

Notice : Information du patient

Cyclofosfamide Accord 200 mg/ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion cyclophosphamide

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou à votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cyclofosfamide Accord et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cyclofosfamide Accord
3. Comment utiliser Cyclofosfamide Accord
4. Quels sont les effets indésirables éventuels?
5. Comment conserver Cyclofosfamide Accord
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cyclofosfamide Accord et dans quels cas est-il utilisé ?

Cyclofosfamide Accord contient la substance active cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide est un médicament cytotoxique ou un médicament anticancéreux.

Il agit en tuant les cellules cancéreuses, ce qui est parfois appelé « chimiothérapie ».

Cyclofosfamide Accord est utilisé en chimiothérapie, seul ou en association avec d'autres médicaments, dans les cas suivants :

- certains types de cancer des globules blancs (leucémie lymphoblastique aiguë, leucémie lymphoïde chronique) ;
- différentes formes de lymphomes qui affectent le système immunitaire (lymphome de Hodgkin, lymphome non hodgkinien et myélome multiple) ;
- le cancer de l'ovaire et le cancer du sein
- le sarcome d'Ewing (une forme de cancer de l'os)
- le cancer bronchique à petites cellules
- dans le traitement d'une tumeur avancée ou métastatique du système nerveux central (neuroblastome) ;

Par ailleurs, le cyclophosphamide est utilisé en préparation à une greffe de moelle osseuse pour traiter certains types de cancer des globules blancs (la leucémie lymphoblastique aiguë, la leucémie myéloïde chronique et la leucémie myéloblastique aiguë).

Parfois, certains médecins peuvent prescrire le cyclophosphamide pour d'autres pathologies non liées au cancer :

maladies auto-immunes engageant le pronostic vital : formes progressives sévères de néphrite lupique (inflammation du rein causée par une maladie du système immunitaire) et granulomatose de Wegener (une forme rare de vascularite).

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Cyclofosfamide Accord

N'utilisez jamais Cyclofosfamide Accord:

- si vous êtes allergique au cyclophosphamide ou à l'un de ses métabolites ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez actuellement une infection
- si vous avez un dysfonctionnement sévère de la moelle osseuse (en particulier après une chimiothérapie ou une radiothérapie). Vous ferez des analyses de sang pour vérifier si votre moelle osseuse fonctionne bien
- si vous avez une infection urinaire, qui peut être reconnue par des douleurs au moment d'uriner (cystite)
- si vous avez déjà eu des problèmes au niveau des reins ou de la vessie dus à une précédente chimiothérapie ou radiothérapie
- si vous avez une affection qui diminue votre capacité à uriner (obstruction de l'écoulement urinaire) ;
- si vous allaitez
- si vous avez d'autres pathologies non liées au cancer, à l'exception de certains troubles immunitaires limitant l'espérance de vie

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser Cyclofosfamide Accord:

- si vous avez un faible nombre de cellules sanguines
- si vous avez une infection sévère
- si vous avez des problèmes hépatiques ou rénaux. Votre médecin vérifiera le bon fonctionnement de votre foie et de vos reins en faisant une analyse de sang
- si vous avez subi une ablation des glandes surrénales
- si vous avez actuellement, ou avez récemment eu une radiothérapie ou une chimiothérapie
- si vous avez des problèmes cardiaques ou si vous avez eu une radiothérapie dans la région du cœur
- si vous avez du diabète
- si votre état de santé général est mauvais ou si vous êtes fragile
- si vous êtes âgé(e)
- si vous avez subi une intervention chirurgicale il y a moins de 10 jours

Faites particulièrement attention avec Cyclofosfamide Accord:

- Des réactions allergiques (anaphylactiques) pouvant engager le pronostic vital peuvent se produire pendant le traitement par cyclophosphamide.
- Le cyclophosphamide peut avoir des effets sur le sang et le système immunitaire.
- Les cellules sanguines sont fabriquées dans la moelle osseuse. Trois types de cellules sanguines sont fabriqués :
 - les globules rouges, qui transportent l'oxygène à travers le corps,
 - les globules blancs, qui luttent contre les infections, et
 - les plaquettes, qui permettent au sang de coaguler.
- Après avoir reçu du cyclophosphamide, votre numération sanguine des trois types de cellules va baisser. Il s'agit d'un effet secondaire inévitable du cyclophosphamide. Votre numération sanguine atteindra son niveau le plus bas 5 à 10 jours environ après que vous ayez commencé à recevoir le cyclophosphamide et elle restera basse pendant quelques jours après avoir terminé le traitement. La plupart des patients retrouve une numération sanguine normale dans les 21 à 28 jours. Si vous avez eu beaucoup de chimiothérapies dans le passé, cela peut prendre un peu plus de temps pour que votre numération sanguine retourne à la normale.
- Vous pourrez être plus susceptible de contracter des infections lorsque votre numération sanguine chute. Essayez d'éviter tout contact étroit avec des personnes qui ont une toux, des rhumes et d'autres infections. Votre médecin vous traitera avec un médicament approprié s'il ou elle pense que vous avez, ou que vous risquez d'avoir une infection.
- Votre médecin vérifiera que les nombres de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes sont suffisamment élevés avant et pendant votre traitement par cyclophosphamide. Il ou elle pourra avoir besoin de réduire la quantité de médicament que vous recevez ou retarder votre prochaine dose.
- Le cyclophosphamide peut affecter la cicatrisation normale des plaies. Gardez les plaies propres et sèches et vérifiez qu'elles cicatrisent correctement. Il est important de maintenir vos gencives en bonne santé, car des aphtes et des infections peuvent se produire. Demandez conseil à votre médecin en cas de doute.

