

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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 1 000 mg de cyclophosphamide.

Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient du cyclophosphamide monohydraté équivalent à 2 000 mg de cyclophosphamide.

Excipients à effet notoire

1 ml de concentré contient 34 mg de propylène glycol (E1520) et 620 mg d'éthanol (alcool).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution à diluer pour solution injectable/pour perfusion (concentré stérile)

Une solution claire et incolore

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Le cyclophosphamide est utilisé seul ou en association à des schémas de chimiothérapie, selon l'indication. Cyclofosfamide Accord est indiqué dans le traitement de :

- la leucémie lymphoïde chronique (LLC)
- la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA)
- Pour le conditionnement avant une greffe de moelle osseuse, dans le traitement de la leucémie lymphoblastique aiguë, de la leucémie myéloïde chronique et de la leucémie myéloblastique aiguë, en association avec une irradiation corporelle totale ou le busulfan.
- Maladie de Hodgkin, lymphome non hodgkinien et myélome multiple.
- Cancer métastatique de l'ovaire et du sein
- Traitement adjuvant du cancer du sein
- Sarcome d'Ewing
- Cancer bronchique à petites cellules
- Neuroblastome avancé ou métastatique,
- Maladies auto-immunes engageant le pronostic vital : formes progressives sévères de néphrite lupique et granulomatose de Wegener.

4.2. Posologie et mode d'administration

Cyclofosfamide Accord doit être utilisé exclusivement par des médecins expérimentés dans l'utilisation de la chimiothérapie anticancéreuse.

Cyclofosfamide Accord 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 supervision d'un spécialiste en oncologie.

Posologie

La posologie doit être individualisée. Les doses et la durée du traitement et/ou les intervalles de traitement dépendent de l'indication thérapeutique, des caractéristiques d'un traitement d'association, de l'état de santé général du patient et du fonctionnement de ses organes, et des résultats des analyses biologiques (en particulier, 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. Voir rubrique 4.4.

Il est de la responsabilité du médecin de décider de l'utilisation du cyclophosphamide en fonction des recommandations thérapeutiques en vigueur.

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

Tumeurs hématologiques et solides

- Pour le traitement quotidien :
3 à 6 mg/kg de poids corporel (= 120 à 240 mg/m² de surface corporelle), injectés 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, avec des intervalles sans traitement de 2 à 5 jours
- Pour le traitement intermittent à dose élevée :
20 à 40 mg/kg de poids corporel (= 800 à 1600 mg/m² de surface corporelle), injectés par voie intraveineuse, avec des intervalles sans traitement de 21 à 28 jours.

Préparation avant une greffe de moelle osseuse

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

Si un protocole associant busulfan et cyclophosphamide (Bu/Cy) est utilisé, la première dose de cyclophosphamide doit être administrée au moins 24 heures après la dernière dose de busulfan (voir rubriques 4.4 et 4.5).

Maladies auto-immunes

500 à 1000 mg/m² de surface corporelle par mois.

Patients présentant une insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique sévère peut être associée à une activation réduite du cyclophosphamide, pouvant altérer l'efficacité du traitement par Cyclofosfamide Accord. Ceci doit être pris en compte lors de la sélection de la dose et de l'estimation de la réponse au médicament. (Voir rubrique 4.4).

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

Patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, en particulier les patients ayant une insuffisance rénale sévère, une diminution de l'excrétion rénale peut avoir pour conséquence une augmentation des taux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites, ce qui peut accroître la toxicité du médicament. Ceci doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie chez ces patients (voir rubrique 4.4). Une réduction de la dose de 50 % est recommandée en cas de débit de filtration glomérulaire inférieur à 10 ml/minute.

Le cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables, bien qu'il puisse exister des différences de clairance selon le système de dialyse utilisé. Chez les patients nécessitant une dialyse, l'utilisation d'un intervalle constant entre les cycles de dialyse et l'administration de Cyclofosfamide Accord doit être envisagée. Voir rubrique 4.4.

Modification posologique due à une myélosuppression

Une numération leucocytaire et plaquettaire doit être réalisée régulièrement au cours du traitement par cyclophosphamide. Il est recommandé d'adapter la dose, si nécessaire, si des signes de myélosuppression apparaissent.

Veillez consulter le tableau ci-dessous. La présence d'érythrocytes dans les sédiments urinaires doit également être recherchée régulièrement.

Nombre de leucocytes [microlitre]	Nombre de plaquettes [microlitre]	Dose
supérieur à 4 000	supérieur à 100 000	100 % de la dose prévue
2 500 à 4 000	50 000 à 100 000	50 % de la dose prévue
inférieur à 2 500	inférieur à 50 000	Attendre la normalisation des valeurs pour administrer le traitement ou décider au cas par cas

En cas de traitement d'association, il peut être nécessaire d'envisager des réductions supplémentaires de la dose.

Patients âgés

En raison de la plus grande fréquence des dysfonctionnements hépatiques, rénaux, cardiaques ou d'autres organes, ainsi que des maladies ou autres traitements médicamenteux concomitants chez les sujets âgés, il convient d'adapter la surveillance des toxicités et de procéder aux adaptations posologiques éventuellement nécessaires dans cette population.

Population pédiatrique

Le cyclophosphamide a été administré à des enfants. Le profil de tolérance du cyclophosphamide chez les patients pédiatriques est semblable à celui des adultes.

Mode d'administration

Le cyclophosphamide est inerte jusqu'à ce qu'il soit activé par les enzymes du foie. Cependant, 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 Accord 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.

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

4.3 Contre-indications

Cyclofosfamide Accord ne doit pas être prescrit dans les cas suivants :

- hypersensibilité au cyclophosphamide, à ses métabolites ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- infections aiguës
- aplasie ou dépression médullaire avant le traitement
- infection des voies urinaires
- toxicité urothéliale aiguë due à une chimiothérapie cytotoxique ou une radiothérapie
- obstruction de l'écoulement urinaire
- allaitement (voir rubrique 4.6).

