

ANNEXE I**RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT****1. DENOMINATION**

ENDOXAN ASTA 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cyclophosphamide monohydraté	535,00 mg
quantité correspondant à cyclophosphamide anhydre	500,00 mg

(D) Mannitol	1435,00 mg
--------------------	------------

pour un lyophilisat de 1485,00 mg

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat pour usage parentéral

4. DONNEES CLINIQUES**4.1 Indications thérapeutiques**

- . Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- . Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment microcellulaires, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aigües notamment lymphoïdes.
- . A forte dose, conditionnement des allo-et autogreffes médullaires.
- . A dose plus faible, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes.

4.2 Posologie et mode d'administration**Posologie :**

La posologie du cyclophosphamide est fonction de l'indication thérapeutique (traitement antitumoral ou immuno-dépresseur, type et localisation de la tumeur, traitement initial ou d'entretien) et de la place du médicament dans le traitement entrepris (utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytostatiques).

Elle est individuelle et doit tenir compte de l'état clinique et hématologique du patient (cf. Précautions d'emploi).

La cyclophosphamide injectable est habituellement utilisé à des doses moyennes de 150 à 1200 mg/m² chez l'enfant et de 500 à 4000 mg/m² chez l'adulte, toutes les 3 à 4 semaines, administrées :

- sur 1 à 3 jours à chaque cycle
- en 2 injections à 7 jours d'intervalle.

Mode d'administration :

Afin de préparer une solution isotonique prête à l'emploi, la poudre doit être dissoute dans de l'eau pour préparations injectables à raison de 50 ml pour 1 g. En cas de besoin, elle peut également être dissoute dans une solution de Ringer, dans du sérum physiologique ou du sérum glucosé. La solution reconstituée ne doit pas être conservée au delà de 48 heures et ne doit pas dépasser une concentration de 2 %.

La voie d'administration habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures). La perfusion sur 24 heures est également possible. Le médicament préalablement reconstitué dans l'eau pour préparations injectables est introduit dans le liquide de perfusion (soluté injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium).

Il est recommandé d'associer l'administration d'Uromitexan[®] à partir de 600 mg/m²/j et/ou d'assurer une hydratation suffisante.

Dans certains cas (voies veineuses déficientes), la voie I.M. peut être utilisée sans dépasser la dose de 500 mg par injection pour des raisons de volume.
D'autres voies peuvent être utilisées comme la voie intra-artérielle.

4.3 Contre-indications

- . Insuffisance médullaire sévère.
- . Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante.
- . Allergie connue au cyclophosphamide.
- . Allaitement, grossesse.

4.4 Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Mise en garde :

Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent suivre une contraception ou s'abstenir de rapports sexuels pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

La prudence est recommandée en cas d'insuffisance hépatique ou rénale préexistante qui devra, si besoin, être corrigée avant le début du traitement, ou pourra nécessiter une réduction de dose.

.../...

Avant de débiter le traitement, il est nécessaire de contrôler les infections éventuelles et de corriger les troubles électrolytiques importants.

Précautions d'emploi :

Une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle).

L'utilisation du cyclophosphamide peut nécessiter une adaptation de la posologie ou une variation de l'espacement des cycles chez les patients présentant un diabète insipide, une leucopénie, une thrombopénie ou une infiltration cellulaire tumorale de la moëlle osseuse.

Lors de l'utilisation prolongée ou de l'utilisation de fortes doses du médicament ou chez les patients à risque (radiothérapie antérieure du petit bassin, toxicité thérapeutique vésicale antérieure...), il est recommandé d'assurer une hydratation abondante et d'associer la prise d'Urometixan[®] pour prévenir les risques de cystite hémorragique (cf. posologie et mode d'administration). Il convient également de s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de pratiquer si nécessaire des contrôles réguliers du sédiment urinaire.

L'alopécie peut parfois être prévenue par la mise en place d'un garrot pneumatique à la racine des cheveux lors du traitement ou par celle d'un casque réfrigérant.

