

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**PROCYTOX**

Cyclophosphamide en comprimés USP :
25 mg, 50 mg

Cyclophosphamide pour injection :
200 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg (poudre pour injection) par fiole

Antinéoplasique

Corporation Baxter
Mississauga (Ontario) L5N OC2

Date de révision :
7 septembre 2012

Numéro de contrôle de la présentation : 155509

Baxter et PROCYTOX sont des marques déposées de Baxter International Inc., de ses filiales ou de ses sociétés affiliées.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	5
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI.....	6
EFFETS INDÉSIRABLES	15
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	28
SURDOSAGE.....	46
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	47
CONSERVATION ET STABILITÉ	50
PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION	51
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	53
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	54
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	54
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	54
TOXICOLOGIE	55
RÉFÉRENCES	58
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES CONSOMMATEURS	67

PROCYTOX

Cyclophosphamide

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS À L'INTENTION DES PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation / Concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimé : 25 mg, 50 mg	Comprimés : lactose
Intraveineuse	Poudre pour injection : 200 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg par fiole	<i>Pour une liste complète, voir section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i> Injection : Aucun ingrédient non médicinal.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PROCYTOX (cyclophosphamide), en monothérapie ou en association, est indiqué pour :

A : Les troubles myéloprolifératifs et lymphoprolifératifs répondant souvent au traitement

1. **Lymphomes malins** (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)
 - a) **Maladie de Hodgkin** [stades de Cotswold II et III (maladie médiastinale massive) et IIIA_{1,2} - IV E]
Lymphomes non hodgkiniens (Working Formulation : faible grade A, B, C; grade intermédiaire D, E, F, G; grade élevé H, I, J)
 - b) Lymphome folliculaire (B, C, D)
 - c) Lymphome lymphocytaire (A, B, E; type histiocytaire mixte, C, F)
** **Remarque :** Le lymphome lymphocytaire malin, de type A, à petites cellules, diffus et bien différencié correspond à la leucémie lymphocytaire chronique, que l'on peut considérer comme un groupe hétérogène d'affections chroniques des lymphocytes B.
 - d) Lymphome histiocytaire diffus (G, H)
 - e) Lymphome lymphoblastique (I)
 - f) Lymphome de Burkitt (J)

2. **Myélomes multiples** (myélome de stades II, IIIA, IIIB) (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)
3. **Leucémies** (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)
 - a) **Leucémie lymphoïde chronique (LLC)**
(stades de Rai II, III, IV) (stades de Binet B, C)
REMARQUE : Les leucémies lymphocytaires chroniques sont considérées comme un groupe hétérogène d'affections chroniques des lymphocytes B.
 - b) **Leucémie myélogène chronique (LMC)**
(Inefficace pendant les crises blastiques aiguës)
 - c) **Leucémie myélogène aiguë (LMA) (M0-M7)**
(Aussi appelée leucémie non lymphocytaire aiguë)
Leucémie myélomonocytaire aiguë (LMMA) (type M4)
 - d) **Leucémie lymphoblastique (cellules souches) aiguë (LLA) en pédiatrie**
(La cyclophosphamide administrée pendant la rémission est efficace pour prolonger la rémission)
4. **Mycose fongicoïde (maladie avancée)** (stades III, IVA, IVB) (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

B : Tumeurs malignes solides répondant souvent au traitement (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

1. **Neuroblastome** (chez les patients atteints d'une maladie disséminée, stade IV)
2. **Cancer du sein** (stades II-IV)
3. **Rétinoblastome** (stades de St.Jude II-IV)

C : Néoplasmes malins du poumon (stades T N M) (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**)

Répond souvent au traitement

Personnes âgées (> 65 ans) : Chez les patients âgés, la surveillance des effets toxiques et la nécessité d'ajuster la dose doivent tenir compte de la fréquence accrue d'altération des fonctions hépatique, rénale, cardiaque ou autre, ainsi que des maladies ou des traitements médicamenteux concomitants de cette population.

Enfants (< 16 ans) : L'efficacité et l'innocuité de la cyclophosphamide n'ont pas été évaluées dans le cadre d'études d'homologation.

CONTRE-INDICATIONS

La cyclophosphamide est contre-indiquée chez :

- Les patients ayant démontré une hypersensibilité au médicament ou à ses métabolites, administré en monothérapie ou dans le cadre d'une chimiothérapie d'association.
- Les patients présentant une obstruction du débit urinaire.
- Les patients présentant une myélosuppression grave.
- Les patients présentant une insuffisance rénale grave.
- Les patients présentant une insuffisance hépatique grave.
- Les patients présentant une infection active, notamment une infection au virus *varicelle-zona*.
- Les patients présentant une immunosuppression grave.

Dans le cadre d'une chimiothérapie d'association, il faut tenir compte des contre-indications de chacun des médicaments du schéma.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions d'emploi

- **PROCYTOX (cyclophosphamide) est un médicament puissant qui ne doit être administré que par des médecins expérimentés dans le traitement par des agents chimiothérapeutiques anticancéreux.**
- **Tumeur maligne secondaire (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Il faut régulièrement surveiller le profil hématologique, hépatique et urinaire du patient.**
- **Toxicité cardiaque aiguë après une seule dose de cyclophosphamide (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Allongement grave de l'intervalle QT associé à une tachyarythmie ventriculaire (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Hépatotoxicité (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Myélosuppression grave : la cyclophosphamide ne doit pas être administrée aux patients dont la numération leucocytaire est inférieure à 2 500 cellules/microlitre (cellules/mm³) et (ou) dont la numération plaquettaire est inférieure à 50 000 cellules/microlitre (cellules/mm³) (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Urotoxicité (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Patients présentant une insuffisance rénale (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Toxicité pulmonaire aiguë après une seule dose de cyclophosphamide (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **Anaphylaxie fulminante (mortelle) (voir Mises en garde et précautions d'emploi).**
- **L'interaction médicament-médicament avec des myorelaxants dépolarisants entraîne une inhibition de l'activité de la cholinestérase (voir la section Interactions avec d'autres médicaments).**
- **Chez les patients traités par la cyclophosphamide, les vaccins vivants peuvent entraîner une infection causée par le vaccin.**