- Le cyclophosphamide peut endommager la muqueuse de la vessie, et provoquer un saignement dans l'urine et des douleurs à la miction. Votre médecin sait que cela peut se produire et, si nécessaire il ou elle vous donnera un médicament appelé Mesna qui permettra de protéger votre vessie.
- Le Mesna peut vous être administré soit par une brève injection, soit mélangé dans la solution goutte à goutte avec le cyclophosphamide, ou sous forme de comprimés. Vous trouverez de plus amples informations sur le Mesna dans la notice de ce médicament.
- La plupart des gens recevant le cyclophosphamide avec du Mesna ne développent pas de problèmes au niveau de la vessie, mais votre médecin pourra effectuer une analyse d'urine au moyen d'une bandelette réactive ou d'un microscope pour dépister la présence éventuelle de sang. Si vous remarquez que vous avez du sang dans votre urine, vous devez en informer immédiatement votre médecin.
- Les médicaments anticancéreux et la radiothérapie peuvent accroître le risque d'apparition d'autres cancers ; cela peut se produire plusieurs années après l'arrêt du traitement. Le cyclophosphamide augmente le risque d'apparition d'un cancer dans la région de la vessie.
- Le cyclophosphamide peut entraîner des dommages au niveau du cœur ou affecter la fréquence des battements cardiaques. Cet effet augmente avec des doses plus élevées de cyclophosphamide, si vous recevez une radiothérapie ou d'autres médicaments de chimiothérapie, ou si vous êtes âgé(e). Votre médecin surveillera étroitement votre cœur pendant le traitement.
- Le cyclophosphamide peut provoquer des problèmes pulmonaires tels qu'une inflammation ou des cicatrices dans les poumons. Cela peut se produire plus de six mois après le traitement. Si vous commencez à avoir des difficultés à respirer, prévenez votre médecin immédiatement.
- Le cyclophosphamide peut avoir des effets sur le foie, engageant le pronostic vital.
- Si vous avez un gain de poids soudain, des douleurs au foie et un jaunissement de la peau ou du blanc des yeux (jaunisse), prévenez votre médecin immédiatement.
- Une raréfaction des cheveux ou une calvitie peut se produire. Vos cheveux devraient repousser normalement, mais une modification de leur texture ou de leur couleur est possible.
- Le cyclophosphamide peut vous donner des nausées ou provoquer des vomissements. Cela peut durer pendant environ 24 heures après l'administration de cyclophosphamide. Vous pourrez avoir besoin de prendre des médicaments pour cesser d'avoir des nausées ou des vomissements. Demandez conseil à votre médecin à ce sujet.

Autres médicaments et Cyclofosfamide Accord

Informez votre médecin ou pharmacien si vous utilisez, avez récemment utilisé ou pourriez utiliser tout autre médicament.

Informez-le en particulier des médicaments ou traitements suivants car ils peuvent agir moins bien lorsqu'ils sont pris avec le cyclophosphamide :

Les médicaments suivants peuvent réduire l'effet du cyclophosphamide :

- aprépitant, ondansétron (utilisés pour prévenir les nausées)
- bupropion (un antidépresseur)
- busulfan, thiotépa (utilisés pour le traitement du cancer)
- ciprofloxacine, chloramphénicol, sulfonamides tels que la sulfadiazine, la sulfasalazine, le sulfaméthoxazole (utilisés pour le traitement des infections bactériennes)
- fluconazole, itraconazole (utilisés pour le traitement des infections fongiques)
- prasugrel (utilisé pour fluidifier le sang)

Les médicaments suivants peuvent accroître l'effet du cyclophosphamide :

- allopurinol (utilisé pour le traitement de la goutte),
- azathioprine (utilisée pour réduire l'activité du système immunitaire),
- hydrate de chloral (utilisé pour le traitement de l'insomnie),
- cimétidine (utilisée pour réduire l'acidité gastrique),
- disulfiram (utilisé pour le traitement de l'alcoolisme),
- glycéraldéhyde (utilisé pour le traitement des verrues),
- inhibiteurs de protéase (utilisé pour le traitement d'infections virales),
- dabrafénib (médicament anticancéreux).
- Médicaments qui augmentent les taux d'enzymes hépatiques, tels que :

- rifampicine (utilisée pour le traitement des infections bactériennes),
- phénobarbital, carbamazépine, phénytoïne (utilisés pour le traitement de l'épilepsie),
- millepertuis (médicament à base de plante pour la dépression légère),
- corticoïdes (utilisés pour le traitement de l'inflammation),

Médicaments qui peuvent augmenter les effets toxiques du cyclophosphamide sur les cellules sanguines et l'immunité :

- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IECA), diurétiques thiazidiques tels que l'hydrochlorothiazide ou la chlortalidone (utilisés pour le traitement de l'hypertension artérielle ou de la rétention d'eau),
- natalizumab (utilisé pour le traitement de la sclérose en plaques),
- paclitaxel (utilisés pour le traitement du cancer),
- zidovudine (utilisée pour le traitement d'infections virales),
- clozapine (utilisée pour le traitement des symptômes de certains troubles psychiatriques).