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

A très fortes doses, le cyclophosphamide peut entraîner une majoration des effets cardiotoxiques des anthracyclines ou des effets hypoglycémians des antidiabétiques.

L'allupurinol peut entraîner une augmentation des effets myélotoxiques du cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide peut entraîner une prolongation de l'apnée induite par le suxaméthonium.

4.6 Grossesse et allaitement

Le cyclophosphamide est contre indiqué.

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

4.8 Effets indésirables

La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne.

Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée peuvent être observées : elles sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par les antiémétiques. Ils peuvent aussi présenter une alopecie inconstante, transitoire et réversible.

Lors de l'emploi de doses élevées ou lors de traitements prolongés, il existe un risque de cystite (cf. précautions d'emploi).

Une aménorrhée ou une azoospermie sont possibles.

A très fortes doses, il existe un risque de cardiotoxicité (cardiomyopathie aiguë).

En cas de leucopénies sévères, les mesures suivantes sont préconisées : administration d'antibiotiques et/ou d'antifongiques. Elles peuvent être prévenues par l'utilisation des facteurs de croissances granulocytaires.

4.9 Surdosage

Il n'existe pas d'antidote spécifique du cyclophosphamide.

En cas de surdosage, il sera nécessaire d'adapter les soins en fonction de la toxicité constatée.

Au niveau rénal, l'Uromitexan® bloque le pouvoir irritant de l'acroléine, métabolite toxique pour la muqueuse vésicale formé au cours de la biotransformation du cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide est dialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Antinéoplasique cytostatique alkylant (alcoylant).

Le cyclophosphamide agit par interaction directe sur l'ADN en formant des liaisons covalentes avec les substrats nucléophiles par l'intermédiaire de ses radicaux alcoyles. Ceci entraîne des modifications profondes chimiques ou enzymatiques de l'ADN ainsi que la formation de "ponts" alcoyles intrabrinés ou interbrinés, avec pour conséquence une inhibition de la transcription et la réplication de l'ADN aboutissant à la destruction cellulaire. Cette action est cycle dépendante, elle respecte les cellules en G₀.

Immunodépresseur.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Le cyclophosphamide nécessite une métabolisation hépatique pour agir.

La courbe d'évolution plasmatique du cyclophosphamide est biphasique, avec une demi-vie d'élimination moyenne de 4 à 8 heures. Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14 %) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %).

.../...

La barrière hémato-encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites, ce qui explique son intérêt dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.

5.3 Données de sécurité précliniques

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Incompatibilités

Il n'existe pas actuellement d'incompatibilités majeures connues.

6.2 Durée de conservation

3 ans.

6.3 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.4 Nature et contenance du récipient

flacon (verre)

6.5 Mode d'emploi, instructions concernant la manipulation

Utiliser de préférence en perfusion intraveineuse après dilution extemporanée dans 50 ml d'eau pour préparations injectables.

7. PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE

558 926-2 : lyophilisat en flacon (verre) ; boîte de 5

8. CONDITION DE DELIVRANCE

Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier

9. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Laboratoires SARGET
Avenue J.F. Kennedy
33700 MERIGNAC

10. DATE D'APPROBATION/REVISION

adec

ANNEXE II
NOTICE

1. IDENTIFICATION DU MEDICAMENT**a) DENOMINATION**

ENDOXAN ASTA 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

b) COMPOSITION QUALITATIVE

Cyclophosphamide monohydraté
(D) Mannitol

COMPOSITION QUANTITATIVE

Cyclophosphamide monohydraté 535,00 mg

c) FORME PHARMACEUTIQUE

lyophilisat pour usage parentéral

d) CLASSE PHARMACO-THERAPEUTIQUE

Cytostatique/agent alkylant

e) NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

ASTRA MEDICA AG
Avenue J.F. Kennedy
33700 MARIIGNAC

**2. DANS QUEL(S) CAS UTILISER CE MEDICAMENT
(INDICATIONS THERAPEUTIQUES)**

Traitement de certaines proliférations cellulaires.
A forte dose, préparation des greffes de moëlle.