Cyclofosfamide Accord ne doit pas être utilisé dans la prise en charge de maladies non malignes, sauf pour l'immunosuppression lorsque le pronostic vital est engagé.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

MISES EN GARDE

Réactions anaphylactiques, interaction avec d'autres agents alkylants

Des réactions anaphylactiques, y compris d'issue fatale, ont été rapportées en association avec le cyclophosphamide. Une interaction possible avec d'autres agents alkylants a été rapportée.

Myélosuppression, immunosuppression, infections

Le traitement par cyclophosphamide peut entraîner une myélosuppression (anémie, leucopénie, neutropénie et thrombocytopénie) et une suppression importante des réponses immunitaires, pouvant conduire à des

infections sévères et parfois fatales, une septicémie et un choc septique. Les infections rapportées avec l'utilisation du cyclophosphamide incluent des pneumonies, ainsi que différentes infections bactériennes, fongiques, virales, à protozoaires et parasitaires.

Des infections latentes peuvent être réactivées. Une réactivation a été rapportée pour diverses infections bactériennes, fongiques, virales, à protozoaires et parasitaires.

Les infections survenant en cours de traitement par cyclophosphamide, y compris la neutropénie fébrile, doivent être traitées de manière appropriée. Une prophylaxie antimicrobienne peut être indiquée dans certains cas de neutropénie, à la discrétion du médecin traitant. En cas de neutropénie fébrile, des antibiotiques et/ou des antimycotiques doivent être prescrits. La prudence s'impose en cas d'administration concomitante du cyclophosphamide chez des patients présentant une *altération fonctionnelle* sévère de la *moelle osseuse* et les patients présentant une immunosuppression sévère.

Une étroite surveillance hématologique est requise pour tous les patients durant le traitement. Les paramètres hématologiques doivent être contrôlés avant chaque administration et régulièrement au cours du traitement. Une surveillance plus fréquente peut être nécessaire en cas de chute du nombre de leucocytes au-dessous de 3 000 cellules/microlitre (cellules/mm³). Une adaptation de la dose due à la myélosuppression est recommandée (voir rubrique 4.2).

Sauf s'il est essentiel, le cyclophosphamide ne doit pas être administré à des patients dont le nombre de leucocytes est inférieur à 2 500 cellules/microlitre (cellules/mm³) et/ou le nombre de plaquettes est inférieur à 50 000 cellules/microlitre (cellules/mm³).

L'intensité de la chute du nombre de cellules dans le sang périphérique et du nombre de thrombocytes et le délai nécessaire au rétablissement de ces nombres peuvent augmenter avec les doses de cyclophosphamide.

Les nadirs de la réduction du nombre de leucocytes et du nombre de thrombocytes sont atteints dans les semaines 1 et 2 de traitement. La récupération de la moelle osseuse est relativement rapide, et les taux de cellules dans le sang périphérique se normalisent, en règle générale, après environ 20 jours.

Le traitement par cyclophosphamide peut être déconseillé, ou il doit être interrompu, ou la dose doit être réduite, chez les patients développant une infection sévère.

Une myélosuppression sévère doit être attendue, en particulier chez les patients prétraités par et/ou recevant une chimiothérapie et/ou une radiothérapie concomitantes.

Toxicité pour les reins et les voies urinaires

Une cystite hémorragique, une pyélite, une urétérite et une hématurie ont été rapportées avec le traitement par cyclophosphamide. Une ulcération/nécrose, une fibrose/contraction et un cancer secondaire de la vessie peuvent se développer.

L'urotoxicité peut imposer l'interruption du traitement. Des cas d'urotoxicité d'issue fatale ont été rapportés. Une urotoxicité peut survenir avec l'utilisation à court et à long terme du cyclophosphamide. Une cystite hémorragique a été rapportée après l'administration de doses uniques de cyclophosphamide. Une cystectomie peut s'avérer nécessaire en raison d'une fibrose, de saignements ou d'un cancer secondaire. Un traitement antérieur ou concomitant par radiothérapie ou busulfan peut accroître le risque de cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide. La cystite est généralement bactérienne dans un premier temps. Une colonisation bactérienne secondaire peut suivre.

Avant de commencer le traitement, il est nécessaire d'exclure ou de corriger toute obstruction des voies urinaires. Voir rubrique 4.3. La présence d'érythrocytes et d'autres signes d'uro/néphrotoxicité doit être recherchée régulièrement dans les sédiments urinaires. Un traitement approprié par Mesna et/ou puissante hydratation pour forcer la diurèse peut réduire de manière importante la fréquence et la sévérité de la toxicité vésicale. Il est important de veiller à ce que le patient vide sa vessie à intervalles réguliers. L'hématurie disparaît généralement quelques jours après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide, mais elle peut persister. La cystite hémorragique sévère nécessite généralement l'arrêt du traitement par cyclophosphamide.

Le traitement par cyclophosphamide a également été associé à une néphrotoxicité, notamment une nécrose des tubules rénaux.

Une hyponatrémie associée à l'augmentation de la masse hydrique totale, une intoxication aiguë à l'eau et un syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été rapportés en association avec l'administration de cyclophosphamide. Des issues fatales ont été décrites.

Cardiotoxicité, utilisation chez les patients ayant une maladie cardiaque

Une myocardite et une myopéricardite, accompagnées d'un épanchement péricardique et d'une tamponnade cardiaque, ont été rapportées avec le traitement par cyclophosphamide et ont conduit à une insuffisance cardiaque congestive sévère, parfois fatale. L'examen histopathologique a essentiellement montré une myocardite hémorragique. Un hémopéricarde secondaire est apparu en conséquence de la myocardite hémorragique et de la nécrose myocardique. Une toxicité cardiaque aiguë a été rapportée avec des doses uniques de seulement 20 mg/kg de cyclophosphamide.

Après exposition à différents protocoles thérapeutiques incluant le cyclophosphamide, des arythmies supraventriculaires (notamment une fibrillation et un flutter auriculaires) ainsi que des arythmies ventriculaires (y compris un allongement sévère de l'intervalle QT associé à une tachyarythmie ventriculaire) ont été décrites chez des patients avec ou sans autres signes de cardiotoxicité.