Généralités

Les facteurs de risque de toxicité liés à la cyclophosphamide et leurs séquelles décrites ici et dans d'autres sections peuvent constituer des contre-indications si la cyclophosphamide n'est pas utilisée pour le traitement d'une maladie menaçant le pronostic vital. Dans de telles situations, il est nécessaire d'évaluer les risques et les avantages du traitement pour le patient.

Avant d'instaurer le traitement par PROCYTOX, il est nécessaire d'exclure ou de corriger tout déséquilibre électrolytique.

Il faut évaluer le profil des précautions d'emploi de chaque composante d'un schéma de polychimiothérapie à base de cyclophosphamide.

Étant donné que la cyclophosphamide est très toxique, son indice thérapeutique étant relativement faible, et qu'il est improbable d'obtenir une réponse au traitement sans signe de toxicité, le médicament doit uniquement être utilisé sous supervision constante du médecin traitant.

Compte tenu du risque d'effets indésirables de la cyclophosphamide, tels les étourdissements, la vision trouble, les troubles de la vision, les nausées et les vomissements, lesquels peuvent être des symptômes d'une ataxie vasomotrice, la prudence est de mise si le patient doit conduire ou faire fonctionner des machines.

L'alopécie est courante chez les patients traités par la cyclophosphamide, même à de faibles doses. Si des doses importantes sont administrées par voie parentérale, une chute considérable de cheveux (5 à 30 %, voire alopecie totale) est à prévoir. On peut s'attendre à ce que les cheveux repoussent après ou même pendant la poursuite du traitement; leur texture et/ou leur couleur peuvent cependant être différentes.

Si un patient devant subir une intervention chirurgicale reçoit la cyclophosphamide ou qu'il a été traité par cet agent dans les 10 jours précédant une anesthésie générale, il faut en aviser l'anesthésiste avant l'intervention chirurgicale (voir aussi la section **Interactions avec d'autres médicaments**).

En cas d'administration accidentelle par voie paraveineuse de la cyclophosphamide, il faut immédiatement interrompre la perfusion, aspirer la solution extravasculaire de cyclophosphamide à l'aide de la canule en place, et instaurer les autres mesures qui s'imposent.

Carcinogenèse et mutagenèse

Comme c'est le cas de tout traitement cytotoxique en général, le traitement par la cyclophosphamide comporte le risque de tumeurs secondaires et de leurs précurseurs, qui sont des séquelles tardives du traitement.

On note une augmentation du risque de cancer des voies urinaires ainsi que de troubles myélodysplasiques évoluant en partie vers des leucémies aiguës, ou une maladie non maligne caractérisée par des processus pathologiques immunitaires. Les autres cancers signalés après l'utilisation de la cyclophosphamide ou de schémas à base de cyclophosphamide comprennent le lymphome, le cancer de la thyroïde et les sarcomes.

Dans certains cas, la tumeur maligne secondaire apparaît plusieurs années après l'arrêt du traitement par la cyclophosphamide. Les tumeurs malignes ont également été signalées après l'exposition *in utero*.

Les tumeurs malignes vésicales urinaires sont généralement apparues chez des patients qui avaient déjà fait une cystite hémorragique. Des études chez l'animal démontrent que le risque de cancer de la vessie peut significativement diminuer après une administration adéquate de mesna.

Système cardiovasculaire

La myocardite et la myopéricardite, qui peuvent être accompagnées d'une perfusion péricardique significative et d'une tamponnade cardiaque, ont été rapportées pendant le traitement par la cyclophosphamide et ont entraîné une insuffisance cardiaque congestive grave, parfois mortelle.

L'examen histopathologique a essentiellement révélé une myocardite hémorragique. L'hémopéricarde est survenu à la suite d'une myocardite hémorragique et d'une nécrose du myocarde.

La toxicité cardiaque aiguë a été rapportée après l'administration d'une seule dose de moins de 20 mg/kg de cyclophosphamide.

Après l'exposition à des schémas thérapeutiques incluant la cyclophosphamide, on a rapporté des arythmies supraventriculaires (y compris une fibrillation auriculaire et un flutter auriculaire) ainsi que des arythmies ventriculaires (incluant des allongements graves de l'intervalle QT associés à des tachyarythmies ventriculaires) chez des patients qui présentaient ou non d'autres signes de cardiotoxicité.

Le risque de cardiotoxicité liée à la cyclophosphamide peut augmenter après l'administration de doses élevées de cyclophosphamide chez des patients d'âge avancé, ainsi que chez ceux ayant déjà reçu une radiothérapie dans la région du cœur et(ou) un traitement antérieur ou concomitant par d'autres agents cardiotoxiques.

La prudence s'impose particulièrement chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité et chez ceux présentant une cardiopathie préexistante.

Système endocrinien et métabolisme

Il a été démontré que PROCYTOX était plus toxique chez les chiens ayant subi une surrénalectomie. Des ajustements de la posologie de Procytox peuvent être nécessaires chez les patients ayant subi une surrénalectomie.

Système gastro-intestinal

L'administration de la cyclophosphamide peut causer des nausées et des vomissements.

Les lignes directrices actuelles sur l'utilisation des antiémétiques pour la prévention et l'atténuation des nausées et des vomissements doivent être prises en considération.