Médicaments qui peuvent augmenter les effets toxiques du cyclophosphamide sur le cœur :

- anthracyclines telles que la bléomycine, la doxorubicine, l'épirubicine, la mitomycine (utilisées pour le traitement du cancer),
- cytarabine, pentostatine, trastuzumab (utilisés pour le traitement du cancer),
- rayonnements dans la région du cœur

Médicaments qui peuvent augmenter les effets toxiques du cyclophosphamide sur les poumons :

- amiodarone (utilisée pour le traitement des battements de cœur irréguliers),
- hormones G-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes), GM-CSF (facteur stimulant les colonies de granulocytes-macrophages) (utilisées pour accroître le nombre de globules blancs après une chimiothérapie).

D'autres médicaments qui peuvent influencer ou être influencés par le cyclophosphamide comprennent :

- étanercept (utilisé pour le traitement de la polyarthrite rhumatoïde),
- métronidazole (utilisé pour le traitement des infections bactériennes ou à protozoaires),
- tamoxifène (utilisé pour le traitement du cancer du sein),
- bupropion (utilisé comme aide à l'arrêt du tabac),
- coumarines telles que la warfarine (utilisées pour fluidifier le sang),
- ciclosporine (utilisée pour réduire l'activité du système immunitaire),
- succinylcholine (utilisée pour relaxer les muscles pendant les procédures médicales),
- digoxine, β -acétyldigoxine (utilisées pour le traitement des maladies cardiaques),
- vaccins
- vérapamil (utilisé pour le traitement de l'hypertension artérielle, de l'angine de poitrine ou des battements cardiaques irréguliers)
- Utilisation concomitante du cyclophosphamide avec des dérivés de la sulfonilurée (une chute des taux sanguins de sucre est possible)

Cyclofosfamide Accord avec des aliments, des boissons et de l'alcool

La consommation d'alcool peut accroître les nausées et les vomissements causés par le cyclophosphamide.

Il ne faut pas consommer de pamplemousse (fruit ou jus) pendant le traitement par cyclophosphamide. Il peut en effet interférer avec l'effet habituel de votre médicament et altérer l'efficacité du cyclophosphamide.

Grossesse, allaitement et fertilité

Contraception chez les hommes et les femmes

Si vous êtes une femme, vous ne devez pas débiter de grossesse pendant le traitement par Cyclofosfamide Accord et pendant la période de 12 mois après l'arrêt du traitement.

Si vous êtes un homme, vous devez utiliser une méthode de contraception efficace pour veiller à ne pas concevoir d'enfant pendant le traitement par Cyclofosfamide Accord et pendant la période de 6 mois après l'arrêt du traitement.

Grossesse

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le cyclophosphamide peut provoquer des fausses-couches ou être nocif pour l'enfant à naître. Compte tenu des informations disponibles, l'utilisation du cyclophosphamide pendant la grossesse, en particulier au premier trimestre, est déconseillée, et le médecin décidera s'il peut être utilisé.

Allaitement

Le cyclophosphamide passe dans le lait maternel. Par conséquent, les femmes ne doivent pas allaiter leur enfant pendant le traitement. Voir la rubrique 2 « N'utilisez jamais Cyclofosfamide Accord ».

Fertilité

Le cyclophosphamide peut diminuer les chances d'avoir des enfants à l'avenir et peut entraîner une stérilité. Adressez-vous à votre médecin pour discuter de la cryopréservation (congélation) du sperme avant le traitement. Si vous envisagez de devenir parents après le traitement, veuillez en discuter avec votre médecin.

Les femmes jeunes ayant une réserve ovarienne peuvent développer une ménopause prématurée après avoir reçu un traitement par cyclophosphamide.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Après administration de cyclophosphamide, des effets indésirables tels que des sensations vertigineuses, une vision floue et des troubles visuels peuvent se produire, ce qui peut affecter l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. La décision de vous autoriser à conduire un véhicule ou à utiliser des machines doit être prise au cas par cas par votre médecin.

Cyclofosfamide Accord contient du propylène glycol

Ce médicament contient 34 mg de propylène glycol dans chaque flacon de concentré de 1 mL, ce qui équivaut à 34 mg/mL.

Si votre bébé a moins de 4 semaines, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de lui donner ce médicament, en particulier si le bébé reçoit d'autres médicaments contenant du propylène glycol ou de l'alcool.

Cyclofosfamide Accord contient de l'éthanol (alcool)

Ce médicament contient 620 mg d'éthanol par ml de solution, ce qui équivaut à 13 g par dose maximale de 60 mg/kg. La quantité à dose maximale (60 mg/kg chez un patient de 70 kg) de ce médicament est équivalente à 323 ml de bière ou 130 ml de vin.