Le risque de cardiotoxicité lié au traitement par cyclophosphamide peut être accru après administration de doses élevées de cyclophosphamide, chez les patients ayant un âge avancé ou chez les patients ayant reçu une radiothérapie antérieure dans la région cardiaque ou recevant un traitement concomitant par d'autres agents cardiotoxiques. Voir rubrique 4.5.

Une prudence particulière s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité et les patients ayant une maladie cardiaque préexistante.

Toxicité pulmonaire

Une pneumopathie et une fibrose ont été décrites après le traitement par cyclophosphamide. Une maladie veino-occlusive pulmonaire et d'autres formes de toxicité pulmonaire ont également été rapportées. Une toxicité pulmonaire conduisant à une insuffisance respiratoire a été rapportée. Même si l'incidence de la toxicité pulmonaire induite par le cyclophosphamide est faible, le pronostic des patients touchés est mauvais. L'apparition tardive d'une pneumopathie (plus de 6 mois après le début de l'administration de cyclophosphamide) semble être associée à une mortalité particulièrement élevée. La pneumopathie peut se manifester même plusieurs années après le traitement par cyclophosphamide. Une toxicité pulmonaire aiguë a été rapportée après administration d'une dose unique de cyclophosphamide.

Cancers secondaires

Comme tous les traitements cytotoxiques, le traitement par cyclophosphamide est associé à un risque de tumeurs secondaires et de leurs précurseurs.

Le risque de cancer des voies urinaires, ainsi que le risque de leucémie aiguë causée par des altérations myélodysplasiques, sont augmentés. Les autres cancers rapportés après l'utilisation de cyclophosphamide ou de protocoles incluant le cyclophosphamide comprennent les lymphomes, le cancer de la thyroïde et les sarcomes. Dans certains cas, le cancer secondaire est apparu plusieurs années après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide. Un cancer a également été décrit après une exposition in utero. Le risque de cancer de la vessie peut être considérablement réduit par une prophylaxie de la cystite hémorragique.

Maladie veino-occlusive hépatique (MVOH)

Une maladie veino-occlusive hépatique a été rapportée chez des patients recevant du cyclophosphamide. Le facteur le plus important dans le cas de la maladie veino-occlusive semble être le traitement cytoréducteur qui est utilisé en préparation à une greffe de moelle osseuse et qui comprend l'association de cyclophosphamide avec une radiothérapie corporelle totale, du busulfan ou d'autres agents (voir rubrique 4.5). Après un traitement cytoréducteur, le syndrome clinique se développe 1 à 2 semaines après la greffe et il est caractérisé par un gain pondéral soudain, une hépatomégalie douloureuse, des ascites et une hyperbilirubinémie/un ictère. Toutefois, l'apparition progressive d'une MVOH a également été rapportée chez des patients recevant de faibles doses immunosuppressives de cyclophosphamide à long terme.

Un syndrome hépatorénal ou un dysfonctionnement de plusieurs organes peut survenir comme complication d'une MOVH. Une issue fatale de la MOVH induite par le cyclophosphamide a été décrite. Les facteurs de risque prédisposant un patient au développement d'une MVOH comprennent des troubles préexistants de la fonction hépatique, une radiothérapie antérieure de l'abdomen et un faible score de performances. Une réduction de l'incidence des MVOH a été rapportée lorsqu'un intervalle de temps d'au moins 24 heures est respecté entre la dernière administration de busulfan et la première administration de cyclophosphamide (voir rubriques 4.2 et 4.5).

Génotoxicité

Le cyclophosphamide est génotoxique et mutagène, à la fois dans les cellules somatiques et dans les cellules germinales mâles et femelles. Par conséquent, les femmes ne doivent pas débiter de grossesse et les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par cyclophosphamide.

Les femmes ne doivent pas débiter de grossesse pendant le traitement et pendant une période de 12 mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant une période de 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les études menées chez l'animal montrent que l'exposition des ovocytes pendant la phase de développement folliculaire peut entraîner une baisse du taux d'implantations et de gestations viables, ainsi qu'un risque accru de malformations. Cet effet doit être pris en compte lorsqu'on envisage une fécondation ou une grossesse après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide. La durée du développement folliculaire chez l'être humain n'est pas connue, mais elle pourrait être supérieure à 12 mois. Les femmes et les hommes sexuellement actifs doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant ces périodes (voir rubrique 4.6).

Fertilité

Le cyclophosphamide interfère avec l'ovogenèse et la spermatogenèse. Il peut entraîner une stérilité chez les deux sexes. Les hommes traités par cyclophosphamide doivent recevoir une information sur la conservation du sperme avant le traitement (voir rubrique 4.6).

Altération de la cicatrisation des plaies

Le cyclophosphamide peut interférer avec la cicatrisation normale des plaies.

PRÉCAUTIONS

Alopécie

Une alopécie a été décrite et sa fréquence augmente avec la dose. L'alopécie peut évoluer jusqu'à une calvitie. Une repousse des cheveux peut être attendue après l'arrêt du traitement ou même pendant sa poursuite, quoique peut-être avec une texture ou une couleur différente.

Nausées et vomissements

L'administration de cyclophosphamide peut provoquer des nausées et des vomissements. Les directives actuelles concernant l'utilisation d'antiémétiques pour la prévention et l'amélioration des nausées et des vomissements doivent absolument être prises en compte. La consommation d'alcool peut accroître les nausées et vomissements induits par le cyclophosphamide.

Stomatite

L'administration de cyclophosphamide peut provoquer une stomatite (inflammation de la muqueuse buccale). Les directives actuelles concernant les mesures de prévention et d'amélioration de la stomatite doivent absolument être prises en compte.

Administration paraveineuse

L'effet cytostatique du cyclophosphamide survient uniquement après son activation, qui se produit essentiellement dans le foie. Par conséquent, le risque de lésion tissulaire due à l'administration paraveineuse accidentelle est faible.

En cas d'administration paraveineuse accidentelle de cyclophosphamide, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la solution de cyclophosphamide extravasculaire doit être aspirée au moyen de la canule en place et d'autres mesures adaptées doivent être instaurées. La zone concernée doit ensuite être rincée avec du sérum physiologique et le bras ou la jambe doit être mis(e) au repos.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, en particulier les patients ayant une insuffisance rénale sévère, une diminution de l'excrétion rénale peut avoir pour conséquence une augmentation des taux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites, ce qui peut accroître la toxicité du médicament. Ceci doit être pris en compte lors de la détermination de la posologie chez ces patients. Voir rubrique 4.2.