La consommation d'alcool peut accentuer les vomissements et les nausées causés par la cyclophosphamide.

L'administration de cyclophosphamide peut entraîner une stomatite (mucosite buccale).

Il faut envisager d'appliquer les lignes directrices actuelles sur la prévention et le soulagement de la stomatite.

Appareil génito-urinaire

Avant d'instaurer un traitement par PROCYTOX, il est nécessaire d'exclure ou de corriger toute obstruction des voies urinaires efférentes, une cystite et des infections.

La cystite hémorragique, la pyélite, l'urétérisme et l'hématurie ont été rapportées pendant le traitement par la cyclophosphamide. Les lésions de la vessie comme la cystite hémorragique/nécrose, la fibrose et le cancer secondaire de la vessie peuvent apparaître chez les patients ayant suivi un traitement à long terme par la cyclophosphamide. En cas de cystite avec micro- ou macrohématurie pendant le traitement par PROCYTOX, il faut interrompre le traitement jusqu'à la normalisation de l'état du patient.

L'urotoxicité peut obliger l'interruption ou l'arrêt du traitement.

La cystectomie peut devenir nécessaire en raison d'une fibrose, d'un saignement ou de tumeurs malignes secondaires.

Des cas d'urotoxicité, parfois mortels, ont été signalés.

L'urotoxicité peut apparaître pendant le traitement à court et à long termes par la cyclophosphamide. On a rapporté des cas de cystite hémorragique après l'administration de doses uniques de cyclophosphamide.

Une radiothérapie ou un traitement par le busulfan, antérieur ou concomitant, peuvent accroître le risque de cystite hémorragique causée par la cyclophosphamide.

Une cystite initialement abactérienne peut laisser place à une colonisation bactérienne secondaire.

Il y a lieu d'examiner régulièrement le sédiment urinaire pour vérifier la présence d'érythrocytes et d'autres signes d'uro/néphrotoxicité. (Voir aussi **Surveillance et épreuves de laboratoire.**)

La cyclophosphamide ne doit pas être administrée aux patients présentant des infections actives des voies urinaires.

Le traitement adéquat par le mesna et/ou une hydratation importante pour forcer la diurèse peuvent considérablement réduire la fréquence et la gravité des toxicités vésicales. Il est important d'assurer que les patients se vident la vessie à des intervalles réguliers.

Il faut arrêter le traitement par la cyclophosphamide dans les cas de cystite hémorragique grave.

La cyclophosphamide a également été associée à une néphrotoxicité, y compris une nécrose tubulaire rénale.

L'hyponatrémie associée à une augmentation du contenu hydrique total de l'organisme, l'intoxication aiguë à l'eau et des cas de syndrome ressemblant au SIADH (syndrome d'antidiurèse inappropriée), y compris certains cas mortels, ont été rapportés avec la cyclophosphamide.

Action hépatique, biliaire et pancréatique

La maladie veino-occlusive hépatique (MVOH) a été signalée chez des patients traités par la cyclophosphamide.

Un schéma cytoréducteur en préparation à une greffe de moelle osseuse, comprenant de la cyclophosphamide en association avec une irradiation totale, le busulfan ou d'autres agents, a été considéré comme un facteur de risque majeur de MVOH. Après le traitement cytoréducteur, il apparaît généralement un syndrome clinique une à deux semaines après la greffe, lequel est caractérisé par un gain pondéral soudain, une hépatomégalie douloureuse, des ascites et une hyperbilirubinémie/jaunisse.

On a également noté que la MVOH apparaissait graduellement chez les patients suivant un traitement immunosuppresseur à long terme par une faible dose de cyclophosphamide.

Des complications de la MVOH comme un syndrome hépatorénal et une défaillance multiviscérale peuvent apparaître. On a signalé que certains cas de MVOH liés à la cyclophosphamide ont été mortels.

Les facteurs de risque prédisposant un patient à la MVOH pendant un traitement cytoréducteur à dose élevée comprennent :

- des troubles préexistants de la fonction hépatique;
- des antécédents de radiothérapie à l'abdomen;
- un faible indice fonctionnel.

L'effet cytostatique de la cyclophosphamide se produit après son activation, qui a lieu principalement dans le foie.

Une insuffisance hépatique grave peut être associée à une activation inférieure de la cyclophosphamide. Il faut en tenir compte au moment de choisir une dose et d'interpréter la réponse à la dose sélectionnée, car l'insuffisance hépatique peut nuire à l'efficacité du traitement par la cyclophosphamide. (Voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**.)

Réponse immunitaire

Le traitement par PROCYTOX peut causer une myélosuppression et une suppression importante des réponses immunitaires. Il faut envisager de modifier la dose du traitement chez les patients

qui ont contracté des infections bactériennes, fongiques ou virales pendant des cycles antérieurs. Les patients présentant une infection active ne doivent pas être traités par PROCYTOX.

La myélosuppression provoquée par la cyclophosphamide peut entraîner une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie (associée à un risque plus élevé de manifestations hémorragiques) et une anémie.

L'immunosuppression grave a entraîné des infections graves, parfois mortelles. Des cas de septicémie et de choc septique ont été signalés. Parmi les infections signalées avec la cyclophosphamide, on note les pneumonies, ainsi que d'autres infections bactériennes, fongiques, virales, à protozoaires et parasitaires.

Des infections latentes peuvent être réactivées. La réactivation a été signalée dans plusieurs cas d'infections bactériennes, fongiques, virales, protozoaires et parasitaires.

Les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients immunodéprimés.

Une prophylaxie antimicrobienne peut être indiquée dans certains cas de neutropénie, selon l'avis du médecin traitant.

En cas de fièvre neutropénique, il faut administrer des antibiotiques et/ou des antimycotiques.