L'alcool contenu dans cette préparation est susceptible d'affecter les enfants. Ces effets peuvent inclure une sensation de somnolence et des changements de comportement. Cela peut également affecter leur capacité à se concentrer et à participer à des activités physiques.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. En effet, cela peut affecter votre jugement et la rapidité avec laquelle vous réagissez.

Si vous souffrez d'épilepsie ou de problèmes hépatiques, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

La quantité d'alcool contenue dans ce médicament peut modifier les effets d'autres médicaments. Adressez-vous à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments.

Si vous êtes enceinte ou si vous allaitez, parlez-en à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si vous êtes accro à l'alcool, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

3. Comment utiliser Cyclofosfamide Accord

Cyclofosfamide Accord vous sera administré par un médecin ou un(e) infirmier/ère expérimenté(e) dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Le médicament est habituellement administré dans une veine. La durée de l'administration est normalement de 30 minutes à 2 heures, en fonction du volume à administrer.

Le cyclophosphamide est souvent administré en association avec d'autres médicaments anticancéreux ou une radiothérapie.

La dose recommandée

Votre médecin décidera quelle est la quantité de médicament dont vous avez besoin et quand vous devriez le recevoir.

La durée du traitement et/ou les intervalles d'administration dépendent des indications d'utilisation, du protocole d'un traitement d'association, de votre état de santé général, des résultats des analyses biologiques et de la récupération de vos cellules sanguines.

Il est conseillé d'administrer le cyclophosphamide le matin. Avant, pendant et après l'administration, il est important que vous buviez suffisamment de liquides, afin d'éviter des effets indésirables potentiels sur les voies urinaires.

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

Si vous avez utilisé plus de Cyclofosfamide Accord que vous n'auriez dû

Comme le cyclophosphamide vous sera administré sous la supervision d'un médecin, il est très improbable que vous en receviez trop. Toutefois, si vous constatez des effets indésirables après avoir reçu le cyclophosphamide, parlez-en immédiatement à votre médecin. Il est possible que vous ayez besoin de soins médicaux urgents.

Les symptômes d'un surdosage de cyclophosphamide comprennent les effets secondaires énumérés ci-dessous à la rubrique 4 « Quels sont les effets indésirables éventuels ? », mais ils sont généralement de nature plus sévère.

Si vous avez utilisé ou pris trop de Cyclofosfamide Accord, prenez immédiatement contact avec votre médecin, votre pharmacien ou le Centre Anti-poison (070/245.245).

Si vous oubliez d'utiliser Cyclofosfamide Accord

Si vous avez manqué l'administration du médicament, veuillez consulter le médecin immédiatement.

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

4. Quels sont les effets indésirables éventuels?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Informez immédiatement votre médecin si vous présentez :

- des réactions allergiques. Leurs signes seraient essoufflement, respiration sifflante, augmentation du rythme cardiaque, baisse de la pression artérielle (fatigue extrême), éruption cutanée, démangeaisons ou gonflement du visage et des lèvres. Les réactions allergiques sévères peuvent conduire à des difficultés respiratoires ou à un choc, avec une issue fatale possible (choc anaphylactique, réaction anaphylactique / anaphylactoïde).
- apparition d'hématomes en l'absence de chocs ou saignements des gencives. Il peut s'agir de signes d'un taux insuffisant de plaquettes dans le sang,
- infection sévère ou fièvre, aphtes, toux, essoufflement, signes de septicémie tels que fièvre, respiration rapide, augmentation de la fréquence cardiaque, confusion et œdème. Il peut s'agir de signes d'une diminution du nombre de globules blancs, et l'administration d'antibiotiques peut être nécessaire pour combattre les infections, dégradation des globules rouges, diminution du nombre de plaquettes et insuffisance rénale (syndrome hémolytique et urémique).
- pâleur importante, léthargie et fatigue. Il peut s'agir d'un signe de faible taux de globules rouges (anémie). Généralement, aucun traitement n'est nécessaire, votre organisme finira par remplacer les globules rouges. Si vous êtes très anémié(e), vous pourrez avoir besoin d'une transfusion sanguine,
- réactions d'hypersensibilité sévères avec une (forte) fièvre, des points rouges sur la peau, des douleurs articulaires et/ou une infection oculaire (syndrome de Stevens-Johnson), une réaction soudaine sévère (hypersensibilité) avec de la fièvre et des cloques sur la peau/un décollement de la peau (nécrolyse épidermique toxique),
- dégradation musculaire anormale pouvant donner lieu à des problèmes rénaux (rhabdomyolyse),
- différents types de troubles sanguins (agranulocytose)
- présence de sang dans les urines, douleur lors des mictions ou réduction du volume des urines,
- douleur sévère dans la poitrine,
- symptômes tels que faiblesse, perte de vision, troubles de l'élocution, perte du sens du toucher.