Utilisation chez les patients présentant une insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique sévère peut inhiber l'activation du cyclophosphamide, ce qui peut altérer l'efficacité du traitement par Cyclofosfamide Accord. Ceci doit être pris en compte lors de la sélection de la dose et de l'estimation de la réponse au médicament. Voir rubrique 4.2. En raison de l'effet porphyrogène du cyclophosphamide, les patients atteints de porphyrie aiguë doivent être traités avec prudence.

Utilisation chez les patients surrénalectomisés

Les patients présentant une insuffisance surrénalienne peuvent nécessiter une dose supplémentaire de corticoïdes lorsqu'ils sont exposés au stress lié à la toxicité des agents cytostatiques, notamment du cyclophosphamide.

Utilisation chez les patients présentant un diabète sucré

La prudence est également recommandée chez les patients diabétiques, car le cyclophosphamide peut interagir avec l'insuline et d'autres agents hypoglycémisants (voir également la rubrique 4.5).

Utilisation chez les patients ayant récemment subi une intervention chirurgicale

En général, les agents cytostatiques (parmi lesquels le cyclophosphamide) ne doivent pas être administrés aux patients qui ont subi une intervention chirurgicale au cours des 10 jours précédents.

Une dose maximale de 60 mg/kg de ce médicament administrée à un adulte pesant 70 kg entraînerait une exposition à 186 mg/kg d'éthanol pouvant entraîner une augmentation du taux d'alcool dans le sang (TAC) d'environ 31 mg/100 ml.

A titre de comparaison, pour un adulte buvant un verre de vin ou 500 ml de bière, l'alcoolémie est probablement d'environ 50 mg/100 ml.

Co-administration avec des médicaments contenant par ex. le propylène glycol ou l'éthanol peuvent entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

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

Le cyclophosphamide est inactif, mais il est métabolisé dans le foie, essentiellement par les CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4, en deux métabolites actifs.

L'administration concomitante ou l'administration séquentielle d'autres médicaments ou traitements avec le cyclophosphamide pouvant accroître la probabilité ou la sévérité d'effets toxiques (par le biais d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques) nécessite une évaluation individuelle soigneuse du bénéfice et des risques attendus.

Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter tout signe de toxicité et de permettre une intervention en temps opportun. Les patients traités par cyclophosphamide et par des agents qui réduisent son activité doivent être surveillés afin de déceler une réduction potentielle de l'efficacité thérapeutique, et d'adapter la dose si nécessaire.

Interactions ayant une incidence sur la pharmacocinétique du cyclophosphamide et de ses métabolites

- L'activation réduite du cyclophosphamide peut altérer l'efficacité du traitement par cyclophosphamide. Les substances qui retardent l'activation du cyclophosphamide comprennent :
 - l'aprépitant,
 - le bupropion,
 - le busulfan : une diminution de la clairance du cyclophosphamide et une prolongation de sa demi-vie d'élimination ont été décrites chez des patients qui avaient reçu du cyclophosphamide à dose élevée moins de 24 heures après l'administration de busulfan à dose élevée. Une incidence accrue de maladie veino-occlusive hépatique et de mucosite a été rapportée avec l'administration concomitante (voir rubriques 4.2 et 4.4).
 - la ciprofloxacine : lorsque ce médicament est administré avant l'administration de cyclophosphamide (pour le conditionnement avant une greffe de moelle osseuse), la ciprofloxacine peut entraîner une régression de la maladie sous-jacente ;
 - le chloramphénicol ;
 - les antimycotiques azolés (fluconazole, itraconazole) : les antimycotiques azolés sont connus pour inhiber les enzymes à cytochrome P450. Des quantités accrues de produits de dégradation toxiques du cyclophosphamide ont été décrites en association avec l'itraconazole.
 - les inhibiteurs du CYP2B6 et du CYP3A4 (névirapine, ritonavir) : l'administration concomitante peut réduire l'efficacité du cyclophosphamide.
 - le prasugrel ;
 - les sulfonamides, par exemple, la sulfadiazine, le sulfaméthoxazole et la sulfapyridine ;
 - le thiotépa : une forte inhibition de la bioactivation du cyclophosphamide en cas de chimiothérapie incluant du thiotépa à dose élevée a été constatée lorsque le thiotépa était administré 1 heure avant le cyclophosphamide.
 - l'ondansétron : des cas d'interaction pharmacocinétique ont été rapportés entre l'ondansétron et le cyclophosphamide à dose élevée, entraînant une diminution de l'ASC du cyclophosphamide.
 - le pamplemousse (fruit ou jus), la rifampicine, le millepertuis : l'administration concomitante avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut réduire l'efficacité ou augmenter la toxicité du cyclophosphamide.

- Une augmentation de la concentration des métabolites cytotoxiques peut se produire avec :
 - l'allopurinol : une augmentation de la suppression médullaire a été rapportée ;
 - l'azathioprine : risque accru d'hépatotoxicité (nécrose hépatique) ;
 - l'hydrate de chloral ;
 - la cimétidine ;
 - le disulfiram ;
 - le glycéraldéhyde ;
 - les inducteurs des enzymes microsomaux hépatiques et extrahépatiques humaines (par ex., les enzymes à cytochrome P450) : La possibilité d'une augmentation de l'activité doit être prise en compte en cas de traitement antérieur ou de traitement concomitant prévu avec des médicaments connus pour induire une activité d'enzymes microsomaux hépatiques et extrahépatiques, comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis, les benzodiazépines et les corticoïdes ;
 - les inhibiteurs de protéase : l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de protéase peut accroître la concentration des métabolites cytotoxiques. L'utilisation de schémas thérapeutiques à base d'inhibiteurs de protéase s'est révélée être associée à une fréquence plus élevée d'infections et de neutropénies chez des patients recevant du cyclophosphamide, de la doxorubicine et de l'étoposide (CDE) comparativement à un protocole à base d'INNTI. Une incidence accrue de mucosites est rapportée en cas de traitement combiné par cyclophosphamide (CDE) et saquinavir.
 - le dabrafénib

Interactions pharmacodynamiques et interactions de mécanisme inconnu ayant une incidence sur l'utilisation du cyclophosphamide

L'utilisation concomitante ou séquentielle de cyclophosphamide et d'autres agents ayant des toxicités similaires peut provoquer des effets toxiques combinés (accrus).