La prudence est indiquée lorsqu'on administre la cyclophosphamide à des patients présentant une infiltration de cellules tumorales dans la moelle osseuse (voir **POSOLOGIE et ADMINISTRATION**).

La cyclophosphamide ne doit pas être administrée aux patients dont la numération leucocytaire est inférieure à 2 500 cellules/microlitre (cellules/mm³) et/ou dont la numération plaquettaire est inférieure à 50 000 cellules/microlitre (cellules/mm³).

La diminution du nombre de cellules du sang périphérique et de la numération thrombocytaire, de même que le délai de rétablissement nécessaire, peuvent augmenter lorsque les doses de cyclophosphamide sont plus élevées.

Les nadirs de la réduction de la numération leucocytaire et thrombocytaire sont généralement atteints aux semaines 1 et 2 du traitement. Les nombres de cellules du sang périphérique se normalisent après 20 jours environ.

Il faut s'attendre à une myélosuppression grave, en particulier chez les patients ayant déjà reçu et/ou recevant en concomitance des agents chimiothérapeutiques et/ou une radiothérapie.

Considérations peropératoires

La cyclophosphamide peut perturber la guérison normale des plaies.

Néphrologie

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale, notamment ceux atteints d'insuffisance rénale grave, la diminution de l'excrétion rénale peut entraîner une augmentation des taux plasmatiques de cyclophosphamide et de ses métabolites. L'insuffisance rénale peut augmenter la toxicité du traitement et doit être prise en considération lorsqu'on établit sa posologie (voir aussi **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Système respiratoire

La pneumopathie inflammatoire et la fibrose pulmonaire ont été rapportées pendant et après le traitement par la cyclophosphamide. La maladie veino-occlusive pulmonaire et d'autres formes de toxicité pulmonaire ont aussi été rapportées. La toxicité pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire a été signalée. Le pronostic des patients qui en sont affectés est sombre.

L'apparition tardive d'une pneumopathie inflammatoire (plus de six mois après le début du traitement par la cyclophosphamide) semble associée à une mortalité particulièrement élevée. La pneumopathie inflammatoire peut apparaître même des années après le traitement par la cyclophosphamide.

La toxicité pulmonaire aiguë a été rapportée après l'administration d'une seule dose de cyclophosphamide.

Sensibilité/résistance

Des réactions d'anaphylaxie, y compris des réactions mortelles, ont été rapportées avec la cyclophosphamide.

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

Fonction sexuelle/reproduction

La cyclophosphamide est un agent génotoxique et mutagène, tant pour les cellules somatiques que pour les gamètes mâles et femelles. Par conséquent, les femmes ne doivent pas tomber enceintes et les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant le traitement par la cyclophosphamide.

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant au moins six mois après la fin du traitement.

Les données obtenues à partir de modèles animaux indiquent que l'exposition des oocytes pendant le développement folliculaire pourrait entraîner une diminution du taux d'implantation et de grossesse viable, ainsi qu'un risque accru de malformations. Il faut tenir compte de cet effet en cas de fécondation prévue ou de grossesse après l'arrêt du traitement par la cyclophosphamide. On ignore la durée exacte du développement folliculaire chez l'humain, mais il pourrait dépasser 12 mois.

Les femmes et les hommes actifs sexuellement doivent donc utiliser des méthodes contraceptives efficaces.

La cyclophosphamide interfère avec l'oogenèse et la spermatogenèse. Elle peut causer une stérilité chez les deux sexes.

L'apparition d'une stérilité semble dépendre de la dose de cyclophosphamide, de la durée du traitement et de l'état de la fonction gonadique au moment du traitement.

La stérilité causée par la cyclophosphamide pourrait être irréversible chez certains patients.

Patientes

L'aménorrhée, transitoire ou permanente, associée à une diminution de la sécrétion d'œstrogène et à une augmentation de la sécrétion de gonadotrophine apparaît chez une proportion importante de femmes traitées par la cyclophosphamide.

Chez les femmes âgées en particulier, l'aménorrhée peut être permanente.

L'oligo-aménorrhée a aussi été rapportée en association avec le traitement par la cyclophosphamide.

Les filles traitées par la cyclophosphamide, qui ont conservé une fonction ovarienne après la fin du traitement, présentent un risque accru de ménopause prématurée (arrêt des menstruations avant l'âge de 40 ans).

Patients

Les hommes traités par la cyclophosphamide peuvent présenter une oligospermie ou une azoospermie, lesquelles sont normalement associées à un taux accru de gonadotrophine, mais à une sécrétion normale de testostérone.

Chez les jeunes hommes traités par la cyclophosphamide pendant la période prépubertaire, les caractéristiques sexuelles secondaires peuvent se développer normalement, mais une oligospermie ou une azoospermie peuvent apparaître.

Il pourrait y avoir un certain degré d'atrophie testiculaire.

L'azoospermie causée par la cyclophosphamide peut être réversible chez certains patients, même si la réversibilité peut n'avoir lieu que plusieurs années après l'arrêt du traitement.

Populations particulières

Femmes enceintes :

La cyclophosphamide traverse la barrière placentaire. Le traitement par la cyclophosphamide a un effet génotoxique et peut causer des lésions fœtales lorsqu'il est administré à des femmes enceintes.

Des malformations ont été rapportées chez les enfants dont la mère avait été traitée par la cyclophosphamide pendant le premier trimestre de grossesse.

L'exposition à la cyclophosphamide *in utero* peut causer une fausse couche, un retard de croissance fœtale et des effets fœto-toxiques se manifestant chez le nouveau-né, y compris une leucopénie, une anémie, une pancytopénie, une hypoplasie grave de la moelle osseuse et une gastro-entérite.