Autres effets secondaires susceptibles de se produire :

Très fréquents : peuvent toucher plus d'1 personne sur 10

- diminution du nombre de cellules sanguines (myélosuppression),
- diminution du nombre de globules blancs, qui sont importants pour combattre les infections (leucopénie, neutropénie),
- chute de cheveux (alopécie),
- sensations de brûlure ou douleurs durant les mictions et besoin fréquent d'uriner (infection de la vessie/cystite),
- apparition de sang dans les urines,
- fièvre,
- suppression du système immunitaire.

Fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10

- infections,
- inflammation des muqueuses,
- fonction hépatique anormale,
- stérilité chez les hommes,
- frissons,
- sensation de faiblesse,
- sensation générale de malaise,
- diminution du nombre de globules blancs et fièvre (neutropénie fébrile).

Peu fréquents : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100

- anémie (un faible nombre de globules rouges) pouvant engendrer une fatigue et une somnolence,
- formation aisée d'hématomes en raison d'une thrombocytopénie (faible nombre de plaquettes),
- inflammation du poumon (pneumonie),

- septicémie,
- réactions allergiques,
- stérilité chez les femmes (celle-ci peut être permanente),
- douleur à la poitrine,
- battements de cœur rapides,
- problèmes cardiaques,
- modification des résultats de certains tests sanguins,
- rougeur de la peau (bouffées vasomotrices),
- lésions nerveuses pouvant provoquer un engourdissement, des picotements et une faiblesse (neuropathie),
- douleurs dans la zone de distribution d'un nerf, pouvant également ressembler à un endolorissement ou à une brûlure (névralgie),
- perte de l'appétit (anorexie),
- surdité.

Rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 1 000

- risque accru de cancer des globules blancs (leucémie aiguë) et de certains autres cancers (cancer de la vessie, cancer de l'uretère),
- production inefficace d'un certain type de cellules sanguines (syndrome myélodysplasique),
- augmentation de la libération d'hormone antidiurétique par l'hypophyse. Cela affecte les reins, provoquant de faibles niveaux de sodium dans votre sang (hyponatrémie) et une rétention d'eau entraînant un gonflement du cerveau dû à une trop grande quantité d'eau dans votre sang. Les signes peuvent en être des maux de tête, des modifications de la personnalité ou du comportement, une confusion, une somnolence,
- modifications des battements cardiaques,
- inflammation du foie,
- éruption cutanée,
- inflammation de la peau,
- absence de menstruations (règles)
- absence de sperme,
- sensations vertigineuses,
- troubles visuels, vision floue,
- modifications de la couleur des ongles et de la peau,
- déshydratation,
- convulsions,
- saignements.

Très rares : peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000

- choc,
- complications pouvant survenir après un traitement anticancéreux, causées par les produits de dégradation des cellules cancéreuses mortes (syndrome de lyse tumorale),
- faibles taux de sodium dans le sang,
- tension artérielle élevée (hypertension),
- tension artérielle faible (hypotension),
- angine de poitrine,
- crise cardiaque,
- lésion du poumon (syndrome de détresse respiratoire aiguë),
- cicatrisation des poumons, entraînant un essoufflement (fibrose interstitielle pulmonaire chronique),
- difficultés à respirer avec respiration sifflante ou toux (bronchospasme),
- essoufflement (dyspnée),
- une affection dans laquelle le corps ou une région du corps est privé(e) d'un apport adéquat en oxygène (hypoxie),
- toux,
- plaies ou ulcères dans la bouche (stomatite),

- nausées, vomissements ou diarrhées,
- constipation,
- inflammation de l'intestin,
- inflammation du pancréas,
- caillots sanguins,
- augmentation de la taille du foie (hépatomégalie),
- Activation de hépatite virale
- jaunissement du blanc des yeux ou de la peau,
- rougeur de la peau (érythème induit par les rayonnements),
- démangeaisons, dermatite toxique
- altération du sens du goût,
- sensation de picotements, chatouillements, fourmillements, ou brûlures (paresthésie),
- altération du sens de l'odorat,
- crampes,
- problèmes de vessie,
- problèmes rénaux, y compris insuffisance rénale,
- cystite ulcéreuse
- maux de tête,
- insuffisance de plusieurs organes,
- réactions au point d'injection/de perfusion,
- prise de poids,
- confusion,
- conjonctivite, œdème oculaire,
- liquide à l'intérieur et autour des poumons (œdème pulmonaire),
- accumulation de liquide dans la cavité abdominale (ascites).

Fréquence indéterminée : ne peut pas être estimée à partir des données disponibles

- différents types de cancer, par ex., cancer du sang (lymphome non hodgkinien), cancer du rein, cancer de la thyroïde, sarcome
- différents types d'affections du sang (lymphopénie, diminution du taux d'hémoglobine),
- augmentation du larmoiement,
- acouphènes,
- obstruction des voies nasales (congestion nasale),
- douleur oropharyngée,
- symptômes d'allergies ou symptômes de type grippal (rhinorrhée),
- éternuements,
- affections causant une inflammation des poumons, pouvant donner lieu à un essoufflement, une toux et une augmentation de la température ou à une cicatrisation des poumons (pneumopathie, bronchiolite oblitérante, alvéolite allergique), liquide à l'intérieur ou autour des poumons (épanchement pleural), douleur abdominale,
- saignements dans l'estomac ou l'intestin,
- problèmes/saignements intestinaux,
- insuffisance hépatique,
- hépatite cytolytique
- éruption cutanée, rougissement de la peau, formation de cloques sur la peau, les yeux ou la bouche, décollement de la peau (érythème polymorphe, urticaire, érythème),
- syndrome main-pied,
- gonflement du visage,
- augmentation de la transpiration,
- durcissement de la peau (sclérodémie),
- spasmes et douleurs musculaires,
- douleurs articulaires,
- inflammation, cicatrisation et contraction de la vessie,