3. ATTENTION !**a) DANS QUEL(S) CAS NE PAS UTILISER CE MEDICAMENT
(CONTRE-INDICATIONS)**

Ce médicament NE DOIT PAS ETRE UTILISE dans les cas suivants :

- Insuffisance médullaire sévère.
- Infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante.

...

- Allergie connue au cyclophosphamide.
- Allaitement, grossesse.

EN CAS DE DOUTE, IL EST INDISPENSABLE DE DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN

b) MISES EN GARDE SPECIALES

Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent suivre une contraception ou s'abstenir de rapports sexuels pendant le traitement et au cours des 3 mois suivant son arrêt.

Avant de débiter le traitement, il est nécessaire de contrôler les infections éventuelles et de corriger les troubles électrolytiques importants.

c) PRECAUTIONS D'EMPLOI

Une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle).

Lors de l'utilisation prolongée ou de l'utilisation de fortes doses du médicament ou chez les patients à risque (radiothérapie antérieure du petit bassin, toxicité thérapeutique vésicale antérieure...), il est recommandé d'assurer une hydratation abondante et d'associer la prise d'Urometixan[®] pour prévenir les risques de cystite hémorragique (cf. posologie et mode d'administration). Il convient également de s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de pratiquer si nécessaire des contrôles réguliers du sédiment urinaire.

La chute des cheveux peut parfois être prévenue par la mise en place d'un garrot pneumatique à la racine des cheveux lors du traitement ou par celle d'un casque réfrigérant.

EN CAS DE DOUTE NE PAS HESITER A DEMANDER L'AVIS DE VOTRE MEDECIN OU DE VOTRE PHARMACIEN.

d) INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES ET AUTRES INTERACTIONS

A très fortes doses, le cyclophosphamide peut entraîner une majoration des effets cardiotoxiques des anthracyclines ou des effets hypoglycémisants des antidiabétiques.

L'allupurinol peut entraîner une augmentation des effets myélotoxiques du cyclophosphamide.

Le cyclophosphamide peut entraîner une prolongation de l'apnée induite par le suxaméthonium.

AFIN D'EVITER D'EVENTUELLES INTERACTIONS ENTRE PLUSIEURS MEDICAMENTS IL FAUT SIGNALER SYSTEMATIQUEMENT TOUT AUTRE TRAITEMENT EN COURS A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN.

e) GROSSESSE - ALLAITEMENT

Le cyclophosphamide est contre indiqué.

f) CONDUCTEURS ET UTILISATEURS DE MACHINES**g) SPORTIFS****h) LISTE DES EXCIPIENTS DONT LA CONNAISSANCE EST NÉCESSAIRE POUR UNE UTILISATION SANS RISQUE CHEZ CERTAINS PATIENTS****4. COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT****a) POSOLOGIE**

La posologie du cyclophosphamide est fonction de l'indication thérapeutique et de la place du médicament dans le traitement entrepris (utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytostatiques).

Elle est individuelle et doit tenir compte de l'état clinique et hématologique du patient (cf. Précautions d'emploi).

Le cyclophosphamide injectable est habituellement utilisé à des doses moyennes de 150 à 1200 mg/m²/jour chez l'enfant et de 400 à 1600 mg/m²/jour chez l'adulte, par cycles de 10 à 14 jours, les plus fortes doses ne devant pas être renouvelées quotidiennement. L'administration est répétée toutes les 3 à 4 semaines. Des posologies plus faibles de 80 à 240 mg/m²/jour peuvent être utilisées sans interruption, en traitements prolongés.

b) MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Afin de préparer une solution isotonique prête à l'emploi, la poudre doit être dissoute dans de l'eau pour préparations injectables à raison de 50 ml pour 1 g. En cas de besoin, elle peut également être dissoute dans une solution de Ringer, dans du sérum physiologique ou du sérum glucosé. La solution reconstituée ne doit pas être conservée au delà de 48 heures et ne doit pas dépasser une concentration de 2 %.