Des données chez l'animal indiquent qu'un risque accru d'échec de la grossesse et de malformations peut persister après l'arrêt de la cyclophosphamide.

Si la cyclophosphamide est utilisée pendant la grossesse, ou si la patiente devient enceinte alors qu'elle prend ce médicament ou par la suite, elle doit être avisée des dangers possibles pour le fœtus.

Allaitement :

La cyclophosphamide est excrétée dans le lait maternel. La neutropénie, la thrombocytopénie, le faible taux d'hémoglobine et la diarrhée ont été rapportés chez les enfants allaités par une mère traitée par la cyclophosphamide. Les femmes ne doivent pas allaiter pendant le traitement par la cyclophosphamide.

Enfants (< 16 ans) : PROCYTOX n'a pas été étudié chez les enfants.

Personnes âgées (> 65 ans) : Bien que l'insuffisance rénale et/ou hépatique liée à l'âge puisse nécessiter un ajustement posologique prudent, aucun problème typique de cette population de patients n'est censé limiter l'utilité de PROCYTOX chez les personnes âgées.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Pendant le traitement, il faut surveiller régulièrement le profil hématologique du patient (surtout les neutrophiles et les plaquettes) pour déterminer le degré de suppression hématopoïétique.

Les numérations leucocytaires doivent être effectuées régulièrement pendant le traitement : à des intervalles de cinq à sept jours au début du traitement, et tous les deux jours si les numérations deviennent inférieures à 3 000/mm³. Des numérations quotidiennes peuvent être nécessaires dans certaines circonstances. Chez les patients suivant un traitement à long terme, des numérations toutes les deux semaines sont généralement suffisantes. Si des signes de myélosuppression deviennent évidents, il est recommandé de vérifier la numération des globules rouges et des plaquettes. Il faut mesurer les taux de plaquettes et d'hémoglobine avant chaque administration ainsi qu'à des intervalles appropriés après chaque administration. Le sédiment urinaire doit aussi être vérifié régulièrement pour vérifier la présence d'érythrocytes et d'autres signes d'urotoxicité ou de néphrotoxicité.

Une analyse d'urine doit être effectuée régulièrement à la recherche de globules rouges, un indicateur possible d'une cystite hémorragique.

Il est conseillé d'effectuer fréquemment des tests de la fonction hépatique (TFH) et un dosage périodique des électrolytes.

Étant donné que la cyclophosphamide est associée à une pneumopathie inflammatoire et à une fibrose pulmonaire, il faut envisager d'effectuer des tests de la fonction pulmonaire.

Compte tenu du risque d'allongement de l'intervalle QT, il est recommandé d'effectuer périodiquement des ECG.

EFFETS INDÉSIRABLES

Présentation des effets indésirables du médicament

Augmentation du risque et de la gravité des pneumonies (y compris des cas mortels), réactivation des infections latentes, néoplasmes malins et bénins, évolution des tumeurs malignes sous-jacentes (y compris des cas mortels), degrés variés de myélosuppression (parfois avec infections menaçant le pronostic vital), leucopénie, anémie, thrombocytopénie, anaphylaxie fulminante (mortelle), réactions d'hypersensibilité, syndrome d'antidiurèse inappropriée, syndrome de lyse tumorale, hématurie, confusion, neurotoxicité (des systèmes nerveux central et périphérique), cardiotoxicité (y compris des cas mortels), troubles auditifs, troubles occlusifs artériels et veineux avec ou sans embolie, hémorragies gastro-intestinales, pancréatite aiguë, hépatotoxicité, hépatite, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, éruption cutanée, cystite hémorragique, rhabdomyolyse, stérilité chez les deux sexes, malformation et toxicité fœtales (y compris le décès intra-utérin), défaillance multiviscérale, détérioration physique générale, augmentation du taux de lactate déshydrogénase et du taux de protéine C-réactive.

REMARQUE : Un grand nombre d'effets secondaires des chimiothérapies anticancéreuses sont inévitables, car ils sont liés au mode d'action pharmacologique du médicament. La leucopénie et la thrombocytopénie, entre autres, servent de points de repère pour guider l'ajustement posologique de chaque patient.

Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques

La liste des effets indésirables de la cyclophosphamide présentée dans ce document repose sur les données de la pharmacovigilance.

Effets indésirables du médicament dans le cadre de la pharmacovigilance

Le sommaire suivant concerne les effets indésirables signalés avec la cyclophosphamide en monothérapie ou en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques dans le cadre de la pharmacovigilance, et sont énumérés conformément à la classification par système organique selon MedDRA, puis selon le terme privilégié par ordre de gravité, lorsque c'était faisable. Dans le cas d'un schéma polychimiothérapeutique, il faut connaître le profil des effets indésirables de chaque médicament.

INFECTIONS ET INFESTATIONS :

Les manifestations suivantes ont été associées à la myélosuppression et à l'immunosuppression causées par la cyclophosphamide : augmentation du risque et de la gravité des pneumonies (y compris des cas mortels), d'autres infections bactériennes, fongiques, virales, à protozoaires et parasitaires; réactivation d'infections latentes, y compris l'hépatite virale, la tuberculose, le virus JC avec leuco-encéphalopathie multifocale progressive (y compris des cas mortels), *Pneumocystis jiroveci*, zona, *Strongyloides*, septicémie et choc septique (incluant des cas mortels).

NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON SPÉCIFIÉS (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPPES) :

Leucémie aiguë (leucémie myéloïde aiguë, leucémie promyélocytaire aiguë), syndrome myélodysplasique, lymphome (lymphome non hodgkinien), sarcomes, carcinome des cellules rénales, cancer du bassin du rein, cancer de la vessie, cancer de l'uretère, cancer de la thyroïde, tumeurs malignes secondaires liées au traitement, effet carcinogène chez la descendance, syndrome de lyse tumorale. De plus, des évolutions de cancers sous-jacents, dont certaines ont été mortelles, ont été signalées.

TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES :

Myélosuppression se traduisant par une insuffisance médullaire, pancytopenie, neutropénie, agranulocytose, granulocytopenie, thrombocytopenie (complicée par une hémorragie), leucopénie, anémie; neutropénie fébrile, lymphocytopenie, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome hémolytique et urémique (avec micro-angiopathie thrombotique), diminution du taux d'hémoglobine.

TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :

Immunosuppression, choc anaphylactique, réaction anaphylactique/anaphylactoïde (y compris des cas mortels), réaction d'hypersensibilité.

TROUBLES ENDOCRINIENS :

Intoxication à l'eau, syndrome d'antidiurèse inappropriée (SIADH) avec issue mortelle.

TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :

Hyponatrémie avec issue mortelle, rétention hydrique, anorexie, augmentation de la glycémie, diminution de la glycémie, lyse tumorale se traduisant par une hyperkaliémie, hyperuricémie.

TROUBLES PSYCHIATRIQUES :

État de confusion

TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX :

Encéphalopathie, convulsion, étourdissements, neurotoxicité se traduisant par un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, myélopathie, neuropathie périphérique, polyneuropathie, névralgie, dysesthésie, hypoesthésie, paresthésie, tremblements, dysgueusie, hypogueusie, parosmie.

TROUBLES DE LA VUE :

Vision trouble, myopie, trouble de la vision, conjonctivite, sécrétion accrue de larmes.

TROUBLES DE L'OREILLE ET DE L'OREILLE INTERNE :

Surdité, trouble auditif, acouphènes.

TROUBLES CARDIAQUES :

Arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, choc cardiogénique, épanchement péricardique (qui évolue vers une tamponnade cardiaque), hémorragie du myocarde, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive (y compris des cas mortels), insuffisance cardiaque (y compris des cas mortels), insuffisance ventriculaire gauche, dysfonction du ventricule gauche, cardiomyopathie, myocardite, péricardite, cardite, fibrillation auriculaire, arythmie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, bradycardie, tachycardie, palpitations, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, diminution de la fraction d'éjection.

TROUBLES VASCULAIRES :

Embolie pulmonaire, thrombose veineuse, vasculite, ischémie périphérique, hypertension, hypotension, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, diminution de la tension artérielle.

TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX :

Maladie veino-occlusive pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aigu, maladie pulmonaire interstitielle se traduisant par une fibrose pulmonaire, insuffisance respiratoire (y compris des cas mortels), bronchiolite oblitérante, pneumopathie organisée, alvéolite allergique, pneumopathie inflammatoire, souffrance respiratoire, hypertension pulmonaire, œdème pulmonaire, épanchement pleural, bronchospasme, dyspnée, hypoxie, toux, congestion nasale, gêne nasale, douleur oropharyngée, rhinorrhée, éternuements.

TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX :

Entérocologie hémorragique, hémorragie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, colite, entérite, inflammation du cæcum, ulcération des muqueuses, stomatite, diarrhée, vomissements, constipation (parfois grave), nausées, douleur abdominale, gêne abdominale, inflammation de la glande parotide.

TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES :

Maladie veino-occlusive hépatique avec issue mortelle, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique, hépatite, cholestase, hépatotoxicité avec insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique, ascites, hépatomégalie, jaunisse, augmentation du taux sanguin de bilirubine, anomalie de la fonction hépatique, augmentation du taux d'enzymes hépatiques (taux accru d'aspartate aminotransférase, d'alanine aminotransférase, de phosphatase alcaline sanguine, de gamma-glutamyltransférase)

TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS :

Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème multiforme, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, dermatite de rappel après une radiothérapie, éruption

cutanée toxique, urticaire, dermatite, éruption cutanée, cloques, prurit, érythème, décoloration cutanée, décoloration unguéale, affection des ongles, alopecie (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI), enflure du visage, hyperhidrose.

TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS :

Rhabdomyolyse, sclérodérme, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie.

TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX :

Insuffisance rénale, nécrose tubulaire rénale, trouble tubulaire rénal, insuffisance rénale, néphropathie toxique, cystite hémorragique entraînant un décès, urétérite hémorragique, nécrose de la vessie, cystite ulcéreuse, fibrose de la vessie, contraction de la vessie, hématurie, diabète insipide néphrogénique, cystite, cellules épithéliales atypiques vésicales urinaires, augmentation du taux de créatinine sanguine et d'azote uréique du sang.

AFFECTIONS PENDANT LA GROSSESSE, LA PUERPÉRALITÉ ET LA PÉRIODE PÉRINATALE :

Travail prématuré.

TROUBLES DE L'APPAREIL GÉNITAL ET DES SEINS :

Infertilité, insuffisance ovarienne (atrophie, fibrose et absence complète de structure folliculaire), trouble ovarien, trouble ovulatoire, aménorrhée, oligoménorrhée, atrophie testiculaire, azoospermie, oligospermie, diminution du taux sanguin d'œstrogène, augmentation du taux sanguin de gonadotrophine.

TROUBLES CONGÉNITAUX, FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES :

Décès intra-utérin, malformation fœtale, retard de croissance fœtale, toxicité fœtale (y compris la myélosuppression, la gastro-entérite).

TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION :

Défaillance multiviscérale, détérioration physique générale, maladie d'allure grippale, réactions au point d'injection/perfusion (thrombose, nécrose, phlébite, inflammation, douleur, enflure, érythème), pyrexie, œdème, douleur thoracique, inflammation des muqueuses, asthénie, douleur, frissons, fatigue, malaise, céphalée.