- effets sur le fœtus, tels que des dommages ou le décès du fœtus, décès intra-utérin, malformations fœtales, retard de croissance fœtale, effet carcinogène sur la descendance,
- modification des résultats de certains tests sanguins (taux de glucose, taux d'hormones),
- effets sur le cerveau (encéphalopathie), un syndrome appelé Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible, qui peut provoquer un gonflement du cerveau, des maux de tête, une confusion, des convulsions et une perte visuelle, altération du sens du toucher (dysesthésie ou perte de sensation (hypoesthésie), tremblements, altération du sens du goût (dysgueusie) ou perte du goût (hypogueusie), altération du sens de l'odorat (parosmie),
- diminution de la capacité du cœur à pomper suffisamment de sang à travers le corps, pouvant engager le pronostic vital (choc cardiogénique, insuffisance cardiaque ou arrêt cardiaque), battements de cœur plus rapides (tachycardie), pouvant engager le pronostic vital (tachycardie ventriculaire), battements de cœur plus lents (bradycardie), accumulation de liquide dans l'enveloppe entourant le cœur (épanchement péricardique), tracé cardiaque (ECG) anormal (allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme), modifications du rythme cardiaque (arythmies) pouvant être perceptibles (palpitations), insuffisance ventriculaire gauche, hémorragie intramyocardique diffuse
- modifications de la fréquence des règles,
- inflammation des glandes salivaires.
- intoxication hydrique aiguë
- œdème
- maladie pseudo-grippale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cyclofosfamide Accord

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

N'utilisez pas Cyclofosfamide Accord après la date de péremption indiquée sur l'emballage. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

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

Après ouverture :

Après ouverture, conserver le flacon multidose partiellement utilisé dans l'emballage d'origine entre 2°C et 8°C pendant 28 jours maximum. Jetez la portion inutilisée après 28 jours.

Après dilution :

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C (à l'abri de la lumière) et 24 heures entre 20°C et 25°C (lumière ambiante normale).

Du point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les temps et les conditions de conservation après reconstitution/dilution et avant utilisation

relèvent de la seule responsabilité de l'utilisateur et ne doivent normalement dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, si la reconstitution a été réalisée en conditions d'asepsie contrôlées et validées.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cyclofosfamide Accord

- La substance active est le cyclophosphamide.
- L'excipient est le propylène glycol, macrogol, monothioglycérol, éthanol anhydre.

1 ml de solution à diluer contient du cyclophosphamide monohydraté équivalent à 200 mg de cyclophosphamide.

Un flacon de 1 ml de solution à diluer contient du cyclophosphamide monohydraté équivalent à 200 mg de cyclophosphamide.

Un flacon de 2,5 ml de solution à diluer contient du cyclophosphamide monohydraté équivalent à 500 mg de cyclophosphamide.

Un flacon de 5 ml de solution à diluer contient du cyclophosphamide monohydraté équivalent à 1000 mg de cyclophosphamide.

Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient du cyclophosphamide monohydraté équivalent à 2000 mg de cyclophosphamide.

Comment se présente Cyclofosfamide Accord et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre incolore tubulaire transparent de type I de 2 ml avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule bleue amovible contenant 1 ml de solution à diluer.

Flacon en verre incolore tubulaire transparent de type I de 5 ml avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule jaune amovible contenant 2,5 ml de solution à diluer.

Flacon en verre incolore tubulaire transparent de type I de 5 ml avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule bleue amovible contenant 5 ml de solution à diluer.

Flacon en verre incolore tubulaire transparent de type I de 10 ml avec bouchon en caoutchouc chlorobutyle et capsule bleue amovible contenant 10 ml de solution à diluer.

Présentations

1 flacon
5 flacons
6 flacons
10 flacons

Toutes les présentations ne peuvent pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché

Accord Healthcare B.V.
 Winthontlaan 200 3526
 KV Utrecht
 Pays-Bas

Fabricant

Accord Healthcare Polska Sp.z o.o.
 ul. Lutomińska 50,
 95-200 Pabianice
 Pologne

Ou

Laboratori Fundació Dau
 C/ C, 12-14 Pol. Ind.
 Zona Franca, Barcelona, 08040,
 Espagne

Numéro(s) de l'autorisation de mise sur le marché :

Cyclofosfamide Accord 200 mg/ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (1 ml)=
 BE662893

Cyclofosfamide Accord 200 mg/ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (2,5 ml)=
 BE662894

Cyclofosfamide Accord 200 mg/ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (5 ml)=
 BE662895

Cyclofosfamide Accord 200 mg/ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (10 ml)=
 BE662896