La voie d'administration habituelle est la voie veineuse en perfusion courte (30 minutes à 2 heures). La perfusion sur 24 heures est également possible. Le médicament préalablement reconstitué dans l'eau pour préparations injectables est introduit dans le liquide de perfusion (soluté injectable isotonique de glucose ou de chlorure de sodium).

Il est recommandé d'associer l'administration d'Uromitexan[®] à partir de 600 mg/m²/j et/ou d'assurer une hydratation suffisante.

Dans certains cas (voies veineuses déficientes), la voie I.M. peut être utilisée sans dépasser la dose de 500 mg par injection pour des raisons de volume.

c) FREQUENCE ET MOMENT AUQUEL LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE ADMINISTRÉ**d) DURÉE DU TRAITEMENT**

L'administration est réalisée par cycle de 10 à 14 jours en général, toutes les 3 à 4 semaines.

.../...

e) **CONDUITE A TENIR EN CAS DE SURDOSAGE**

f) **CONDUITE A TENIR AU CAS OU L'ADMINISTRATION D'UNE OU PLUSIEURS DOSES A ETE OMISE**

g) **RISQUE DE SYNDROME DE SEVRAGE**

5. EFFETS NON SOUHAITES ET GENANTS
(EFFETS INDESIRABLES)

La tolérance générale et locale du cyclophosphamide est bonne.

Une neutropénie et rarement une thrombopénie modérée peuvent être observées : elles sont toujours spontanément réversibles après diminution de la posologie ou à l'arrêt du traitement.

Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui sont facilement prévenus ou supprimés par les antiémétiques. Ils peuvent aussi présenter une alopecie inconstante, transitoire et réversible.

Lors de l'emploi de doses élevées ou lors de traitements prolongés, il existe un risque de cystite (cf. précautions d'emploi).

Une aménorrhée ou une azoospermie sont possibles.

A très fortes doses, il existe un risque de cardiotoxicité (cardiomyopathie aiguë).

SIGNEZ A VOTRE MEDECIN OU A VOTRE PHARMACIEN TOUT EFFET NON SOUHAITE ET GENANT QUI NE SERAIT PAS MENTIONNE DANS CETTE NOTICE.

6. CONSERVATION

a) **NE PAS DEPASSER LA DATE LIMITE D'UTILISATION FIGURANT SUR LE CONDITIONNEMENT EXTERIEUR**

b) **PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION**

A conserver à une température inférieure à 25°C.

c) **MISE EN GARDE EN CAS DE SIGNES VISIBLES DE DETERIORATION**

7. DATE DE REVISION DE LA NOTICE

.../...

ANNEXE III

E T I Q U E T A G E

DENOMINATION

ENDOXAN ASTA 500 mg, lyophilisat pour usage parentéral

COMPOSITION QUALITATIVE

Cyclophosphamide monohydraté

COMPOSITION QUANTITATIVE

Cyclophosphamide monohydraté 535,00 mg

FORME PHARMACEUTIQUE

lyophilisat pour usage parentéral

LISTE DES EXCIPIENTS QUI ONT UN EFFET NOTOIRE

(D) Mannitol

INDICATIONS THERAPEUTIQUES

MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

voie veineuse en perfusion courte

NE PAS LAISSER A LA PORTEE DES ENFANTS

MISES EN GARDE SPECIALES

PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

A conserver à une température inférieure à 25°C

PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES PRODUITS NON UTILISES OU DES DECHETS DERIVES DE CES PRODUITS

...

13

NOM ET ADRESSE DE L'EXPLOITANT

Laboratoires ASTRA MEDICA AG
Avenue J.F. Kennedy
33700 MERIGNAC

MEDICAMENT AUTORISE N°

558 928-5

CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE

Liste I - Médicament réservé à l'usage hospitalier

NUMERO DE LOT DE FABRICATION

DATE LIMITE D'UTILISATION

.../...