ANALYSES :

Augmentation des taux sanguins de lactate déshydrogénase et de protéine C-réactive.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

La cyclophosphamide s'administre sous forme d'un promédicament inactif qui doit subir une activation pour former le métabolite actif 4-hydroxy-cyclophosphamide en subissant un métabolisme de phase I par les enzymes 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 3A4 et 3A5 du cytochrome (CYP) P450. La détoxification se fait principalement par les glutathions S-transférases (GSTA1, GSTP1) et l'alcool déshydrogénase (ALDH1, ALDH3). Le traitement concomitant par des

agents inducteurs des enzymes métabolisant la cyclophosphamide (p. ex. CYP 2B6, 2C9, 3A4) stimule l'expression de l'enzyme et risque d'augmenter la formation des métabolites à l'origine d'une cytotoxicité. En revanche, les inhibiteurs peuvent interférer avec l'activation de la cyclophosphamide et nuire à l'efficacité de ce traitement.

Le polymorphisme génétique dans les enzymes métabolisant le médicament (CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP3A4, CYP3A5, GSTA1, GSTP1, ALDH1A1, ALDH3A1) ne permet pas d'expliquer la variabilité inter-individuelle de la pharmacocinétique de la cyclophosphamide et de la 4-hydroxy-cyclophosphamide. L'insuffisance rénale peut augmenter le risque de toxicité à cause de l'augmentation du taux plasmatique de cyclophosphamide et de ses métabolites. Une insuffisance hépatique grave diminuerait l'activation de la cyclophosphamide.

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

Chez des animaux atteints de tumeurs, on a observé une diminution de l'activité antitumorale pendant la consommation d'éthanol (alcool) en même temps qu'une faible dose de cyclophosphamide par voie orale.

L'administration planifiée en concomitance ou de façon séquentielle d'autres substances ou traitements qui pourraient augmenter la probabilité ou la gravité d'effets toxiques (à cause d'interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques) exige une évaluation attentive et individuelle des bienfaits escomptés et des risques. Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt. Les patients traités par la cyclophosphamide et des agents qui réduisent son activation doivent faire l'objet d'une surveillance, à la recherche d'une réduction possible de l'efficacité thérapeutique et de la nécessité d'un ajustement de la dose.

Interactions avec d'autres médicaments

Il est prudent de surveiller tout particulièrement les médicaments suivants s'ils sont administrés avec la cyclophosphamide : colchicine, probénécide, sulfinpyrazone, chlorambucil, mercaptopurine.

L'administration de la cyclophosphamide en association ou de manière séquentielle avec d'autres agents dotés de toxicités similaires peut causer des effets toxiques combinés (accrus).