- Une augmentation de l'hématotoxicité et/ou de l'immunosuppression peut résulter d'un effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple :
 - des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine : les IECA peuvent provoquer une leucopénie.
 - du natalizumab ;
 - du paclitaxel : une augmentation de l'hématotoxicité a été rapportée lorsque le cyclophosphamide était administré après une perfusion de paclitaxel ;
 - de diurétiques thiazidiques (par ex., l'hydrochlorothiazide) : une augmentation de la suppression médullaire a été rapportée ;
 - de la zidovudine ;
 - de la clozapine.

- Une augmentation de la cardiotoxicité peut résulter d'un effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple :
 - des anthracyclines ;
 - de la mitomycine ;
 - de la cytarabine ;
 - de la pentostatine ;
 - d'une radiothérapie de la région cardiaque ou d'une irradiation corporelle totale en association à des doses élevées de cyclophosphamide ;
 - du trastuzumab.

- Une augmentation de la toxicité pulmonaire peut résulter d'un effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple :
 - de l'amiodarone ;
 - du G-CSF, du GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes, facteur de stimulation des colonies de granulocytes-macrophages) : les rapports suggèrent un risque accru de toxicité pulmonaire chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique incluant le cyclophosphamide et le G-CSF ou le M-CSF.

- Une augmentation de la néphrotoxicité peut résulter d'un effet combiné du cyclophosphamide et, par exemple :
 - de l'amphotéricine B ;
 - de l'indométacine : une intoxication hydrique aiguë a été décrite suite à l'utilisation concomitante d'indométacine.

Autres interactions

- Alcool

Une activité antitumorale réduite a été constatée chez des animaux porteurs d'une tumeur en cas de consommation d'éthanol (alcool) et d'administration concomitante de cyclophosphamide à faible dose. Chez certains patients, l'alcool peut accroître les vomissements et les nausées induits par le cyclophosphamide.

- Étanercept

Chez les patients présentant une granulomatose de Wegener, l'ajout d'étanercept au traitement standard, incluant le cyclophosphamide, a été associé à une incidence accrue de cancers solides non cutanés.

- Métronidazole

Une encéphalopathie aiguë a été rapportée chez un patient recevant du cyclophosphamide et du métronidazole. Le lien de causalité n'est pas clair. Dans les études menées chez l'animal, l'association de cyclophosphamide et de métronidazole a été associée à une toxicité accrue du cyclophosphamide.

- Tamoxifène

L'utilisation concomitante d'une chimiothérapie et de tamoxifène peut accroître le risque de complications thromboemboliques.

Interactions influant sur la pharmacocinétique et/ou l'action d'autres médicaments

- Bupropion,
Le métabolisme du cyclophosphamide par le CYP2B6 peut inhiber le métabolisme du bupropion.
- Coumarine
Une augmentation et une diminution des effets de la warfarine ont été rapportées chez des patients qui recevaient du cyclophosphamide et de la warfarine.
- Ciclosporine
Des concentrations sériques plus faibles de ciclosporine ont été observées chez des patients recevant du cyclophosphamide en association à de la ciclosporine que chez des patients qui ne recevaient que de la ciclosporine. Cette interaction peut entraîner une augmentation de l'incidence de la maladie du greffon contre l'hôte (MGCH).
- Myorelaxants dépolarisants
Le traitement par cyclophosphamide provoque une inhibition marquée et persistante de l'activité de la cholinestérase. Une apnée prolongée peut se produire avec les myorelaxants dépolarisants administrés de façon concomitante (par ex., la succinylcholine, le suxaméthonium), résultant d'une diminution du taux de pseudocholinestérase. Si un patient a été traité avec du cyclophosphamide dans les 10 jours précédant une anesthésie générale, l'anesthésiste doit en être informé.
- Digoxine, β -acétyldigoxine.
Une altération de l'absorption des comprimés de digoxine et de β -acétyldigoxine a été rapportée lors d'un traitement cytotoxique concomitant.
- Vaccins
On peut s'attendre à ce que les effets immunosuppresseurs du cyclophosphamide réduisent la réponse à la vaccination. L'administration de vaccins vivants peut donner lieu à une infection induite par les vaccins.
- Vérapamil
Le traitement cytotoxique peut réduire l'absorption intestinale du vérapamil administré par voie orale.
- Dérivés des sulfonylurées
Une chute de la glycémie est possible en cas d'utilisation concomitante de cyclophosphamide et de dérivés des sulfonylurées.

Excipients :

La co-administration avec tout substrat de l'alcool déshydrogénase tel que l'éthanol peut induire des effets indésirables graves chez les nouveau-nés.

Co-administration avec des médicaments contenant par ex. le propylène glycol ou l'éthanol peuvent entraîner une accumulation d'éthanol et induire des effets indésirables, en particulier chez les jeunes enfants ayant une capacité métabolique faible ou immature.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer

Les jeunes filles traitées par cyclophosphamide durant la période prépubertaire développent généralement les caractères sexuels secondaires normalement et ont des règles régulières.

Les jeunes filles traitées par cyclophosphamide durant la période prépubertaire ont conçu des enfants par la suite.

Les jeunes filles traitées par cyclophosphamide ayant conservé leur fonction ovarienne après le traitement présentent un risque accru de développement d'une ménopause prématurée (arrêt des cycles menstruels avant l'âge de 40 ans).

Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes ne doivent pas débuter de grossesse pendant le traitement et pendant une période de 12 mois après l'arrêt du traitement.

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement et pendant une période de 6 mois après l'arrêt du traitement.

Les femmes et les hommes sexuellement actifs doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant ces périodes.

Grossesse

Des données très limitées sont disponibles concernant l'utilisation du cyclophosphamide chez les femmes enceintes. De multiples malformations congénitales graves ont été rapportées après une utilisation pendant le premier trimestre.

