secondaires	Rare
	Cancer de la vessie	Rare
	Cancer de l'urètre	Rare
Syndrome de lyse tumorale	Très rare	

	Progression de la tumeur cancéreuse sous-jacente Lymphome non hodgkinien Sarcome Carcinome à cellules rénales Cancer du bassinet Cancer de la thyroïde Effet carcinogène sur la descendance	Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections hématologiques et du système lymphatique	Myélosuppression Leucopénie Neutropénie Neutropénie fébrile Thrombocytopénie Anémie Coagulation intravasculaire disséminée Syndrome hémolytique urémique Pancytopénie Agranulocytose Granulocytopénie Lymphopénie Baisse d'hémoglobine	Très fréquent Très fréquent Très fréquent Fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections du système immunitaire	Immunosuppression Réaction anaphylactique/anaphylactoïde Réaction d'hypersensibilité Choc anaphylactique	Très fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare
Affections endocriniennes	Troubles de l'ovulation Réduction du taux d'hormones sexuelles féminines Troubles irréversibles de l'ovulation SIADH (syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone anti-diurétique) Intoxication par l'eau	Peu fréquent Peu fréquent Rare Très rare Indéterminée
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Anorexie Déshydratation Hyponatrémie Rétention d'eau Hausse de glucose sanguin Baisse de glucose sanguin	Peu fréquent Rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée
Affections psychiatriques	Confusion	Très rare
Affections du système nerveux	Neuropathie périphérique Polyneuropathie Névralgie Convulsion Dysgeusie Hypogeusie Vertiges Encéphalopathie hépatique Paresthésie Syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible Myélopathie Dysesthésie Hypoesthésie Tremblement Parosmie	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée

	Encéphalopathie	Indéterminée
Affections oculaires	Vision trouble Détérioration de la vue Conjonctivite *œdème oculaire **Lacrimation accrue	Rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée
Affections de l'oreille et du labyrinthe	Surdité Détérioration de l'ouïe Acouphènes	Peu fréquent Indéterminée Indéterminée
Affections cardiaques	Cardiomyopathie Myocardite ***Insuffisance cardiaque Tachycardie Arythmie ventriculaire Arythmie Arythmie supraventriculaire Arrêt cardiaque Fibrillation ventriculaire Angine de poitrine Infarctus du myocarde Péricardite Fibrillation auriculaire Tachycardie ventriculaire Choc cardiogénique Épanchement péricardique Hémorragie du myocarde Insuffisance ventriculaire gauche Bradycardie Palpitation Électrocardiogramme QT prolongé Fraction d'éjection réduite	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Rare Rare Rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections vasculaires	Hémorragies Thrombo-embolie Hypertension Hypotension Embolie pulmonaire Thrombose veineuse Vasculite Ischémie périphérique Flush	Rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) Fibrose pulmonaire interstitielle chronique Œdème pulmonaire Bronchospasme Dyspnée Hypoxie Toux Troubles pulmonaires non spécifiques Congestion nasale Gêne nasale Douleur oropharyngée Rhinorrhée Éternuements	Très rare  Très rare  Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée

	Maladie veino-occlusive pulmonaire Bronchiolite oblitérante Pneumonie organisée Alvéolite allergique Pneumonite Épanchement pleural	Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections gastro-intestinales	Entérocolite hémorragique Pancréatite aigüe Ascite Ulcération des muqueuses Stomatite Diarrhée Vomissements Constipation Nausée Douleurs abdominales Gène abdominale Inflammation de la glande parotide Hémorragie gastrointestinale Colite Entérite Inflammation caecale	Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Fréquent Très rare Fréquent Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections hépatobiliaires	Troubles de la fonction hépatique Hépatite Maladie veino-occlusive du foie Activation d'hépatite virale Hépatomégalie Jaunisse Hépatite cholestatique Hépatite cytolytique Cholestase Hépatotoxicité avec insuffisance hépatique Bilirubine sanguin accrue Fonction hépatique anormale Hausse du taux d'enzymes hépatiques	Rare Rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Alopécie Calvitie Rash Dermatite Syndrome de Stevens-Johnson Nécrolyse épidermique toxique Réactions cutanées graves Décoloration des paumes, ongles, plante des pieds Erythème dans le champ irradié Éruption cutanée toxique Prurit Erythème multiforme Syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire Urticaire Cloques Erythème Gonflement facial Hyperhidrose	Très fréquent Peu fréquent Rare Rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée

		Indéterminée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Rhabdomyolyse Crampes Sclérodermie Spasmes musculaires Myalgie Arthralgie	Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections du rein et des voies urinaires	Cystite Microhématurie Cystite hémorragique Macrohématurie Saignement suburétral Œdème de la paroi vésicale Inflammation interstitielle, fibrose et sclérose de la vessie Insuffisance rénale Déficience rénale Taux de créatinine sanguin accru Nécrose tubulaire rénale Troubles tubulaires rénaux Néphropathie toxique Urétérite hémorragique Cystite ulcéreuse Contraction de la vessie Diabète insipide néphrogénique Cellules épithéliales atypiques de la vessie dans les urines Azote uréique sanguin accru	Très fréquent Très fréquent Fréquent Fréquent Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Très rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections gravidiques, puerpérales et périnatales	Contractions précoces	Indéterminée
Affections des organes de reproduction et du sein	Spermatogenèse déficiente Troubles de l'ovulation **** Aménorrhée **** Azoospermie **** Oligospermie Infertilité Insuffisance ovarienne Oligoménorrhée Atrophie testiculaire Estrogène sanguin réduit Gonadotrophine sanguin accru	Fréquent Peu fréquent Rare Rare Rare Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Affections congénitales, familiales et génétiques	Mort intra-utérine Malformation fœtale Retard de croissance fœtale Toxicité fœtale	Indéterminée Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre Frissons Asthénie Fatigue Malaise Inflammation des muqueuses Douleurs thoraciques Maux de tête Douleurs Insuffisance d'organes multiples	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Fréquent Rare Très rare Très rare Très rare

	Réactions au site d'injection/perfusion (thrombose, nécrose, phlébite, inflammation, douleur, gonflement, érythème) Pyrexie Œdème Syndrome de type grippal	Très rare  Indéterminée Indéterminée Indéterminée
Investigations	Lactate déshydrogénase sanguin accru Protéine C-réactive accrue Changements dans l'ECG LVEF réduit Gain de poids	Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Peu fréquent Très rare

<sup>1</sup> risque et gravité de pneumonie accrue (y compris avec issue mortelle), autres infections bactériennes, mycotiques, virales, protozoaires et parasitaires; réactivation d'infections latentes, y compris hépatite virale, tuberculose, virus JC avec leucoencéphalopathie multifocale progressive (y compris avec issue mortelle), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsis et choc septique (y compris avec issue mortelle)

\* observé en conjonction avec une hypersensibilité

\*\* On a rapporté une sécrétion et un écoulement de larmes après une perfusion rapide de cyclophosphamide.

\*\*\* y compris cas mortels

\*\*\*\* persistant

Il existe certaines complications, telles que la thromboembolie, la CIVD (coagulation intravasculaire disséminée) ou le HUS (syndrome hémolytique urémique) qui peuvent également être induites par une pathologie sous-jacente, mais qui peuvent apparaître avec une fréquence plus importante sous chimiothérapie incluant Endoxan.

#### 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 :

#### **Belgique**

**Agence fédérale des médicaments et des produits de santé**

Division Vigilance

Boîte Postale 97

B-1000 Bruxelles

Madou

Site internet:

www.afmps.be

e-mail:

adversedrugreactions@fagg

-afmps.be

#### **Luxembourg**

**Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**

Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)

CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois

Rue de Morvan

54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX

Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87

E-mail : [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr)

ou

**Direction de la Santé**

**Division de la Pharmacie et des Médicaments**

20, rue de Bitbourg

L-1273 Luxembourg-Hamm

Tél. : (+352) 2478 5592

E-mail : [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu)

Lien pour le formulaire :