Mode de délivrance:

Médicament soumis à prescription médicale

Ce médicament est autorisé dans les Etats membres de l'Espace Economique Européen sous les noms suivants :

États membres	Noms	Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
Chypre	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml concentrate for solution for injection/infusion	Accord Healthcare S.L.U., World Trade Center, Moll de Barcelona s/n, Edifici Est, 6. Planta, Barcelona, 08039, Espagne
Espagne	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml concentrado para solución inyectable y para perfusión	
Italie	Ciclofosfamide Accord	
Portugal	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml	
Belgique	Cyclofosfamide Accord 200 mg/ml solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion	Accord Healthcare B.V. Winthontlaan 200, 3526KV Utrecht, Pays-Bas
Danemark	Cyclophosphamide Accord	
Estonie	Cyclophosphamide Accord	
Allemagne	Cyclophosphamid Accord 200 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung	
Finlande	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml injektio-/infuusiokonsentraatti, liuosta varten	
Lettonie	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml koncentrāts injekciju/infūziju šķīduma pagatavošanai	

Lituanie	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml koncentratas injekciniam ar infuziniam tirpalui	
Norvège	Cyclophosphamide Accord	
Suède	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml koncentrat till injektions-/infusionsvätska, lösning	
Bulgarie	Cyclophosphamide Accord 200 mg/ml concentrate for solution for injection/infusion Циклофосфамид Акорд 200 mg/ml концентрат за инжекционен/инфузионен разтвор	Accord Healthcare Polska Sp. z o.o. ul. Taśmowa 7, 02-677, Warszawa Mazowieckie, Pologne
République TCHEQUE	Cyclophosphamide Accord	
Croatie	Ciklofosfamid Accord 200 mg/ml koncentrat za otopinu za injekciju/infuziju	
Roumanie	Ciclofosfamidă Accord 200 mg/ml koncentrat pentru soluție injectabilă/perfuzabilă	
Pologne	Cyclophosphamide Accord	
France	CYCLOPHOSPHAMIDE ACCORD 200 mg/ml, solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion	Accord Healthcare France SAS 45 rue du Faubourg de Roubaix 59000 LILLE France

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est 07/2024

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Cyclofosfamide Accord doit être utilisé exclusivement sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse. Ce médicament ne doit être administré que dans un lieu disposant de l'équipement requis pour la surveillance régulière des paramètres cliniques, biochimiques et hématologiques avant, pendant et après l'administration, et sous la direction d'un service spécialiste en oncologie.

Posologie

La dose doit être adaptée au cas par cas pour chaque patient. La durée du traitement et/ou les intervalles d'administration dépendent de l'indication, du protocole d'un traitement d'association, de l'état de santé général et le fonctionnement des organes du patient, et les résultats de la surveillance en laboratoire (en particulier la surveillance des cellules sanguines).

En association avec d'autres cytostatiques de toxicité similaire, une réduction de la dose ou une prolongation des intervalles sans traitement peut être nécessaire.

L'utilisation d'agents stimulant l'hématopoïèse (facteurs de stimulation des colonies et agents stimulant l'érythropoïèse) peut être envisagée pour réduire le risque de complications myélosuppressives et/ou faciliter l'administration de la dose requise.

Avant, pendant ou immédiatement après l'administration, des quantités adéquates de liquide doivent être ingérées ou perfusées afin de forcer la diurèse et de réduire le risque de toxicité pour les voies urinaires. Par conséquent, Cyclofosfamide Accord doit être administré le matin.

Il relève de la responsabilité du médecin de décider de l'utilisation du cyclophosphamide conformément aux directives de traitement opératoire.

Les doses ci-dessous peuvent être considérées comme des lignes directrices générales :

Tumeurs hématologiques et solides

- Pour un traitement quotidien :
3 à 6 mg/kg de poids corporel (= 120 à 240 mg/m² de surface corporelle), injecté par voie intraveineuse
- Pour le traitement intermittent :
10 à 15 mg/kg de poids corporel (= 400 à 600 mg/m² de surface corporelle), injectés par voie intraveineuse, à intervalles de 2 à 5 jours sans traitement
- Pour un traitement intermittent à haute dose :
20 à 40 mg/kg de poids corporel (= 800 à 1 600 mg/m² de surface corporelle), injectés par voie intraveineuse, à intervalles sans traitement de 21 à 28 jours.

En préparation à une greffe de moelle osseuse

2 jours 60 mg/kg ou 4 jours 50 mg/kg de poids corporel injecté par voie intraveineuse.

Si un schéma thérapeutique busulfan-cyclophosphamide (Bu/Cy) est appliqué, la première dose de cyclophosphamide doit être administrée au moins 24 heures après la dernière dose de busulfan.

Maladies auto-immunes

Par mois 500 – 1000 mg/m² de surface corporelle.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique sévère peut être associée à une diminution de l'activation du cyclophosphamide. Ceci peut altérer l'efficacité du traitement par Cyclofosfamide Accord et doit être pris en compte lors du choix de la dose et de l'estimation de la réponse au médicament.