Les études menées chez l'animal ont mis en évidence un potentiel tératogène et d'autres effets toxiques sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Compte tenu des données tirées des événements constatés chez l'être humain, des études réalisées chez l'animal et du mécanisme d'action du cyclophosphamide, son utilisation pendant la grossesse, en particulier pendant le premier trimestre, est déconseillée.

Au cas par cas, le bénéfice potentiel du traitement doit être mis en balance avec les risques potentiels pour le fœtus.

Allaitement

Le cyclophosphamide est excrété dans le lait maternel. Une neutropénie, une thrombocytopénie, un faible taux d'hémoglobine et des diarrhées ont été constatés chez des enfants dont les mères étaient traitées par cyclophosphamide et continuaient à allaiter. L'allaitement est contre-indiqué pendant le traitement par cyclophosphamide (voir rubrique 4.3).

Fertilité

Le cyclophosphamide interfère avec l'ovogenèse et la spermatogenèse. Il peut entraîner une stérilité chez les deux sexes. Chez les femmes, le cyclophosphamide peut provoquer une aménorrhée transitoire ou permanente, et chez les jeunes garçons traités par cyclophosphamide pendant la période prépubertaire, une oligospermie ou une azoospermie. Les hommes traités par cyclophosphamide peuvent développer une oligospermie ou une azoospermie. Avant le traitement des hommes par cyclophosphamide, il convient de les informer de la possibilité de conservation de sperme viable collecté avant le traitement.

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

Les patients traités par cyclophosphamide peuvent présenter des effets indésirables (notamment des nausées, des vomissements, des étourdissements, une vision trouble, des troubles visuels) qui sont susceptibles d'avoir une incidence sur leur aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. La décision d'autoriser le patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines doit être prise au cas par cas par le médecin.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables rapportée ci-dessous est dérivée des essais cliniques et de l'expérience acquise depuis la mise sur le marché du médicament.

La fréquence des effets indésirables est définie à l'aide de la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée.

Infections et infestations

Fréquent : Infections¹

Peu fréquent : Pneumonie², septicémie¹

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incluant kystes et polypes)

Rare : Leucémie aiguë³, syndrome myélodysplasique, tumeurs malignes secondaires, cancer de la vessie, cancer de l'uretère

Très rare : Syndrome de lyse tumorale

Fréquence indéterminée : Lymphome non hodgkinien, sarcome, carcinome à cellules rénales, cancer du bassin, cancer de la thyroïde

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très fréquent : Myélosuppression⁴, leucopénie, neutropénie

Fréquent ; Neutropénie fébrile

Peu fréquent : Thrombocytopénie, anémie

Très rare : Coagulation intravasculaire disséminée, syndrome hémolytique et urémique

Fréquence indéterminée : Agranulocytose, lymphopénie, diminution du taux d'hémoglobine

Affections du système immunitaire

Très fréquent : Immunosuppression

Peu fréquent : Réaction anaphylactique/anaphylactoïde, réaction d'hypersensibilité

Très rare : Choc anaphylactique

Affections endocriniennes

Rare : SIADH (Syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique)

Fréquence indéterminée : Intoxication hydrique aiguë

Trouble du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : Anorexie

Rare : Déshydratation

Très rare : Hyponatrémie

Fréquence indéterminée : Hyperglycémie, hypoglycémie

Affections psychiatriques

Très rare : État confusionnel

Affections du système nerveux

Peu fréquent : Neuropathie périphérique, polyneuropathie, névralgie

Rare : Convulsions, sensations vertigineuses

Très rare : Dysgueusie, hypogueusie, paresthésie

Fréquence indéterminée : Neurotoxicité⁵, syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible⁶, encéphalopathie

Affections oculaires

Rare : Vision trouble

Très rare : Troubles visuels, conjonctivite, œdème oculaire⁷

Fréquence indéterminée : Augmentation du larmoiement

Affections de l'oreille et du labyrinthe

Peu fréquent : Surdité

Fréquence indéterminée : Acouphènes

Affections cardiaques

Peu fréquent : Insuffisance cardiaque⁸, cardiomyopathie, myocardite, tachycardie
Rare : Arythmie ventriculaire, arythmie supraventriculaire
Très rare : Fibrillation ventriculaire, angor, infarctus du myocarde, péricardite, fibrillation auriculaire, arrêt cardiaque
Fréquence indéterminée : Tachycardie ventriculaire, choc cardiogénique, épanchement péricardique, palpitations, bradycardie, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme.

Affections vasculaires

Peu fréquent : Bouffées vasomotrices
Rare : Hémorragie
Très rare : Thromboembolie, hypertension, hypotension
Fréquence indéterminée : Embolie pulmonaire, thrombose veineuse, vascularite, ischémie périphérique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales^{8,9}

Très rare : Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA), fibrose interstitielle pulmonaire chronique, œdème pulmonaire, bronchospasme, dyspnée, hypoxie, toux.
Fréquence indéterminée : Maladie veino-occlusive pulmonaire, alvéolite allergique, pneumopathie, congestion nasale, douleur oropharyngée, rhinorrhée, éternuements, bronchiolite oblitérante, épanchement pleural

Affections gastro-intestinales

Fréquent ; Inflammation des muqueuses
Très rare : Entérocolite hémorragique, pancréatite aiguë, ascites, stomatite, diarrhées, vomissements, constipation, nausées
Fréquence indéterminée : Hémorragie gastro-intestinale, typhlite, colite, entérite, douleurs abdominales, inflammation des glandes salivaires parotides

Affections hépatobiliaires

Fréquent ; Anomalies de la fonction hépatique
Rare : Hépatite
Très rare : Maladie veino-occlusive hépatique, hépatomégalie, ictère, activation de l'hépatite virale
Fréquence indéterminée : Cholestase hépatique, hépatotoxicité¹⁰, hépatite cytolytique

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Très fréquent : Alopécie¹¹
Rare : Rash, dermatite, décoloration des ongles, décoloration de la peau¹²
Très rare : Syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème induit par les rayonnements, prurit (y compris démangeaisons inflammatoires), dermatite toxique
Fréquence indéterminée : Érythème polymorphe, érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome main-pied), urticaire, érythème, œdème du visage, hyperhidrose