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

#### **4.9. Surdosage**

- Parmi les conséquences graves de surdosage, il y a des manifestations de toxicité dépendante de la dose telles que myélosuppression, urotoxicité, cardiotoxicité (y compris insuffisance cardiaque), maladie veino-occlusive du foie, et stomatite. Voir rubrique 4.4.
- Les patients qui ont reçu une surdose doivent être surveillés de près pour suivre le développement des toxicités, et de l'hémotoxicité en particulier.
- Aucun antidote spécifique pour le cyclophosphamide n'est connu.
- Le cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables. Dès lors, une hémodialyse rapide est indiquée pour le traitement des surdoses suicidaires ou accidentelles et des intoxications.
- Le surdosage doit être géré avec des mesures de support, y compris les traitements de pointe appropriés de toute infection, myélosuppression ou de toute autre toxicité simultanée, le cas échéant.

La prophylaxie de la cystite à l'aide de mesna peut aider à prévenir ou limiter les effets urotoxiques en cas de surdose de cyclophosphamide.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Le cyclophosphamide est un cytostatique du groupe des agents alkylants.  
Code ATC: L01AA01.

Il est inactif *in vitro* et se métabolise principalement dans le foie en composés alkylants exerçant une activité antitumorale. Le cyclophosphamide et plus particulièrement ses métabolites actifs empêchent la séparation et la réplication de l'A.D.N. en formant des "ponts" alcoyles entre les deux chaînes de l'A.D.N. Il est à noter qu'une résistance croisée peut se développer entre les différents agents alkylants.

Le cyclophosphamide a également un effet immunosuppresseur.

### **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

La demi-vie sérique du cyclophosphamide est de 4 à 8 heures; le cyclophosphamide et ses métabolites sont distribués dans les tissus et les organes, y compris le cerveau, et sont principalement éliminés par les reins.

### **5.3. Données de sécurité préclinique**

#### Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du cyclophosphamide est relativement faible et a notamment été étudiée chez des rats, des souris, des cobayes, des lapins et des chiens.

#### Toxicité chronique

L'administration prolongée de doses toxiques entraîne des lésions hépatiques qui se manifestent sous la forme d'une dégénérescence graisseuse suivie d'une nécrose. La muqueuse intestinale n'est pas affectée. Chez les lapins et les chiens, on a constaté des valeurs seuils de cet effet hépatotoxique.

#### Mutagénicité et cancérogenèse

On a démontré des effets mutagènes du cyclophosphamide dans différents tests *in vitro* et *in vivo*. Chez l'homme également, on a observé des anomalies chromosomiques après l'administration de cyclophosphamide.

Les expériences animales effectuées chez des rats et des souris ont démontré des effets cancérogènes du cyclophosphamide.

#### Tératogénicité

Des effets tératogènes du cyclophosphamide ont été démontrés chez différentes espèces animales (souris, rats, lapins, macaques rhesus et chiens). Il peut provoquer des anomalies du squelette et du tissu ainsi que d'autres malformations.

## 6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

### 6.1. Liste des excipients

#### Poudre pour solution injectable/pour perfusion

Sans objet.

#### Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion

mannitol.

### 6.2. Incompatibilités

Les solutions contenant de l'alcool benzylique peuvent réduire la stabilité du cyclophosphamide.

### 6.3. Durée de conservation

#### Poudre pour solution injectable/pour perfusion et lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion

3 ans.

Stabilité: La date de péremption est indiquée, en regard du sigle "EXP", par deux groupes de chiffres; le premier groupe de 2 chiffres représente le premier jour du mois et le deuxième groupe de 4 chiffres représente l'année de la péremption de la spécialité.

La solution reconstituée d'Endoxan est chimiquement stable pendant une période prolongée (6 jours à 5°C). En ce qui concerne la stabilité microbiologique, Endoxan, ne contient pas de conservateur. Il est recommandé de conserver la solution reconstituée au réfrigérateur (en dessous de 8°C) et de l'utiliser le plus rapidement possible (dans les 24 heures).

### 6.4. Précautions particulières de conservation

#### Poudre pour solution injectable/pour perfusion

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

#### Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion

A conserver à température ambiante (15 – 25°C).