La dose doit être réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Une réduction de dose de 25 % est recommandée chez les patients présentant des concentrations sériques de bilirubine comprises entre 3,1 et 5 mg/100 ml (= 0,053-0,086 mmol/l).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, en particulier chez les patients présentant une insuffisance sévère, une diminution de l'excrétion rénale peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites. Cela peut entraîner une toxicité accrue et doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie chez ces patients. (Voir la section 4.4). Une réduction de dose de 50 % pour un débit de filtration glomérulaire inférieur à 10 ml/minute est recommandée.

Le cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables, bien qu'il puisse y avoir des différences de clairance selon le système de dialyse utilisé. Chez les patients nécessitant une dialyse, un intervalle constant entre les cycles de dialyse et l'administration de Cyclofosfamide Accord doit être envisagé.

Patients âgés

Chez les patients âgés, la surveillance des toxicités et la nécessité d'ajuster la dose doivent refléter la fréquence plus élevée de diminution de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque, ou d'autres fonctions organiques et de maladies concomitantes ou d'autres traitements médicamenteux dans cette population.

Population pédiatrique

Le cyclophosphamide a été administré aux enfants. Le profil d'innocuité du cyclophosphamide chez les patients pédiatriques est similaire à celui de la population adulte.

Modification de la dose en raison d'une myélosuppression

Une numération leucocytaire et plaquettaire doit être effectuée régulièrement pendant le traitement par cyclophosphamide. Il est recommandé d'ajuster la dose, si nécessaire, si des signes de myélosuppression deviennent évidents.

Veillez vous reporter au tableau ci-dessous. Les sédiments urinaires doivent également être vérifiés régulièrement pour détecter la présence d'érythrocytes.

Nombre de leucocytes [microlitre]	Nombre de plaquettes [microlitre]	Dosage
Plus que 4000	Plus que 100 000	100% de la dose prévue
2500 - 4000	50 000 - 100 000	50% de la dose prévue
Moins que 2500	Moins que 50 000	Omettre jusqu'à ce que les valeurs se normalisent ou décident individuellement

En association avec un traitement combiné, des réductions de dose supplémentaires peuvent devoir être envisagées.

Mode d'administration

Le cyclophosphamide est inerte jusqu'à ce qu'il soit activé par des enzymes dans le foie. Toutefois, comme pour tous les agents cytotoxiques, il est recommandé que la dilution soit effectuée par un personnel qualifié, dans une zone désignée.

Précaution à prendre avant de manipuler ou d'administrer le produit

Les personnes manipulant la préparation doivent porter des gants de protection. Des précautions doivent être prises pour éviter de projeter le produit dans les yeux. Le matériel ne doit pas être manipulé par des femmes enceintes ou qui allaitent.

Voie intraveineuse

Les produits médicamenteux destinés à une utilisation intraveineuse doivent être inspectés visuellement pour détecter toute particule ou toute décoloration avant l'administration, chaque fois que la solution et le contenant le permettent.

Infusion :

L'administration intraveineuse doit être effectuée de préférence sous forme de perfusion.

Si la solution doit être utilisée pour une perfusion IV, Cyclofosfamide est dilué jusqu'à une concentration minimale de 2 mg par ml en utilisant l'un des diluants suivants.

- Injection de chlorure de sodium à 0,9 %,
- Injection de chlorure de sodium à 0,45 %,
- Injection de glucose à 5 %,
- 5 % de glucose et 0,9 % de chlorure de sodium injectable.

Injection directe :

Si la solution doit être utilisée pour injection directe, Cyclofosfamide Accord est dilué jusqu'à une concentration minimale de 20 mg par ml en utilisant l'un des diluants suivants.

- Injection de chlorure de sodium à 0,9 %,
- Injection de chlorure de sodium à 0,45 %,
- Injection de glucose à 5 %,
- 5 % de glucose et 0,9 % de chlorure de sodium injectable.

N'utilisez pas d'eau stérile pour préparations injectables pour la dilution car elle donne une solution hypotonique et ne doit pas être injectée directement.

Pour réduire le risque d'effets indésirables qui semblent dépendre du débit d'administration (par exemple gonflement du visage, maux de tête, congestion nasale, brûlure du cuir chevelu), le cyclophosphamide doit être injecté ou perfusé très lentement. La durée de la perfusion doit être adaptée au volume et au type de liquide porteur à perfuser.

Stockage et durée de conservation de la solution diluée

Après ouverture :

Après la première utilisation, conserver le flacon multidose partiellement utilisé dans l'emballage d'origine entre 2°C et 8°C pendant 28 jours maximum. Jetez la portion inutilisée après 28 jours.

Après dilution :

La stabilité chimique et physique de la solution diluée a été démontrée pendant 7 jours entre 2°C et 8°C (à l'abri de la lumière) et 24 heures entre 20°C et 25°C (lumière ambiante normale).

D'un point de vue microbiologique, le médicament dilué doit être utilisé immédiatement. En cas d'utilisation non immédiate, les durées et conditions de stockage avant utilisation relèvent de la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 24 heures entre 2°C et 8°C, à moins que la dilution n'ait eu lieu dans des conditions aseptiques contrôlées et validées.