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Très rare : Rhabdomyolyse, crampes
Fréquence indéterminée : Sclérodémie, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie

Affections du rein et des voies urinaires

Très fréquent : Cystite, microhématurie
Fréquent : Cystite hémorragique, macrohématurie
Très rare : Hémorragie sous-urétrale, œdème de la paroi vésicale, fibrose et sclérose vésicale, insuffisance rénale, hypercréatinémie, nécrose tubulaire rénale, cystite ulcéreuse
Fréquence indéterminée : Affection tubulaire rénale, néphropathie toxique, urétérite hémorragique, contraction vésicale, diabète insipide néphrogénique, cellules épithéliales atypiques de la vessie urinaire, élévation de l'azote uréique sanguin

Affections gravidiques, puerpérales et périnatales

Fréquence indéterminée : Travail prématuré

Affections des organes de reproduction et du sein

Fréquent : Altération de la spermatogenèse

Peu fréquent : Troubles de l'ovulation (rarement irréversibles)

Rare : Aménorrhée¹³, azoospermie/aspermie¹³, oligospermie¹³

Fréquence indéterminée : Stérilité, insuffisance ovarienne, oligoménorrhée, atrophie testiculaire

Affections congénitales, familiales et génétiques

Fréquence indéterminée : Décès intra-utérin, malformation fœtale, retard de croissance fœtale, toxicité fœtale, effet carcinogène sur la descendance

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Très fréquent : Fièvre

Fréquent : Frissons, asthénie, malaise

Rare : Douleurs thoraciques

Très rare : Céphalées, douleurs, insuffisance multiorganique, réactions au point d'injection/de perfusion (thrombose, nécrose, phlébite, inflammation, douleur, œdème, érythème)

Fréquence indéterminée : Œdème, syndrome grippal

Investigations

Peu fréquent : Élévation de la lactate déshydrogénase sanguine, élévation de la protéine C-réactive, modifications de l'ECG, diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG), diminution des hormones sexuelles féminines

Très rare : Prise de poids

Fréquence indéterminée : Diminution des taux d'œstrogènes sanguins, élévation des taux sanguins de gonadotrophine

¹Risque accru et sévérité supérieure des pneumonies (y compris d'issue fatale), d'autres infections bactériennes, fongiques, virales, à protozoaires et parasitaires ; réactivation d'infections latentes, y compris hépatite virale, tuberculose, virus CJ avec leucoencéphalopathie multifocale progressive (y compris d'issue fatale), à *pneumocystis jiroveci*, zona, *strongyloides*, septicémie et choc septique (y compris d'issue fatale).

²y compris d'issue fatale

³y compris leucémie myéloïde aiguë, leucémie promyélocytaire aiguë

⁴se manifestant par une insuffisance médullaire, une pancycopénie, une neutropénie, une agranulocytose, une granulocytopénie, une thrombocytopénie (complicée par une hémorragie), une leucopénie, une anémie

⁵se manifestant par une myélopathie, une neuropathie périphérique, une polyneuropathie, une névralgie, une dysesthésie, une hypoesthésie, une paresthésie, des tremblements, une dysgueusie, une hypogueusie, une parosmie.

⁶se manifestant par des céphalées, un fonctionnement mental altéré, des convulsions et des troubles de la vision allant de l'effet de flou à la perte de vision

⁷Observé conjointement à une réaction allergique

⁸y compris d'issue fatale

⁹Même si l'incidence de la toxicité pulmonaire induite par le cyclophosphamide est faible, le pronostic des patients touchés est mauvais.

¹⁰Insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique, ascites, hépatomégalie, ictère, hyperbilirubinémie, élévation des enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, ALP, gamma-GT)

¹¹peut évoluer vers une calvitie

¹²des mains et des talons

¹³persistante

Population pédiatrique

Le profil d'utilisation du cyclophosphamide chez les patients pédiatriques est proche de celui du vol.

Remarque :

Les complications graves telles que la trombo-embolie, les saignements intravasculaires génésiques et le syndrome hémolytique-urémique peuvent être opérés pour la *gevolg van de onderliggende aandoeningen*, mais la fréquence de ces complications peut également être liée à la chimiothérapie avec l'accord Cyclophosphamide.

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 :

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

4.9 Surdosage

- Les conséquences graves d'un surdosage comprennent les manifestations de toxicités dose-dépendantes telles que : myélosuppression, urotoxicité, cardiotoxicité (y compris insuffisance cardiaque), maladie hépatique veino-occlusive et stomatite. Voir rubrique 4.4.
- En cas de surdosage, le développement de toxicités, et d'une hématotoxicité en particulier, doit être étroitement surveillé.
- Il n'existe pas d'antidote spécifique pour un surdosage du cyclophosphamide.
- Le cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables. Par conséquent, une hémodialyse rapide est indiquée lors du traitement d'un surdosage suicidaire ou accidentel ou d'une intoxication.
- Le surdosage doit être pris en charge à l'aide de mesures de soutien, notamment un traitement adapté par les méthodes les plus récentes en cas d'infection concomitante, de myélosuppression ou d'autre toxicité.
- La prophylaxie de la cystite au moyen de mesna peut permettre de prévenir ou de limiter les effets urotoxiques en cas de surdosage du cyclophosphamide.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antinéoplasiques et immunomodulateurs ; antinéoplasiques.

Agents alkylants Analogues de moutarde azotée

Code ATC : L01AA01

L'effet cytostatique du cyclophosphamide a été démontrée dans de nombreux types de tumeurs. Il est probable que le cyclophosphamide influence la phase S ou G2 du cycle cellulaire.

Il reste à démontrer si l'effet cytostatique est entièrement dépendant de l'alkylation de l'ADN ou si d'autres mécanismes tels qu'une inhibition des processus de transformation de la chromatine ou une inhibition des ADN polymérases jouent un rôle. Le métabolite acroléine n'a pas d'activité antinéoplasique, mais il est responsable de l'effet indésirable urotoxique.