Pendant le transport et le stockage, il peut éventuellement se produire une liquéfaction du produit sous l'influence de la température. Il est facile de distinguer visuellement les flacons qui ont subi une telle altération: le cyclophosphamide liquéfié apparaît comme un liquide visqueux incolore ou jaunâtre (habituellement sous forme de gouttelettes ou d'une phase continue). Ne pas utiliser de flacons présentant une telle altération.

### 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

#### Poudre pour solution injectable/pour perfusion

Boîtes de 10 flacons à 100 mg.  
Boîtes de 10 flacons à 200 mg.  
Boîtes de 5 flacons à 500 mg.  
Boîtes de 1 flacon à 1000 mg.

### **Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion**

Boîtes de 10 flacons à 200 mg.  
Boîtes de 5 flacons à 500 mg.  
Boîtes de 1 flacon à 1000 mg.

#### **6.6. Précautions particulières d'élimination et manipulation**

La manipulation des cytostatiques s'exécute selon des règles strictes d'asepsie, de préférence sous une hotte à flux d'air laminaire vertical.

Le manipulateur doit éviter l'inhalation et le contact direct avec le produit au niveau de la peau, des yeux et des muqueuses. Il est donc indispensable de porter un masque, des lunettes de protection, des gants imperméables et d'avoir une protection vestimentaire.

### **Poudre pour solution injectable/pour perfusion**

La préparation du soluté doit se faire avec une solution physiologique apyrogène à raison de 5 ml par 100 mg d'Endoxan. La solution d'Endoxan peut être administrée en injection intraveineuse lente directe ou en perfusion: pour la perfusion on peut, par exemple, utiliser une solution de sorbitol ou de glucose à laquelle est ajoutée la solution d'Endoxan. Lors de l'injection du solvant dans le flacon, il se crée une surpression qu'on élimine par après en enfonçant une seconde aiguille stérile dans le bouchon en caoutchouc du flacon. Le produit se dissout facilement si on secoue vigoureusement le flacon, pour obtenir une solution bien claire. La solution sera injectée le plus vite possible après sa préparation (voir rubrique 6.3).

### **Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion**

Lors de l'injection du solvant dans le flacon, il se crée une surpression qu'on élimine par après en enfonçant une seconde aiguille stérile dans le bouchon en caoutchouc du flacon.

La solution sera injectée le plus vite possible après sa préparation (voir rubrique 6.3).

La préparation du soluté doit se faire avec de l'eau pour préparations injectables à raison de 5 ml par 100 mg d'Endoxan (la solution physiologique ne sera pas utilisée). Celle-ci peut être remplacée par une quantité analogue d'une solution de glucose ou de lévulose. Dans ce cas, l'injection doit se faire immédiatement après préparation du soluté. La solution d'Endoxan peut être administrée en injection intraveineuse lente directe ou en perfusion. Pour la perfusion on peut, par exemple, utiliser une solution de sorbitol ou de glucose à laquelle est ajoutée la solution d'Endoxan.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

**Baxter S.A.**, Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, Belgique

## **8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Endoxan 100 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	BE 000095.
Endoxan 200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	BE 000122.
Endoxan 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	BE 000682.
Endoxan 1000 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	BE 151207.
Endoxan 200 mg, lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion:	BE 158855.
Endoxan 500 mg, lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion:	BE 158864.

Endoxan 1000 mg, lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion: BE 158873.

#### **MODE DE DELIVRANCE**

##### **Poudre pour solution injectable/pour perfusion**

Sur prescription médicale

##### **Lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion**

Sur prescription médicale

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

Endoxan 100 mg et 200 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	24 avril 1962.
Endoxan 500 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	18 janvier 1965.
Endoxan 1000 mg, poudre pour solution injectable/pour perfusion:	23 mai 1990.
Endoxan, lyophilisat pour solution injectable/pour perfusion:	15 juillet 1992.

Date du dernier renouvellement: 23 avril 2010.

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

01/2021

Date d'approbation : 01/2021