L'effet immunosuppresseur du cyclophosphamide est basé sur le fait que le cyclophosphamide a un effet inhibiteur sur les lymphocytes B, les lymphocytes T CD4+ et dans une moindre mesure, sur les lymphocytes T CD8+. En outre, il est supposé que le cyclophosphamide a un effet inhibiteur sur le suppresseur qui régule la classe d'anticorps IgG2. La résistance croisée, en particulier avec des agents cytotoxiques structurellement apparentés, par exemple, l'ifosfamide, ainsi que d'autres agents alkylants, ne peut être exclue.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le cyclophosphamide est administré sous forme d'un promédicament inactif qui est activé dans le foie.

Absorption

Le cyclophosphamide est rapidement et presque totalement absorbé à partir des sites parentéraux.

Distribution

Moins de 20 % du cyclophosphamide est lié aux protéines plasmatiques. La liaison des métabolites du cyclophosphamide aux protéines est plus élevée, mais elle est inférieure à 70 %. Le taux de liaison des métabolites actifs aux protéines n'est pas connu.

Le cyclophosphamide passe dans le liquide céphalorachidien et dans le lait maternel. Le cyclophosphamide et ses métabolites peuvent traverser le placenta.

Biotransformation

Le cyclophosphamide est activé dans le foie en métabolites actifs, à savoir le 4-hydroxy-cyclophosphamide et l'aldofosfamide (forme tautomère du 4-hydroxy-cyclophosphamide), à travers un métabolisme de 1^{er} passage par des enzymes à cytochrome P450 (CYP). Différentes isoenzymes CYP contribuent à la bioactivation du cyclophosphamide, notamment les CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 et 3A4, 2B6, affichant la plus grande activité 4-hydroxylase. La détoxification est essentiellement réalisée par des glutathion-S-transférases (GSTA1, GSTP1) et par des alcool déshydrogénases (ALDH1, ALDH3). Deux à quatre heures après l'administration de cyclophosphamide, les concentrations plasmatiques des métabolites actifs sont maximales, après quoi une diminution rapide des concentrations plasmatiques a lieu.

Élimination

La demi-vie plasmatique du cyclophosphamide est d'environ 4 à 8 heures chez l'adulte et chez l'enfant. Les demi-vies plasmatiques des métabolites actifs ne sont pas connues.

Après administration intraveineuse de doses élevées dans le cadre d'une allogreffe de moelle osseuse, la concentration plasmatique du cyclophosphamide pur suit une cinétique linéaire de premier ordre. Comparativement au traitement par cyclophosphamide classique, il y a une augmentation de métabolites inactifs, indiquant une saturation des systèmes enzymatiques activateurs, mais pas aux stades du métabolisme conduisant à des métabolites inactifs. Pendant le cours d'un traitement par cyclophosphamide à dose élevée administré sur plusieurs jours, on constate une diminution au niveau des aires sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps de la molécule mère, probablement en raison de l'auto-induction de l'activité métabolique microsomale.

Le cyclophosphamide et ses métabolites sont essentiellement excrétés par les reins.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité aiguë

La toxicité aiguë du cyclophosphamide est relativement faible. Cela a été démontré dans des études menées chez la souris, le cochon d'Inde, le lapin et le chien.

Toxicité chronique

L'administration chronique de doses toxiques a conduit à des lésions hépatiques se manifestant par une infiltration graisseuse du foie suivie d'une nécrose. La muqueuse intestinale n'a pas été touchée. Le seuil d'apparition de ces effets hépatiques était de 100 mg/kg chez le lapin et de 10 mg/kg chez le chien.

Potentiel mutagène et carcinogène

Les effets mutagènes du cyclophosphamide ont été démontrés dans divers tests *in vitro* et *in vivo*. Des aberrations chromosomiques ont également été observées chez l'être humain après administration de cyclophosphamide. Les effets carcinogènes du cyclophosphamide ont été démontrés dans des études animales menées chez le rat et la souris.

Potentiel tératogène

Les effets tératogènes du cyclophosphamide ont été démontrés chez diverses espèces animales (souris, rat, lapin, singe rhesus et chien). Le cyclophosphamide peut provoquer des malformations squelettiques, tissulaires et autres.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Propylène glycol (E1520)
Macrogol
Monothioglycérol
Éthanol anhydre

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert :

18 mois

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) en utilisant les diluants mentionnés dans la section 4.2.

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.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (2°C – 8°C).

Pour les conditions de conservation du médicament après première ouverture ou dilution, voir rubrique 6.3.

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

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

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

Pack de 1 flacon
Pack de 5 flacons
Pack de 6 flacons
Pack de 10 flacons

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Manutention

Le cyclophosphamide est un agent cytostatique. Par conséquent, la préparation et la manipulation de Cyclofosfamide Accord doivent toujours être conformes aux précautions de sécurité relatives à la manipulation des agents cytotoxiques. Le médicament ne doit pas être manipulé par les femmes enceintes ou qui allaitent.

Cyclofosfamide Accord est une solution stérile, limpide, incolore, prête à diluer, avec une concentration de 200 mg/ml de cyclophosphamide.

Injection de cyclophosphamide

Force	présentation en flacon
200mg/1ml	Flacon de 2 ml
500mg/2.5ml	Flacon de 5 ml
1000mg/5ml	Flacon de 5 ml
2000mg/10ml	Flacon de 10 ml

Instructions pour la dilution

1. Utiliser une technique aseptique lors de la dilution de Cyclofosfamide Accord pour l'administration intraveineuse.
2. Le volume approprié de la solution de Cyclofosfamide Accord doit être dilué jusqu'à une concentration minimale de 2 mg par ml (en cas de perfusion intraveineuse) ou de 20 mg par ml (en cas d'injection intraveineuse directe) avec les diluants répertoriés à la rubrique 4.2.
3. Les médicaments parentéraux doivent être inspectés visuellement pour déceler la présence de particules et de décolorations avant l'administration. Si des particules sont observées, ne pas administrer.
4. Les flacons vides ou le matériel (seringues, aiguilles, etc.) qui ont été utilisés pour la dilution et l'administration doivent être éliminés conformément aux exigences locales.

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

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

8. NUMÉRO(S) D'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

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10/07/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 07/2024