Interactions potentielles avec d'autres médicaments

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
<p><u>Inducteurs des enzymes microsomales hépatiques et extrahépatiques humaines* (p. ex., enzymes du cytochrome P450)</u></p> <p>Benzodiazépines, Carbamazépine, Corticostéroïdes, Hydrate de chloral, Phénobarbital, Phénytoïne, Rifampicine</p>	P	Les inducteurs des enzymes CYP peuvent entraîner une augmentation de la concentration de métabolites cytotoxiques.	<p>Il faut tenir compte du risque d'induction des enzymes microsomales hépatiques et extrahépatiques en cas de traitement antérieur ou concomitant par des substances qui augmentent l'activité de ces enzymes.</p> <p>Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.</p>
<p><u>Inhibiteurs des isoformes du CYP*</u></p> <p>Aprépitant, Bupropion, Busulfan, Chloramphénicol, Ciprofloxacine, Fluconazole, Itraconazole, Prasugrel, Sulfonamides, Thiotépa</p>	P	Ces substances peuvent retarder/diminuer l'activation de la cyclophosphamide. Toute diminution de l'activation de la cyclophosphamide peut réduire l'efficacité du traitement par la cyclophosphamide.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Agents coumariniques	P	On a rapporté aussi bien une augmentation qu'une diminution de l'effet de la warfarine chez les patients traités par la warfarine et la cyclophosphamide.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Allopurinol	P	La prise concomitante de cyclophosphamide et d'allopurinol peut augmenter la toxicité de la cyclophosphamide dans la moelle osseuse.	Si leur utilisation concomitante est inévitable, il est vivement recommandé de surveiller fréquemment l'apparition d'effets toxiques.
Amiodarone	P	Une toxicité pulmonaire accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et de l'amiodarone.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Amphotéricine B	P	Une néphrotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et de l'amphotéricine B.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Anthracyclines	P	Une cardiotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et d'anthracyclines.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Azathioprine	P	Augmentation du risque d'hépatotoxicité (nécrose hépatique)	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Bupropion	P	Le métabolisme de la cyclophosphamide par le CYP2B6 pourrait inhiber le métabolisme du bupropion.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Busulfan	P	Incidence accrue des maladies veino-occlusives hépatiques et des inflammations des muqueuses. On a rapporté une diminution de la clairance de la cyclophosphamide et une prolongation de sa demi-vie chez les patients ayant reçu des doses élevées de cyclophosphamide moins de 24 heures après la prise d'une dose élevée de busulfan.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Cimétidine	P	Une augmentation de la concentration des métabolites cytotoxiques est possible.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Ciprofloxacine	P	Lorsqu'elle est administrée avant le traitement par la cyclophosphamide (comme traitement de conditionnement avant une greffe de moelle osseuse), la ciprofloxacine a déjà entraîné la récurrence d'une maladie sous-jacente et la diminution de l'efficacité de la cyclophosphamide.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Cyclosporine	P	Des concentrations sériques inférieures de cyclosporine ont été observées chez les patients recevant la cyclophosphamide et la cyclosporine en même temps par rapport aux patients traités par la cyclosporine seule.	Cette interaction peut entraîner une incidence accrue de la réaction du greffon contre l'hôte. Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Cytarabine	P	Une cardiotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et de la cytarabine.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Digoxine (p. ex., β-acétyldigoxine)	P	On a rapporté que le traitement cytotoxique nuisait à l'absorption intestinale de la digoxine.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Disulfiram	P	Une augmentation de la concentration des métabolites cytotoxiques est possible.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Diurétiques thiazidiques (p. ex., hydrochlorothiazide)	P	Une hématotoxicité accrue et/ou une immunosuppression pourraient résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et des diurétiques thiazidiques.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Étanercept	P	L'administration concomitante de la cyclophosphamide et de l'étanercept a été associée à une incidence accrue de tumeurs malignes solides non cutanées.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
G-CSF, GM-CSF (facteur de stimulation des colonies de granulocytes, facteur de stimulation des granulocytes et macrophages)	P	D'après certains rapports, le risque de toxicité pulmonaire est accru chez les patients traités par une chimiothérapie cytotoxique à base de cyclophosphamide et de G-CSF ou de GM-CSF.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Glycéraldéhyde	P	La concentration des métabolites cytotoxiques peut augmenter avec le glycéraldéhyde.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Indométhacine	P	L'administration concomitante de cyclophosphamide et d'indométhacine peut causer un œdème pulmonaire grave et une intoxication hydrique aiguë mettant en danger la vie du patient.	Des mesures de soutien adéquates doivent être employées en cas d'intoxication hydrique. Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Inhibiteurs de l'ECA	P	Une hématotoxicité accrue et/ou une immunosuppression pourraient résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et des inhibiteurs de l'ECA. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une leucopénie. La pancytopenie est un effet indésirable connu de l'association de la cyclophosphamide et des inhibiteurs de l'ECA.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Inhibiteurs de la protéase	P	L'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la protéase peut augmenter la concentration des métabolites cytotoxiques. Augmentation de l'incidence de l'inflammation des muqueuses.	Chez les patients recevant de la cyclophosphamide, de la doxorubicine et de l'étoposide (CDE), l'utilisation de schémas à base d'inhibiteurs de la protéase a été associée à une incidence accrue d'infections et de neutropénies par rapport à un schéma à base d'inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Lovastatine	P	Chez les receveurs d'une greffe cardiaque, l'administration concomitante de cyclophosphamide et d'un antihyperlipémiant comme la lovastatine, un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, peut être associée à un risque accru de rhabdomyolyse et d'insuffisance rénale aiguë.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Méthotrexate	P	L'administration concomitante du méthotrexate et de la cyclophosphamide pourrait inhiber le métabolisme de la cyclophosphamide.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Métronidazole	P	L'encéphalopathie aiguë a été rapportée chez un patient traité par la cyclophosphamide et le métronidazole.	Le lien de causalité n'est pas clair. Lors d'une étude chez l'animal, l'association cyclophosphamide plus métronidazole a été liée à une toxicité accrue due à la cyclophosphamide. Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Natalizumab	P	Une hématotoxicité accrue et/ou une immunosuppression pourraient résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et du natalizumab.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Ondansétron	P	Certains rapports font état d'une interaction pharmacocinétique entre l'ondansétron et les doses élevées de cyclophosphamide, ce qui diminue l'ASC de la cyclophosphamide.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Paclitaxel	P	Une hématotoxicité accrue et/ou une immunosuppression pourraient résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et du paclitaxel. On a rapporté une hématotoxicité accrue lorsque la cyclophosphamide était administrée après une perfusion de paclitaxel.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Pentostatine	P	Une cardiotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et de la pentostatine.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Phénobarbitone	P	L'administration concomitante de cyclophosphamide et de phénobarbitone a entraîné une diminution de la demi-vie de la cyclophosphamide, qui est passée de 4,3 heures à 1,6 heure. Lors d'une autre étude, la biotransformation de la cyclophosphamide a été multipliée par deux ou trois après l'administration de phénobarbitone. Ces études révèlent que l'excrétion urinaire des métabolites sur une période de 48 heures n'avait pas changé.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Prednisone	P	La prise concomitante de cyclophosphamide et de prednisone peut causer une insuffisance respiratoire aiguë mortelle.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Radiothérapie de la région cardiaque	P	Une cardiotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et de la radiothérapie de la région cardiaque.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Relaxants musculaires dépolarisants (p. ex., succinylcholine)	P	Le traitement par la cyclophosphamide entraîne une inhibition marquée et persistante de l'activité de la cholinestérase. Une apnée prolongée peut se produire lorsque cet agent est pris avec des relaxants musculaires dépolarisants.	Si un patient a été traité par la cyclophosphamide dans les 10 jours précédant une anesthésie générale, l'anesthésiologiste doit en être avisé. Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Sulfonylurées	P	L'effet hypoglycémiant des sulfonylurées peut être accentué lorsque ces agents sont administrés de façon concomitante avec la cyclophosphamide.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

<u>Nom/classe/catégorie</u>	<u>Réf.</u>	<u>Effet</u>	<u>Commentaire clinique</u>
Tamoxifène	P	L'utilisation concomitante de tamoxifène et d'une chimiothérapie (incluant la cyclophosphamide) peut augmenter le risque de complications thrombo-emboliques.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Trastuzumab	P	Une cardiotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et du trastuzumab.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Vaccins	P	On peut s'attendre à une atténuation des effets immunosuppresseurs de la cyclophosphamide en réponse à la vaccination. L'emploi de vaccins vivants pourrait entraîner une infection attribuable au vaccin.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Vérapamil	P	On a rapporté que le traitement cytotoxique nuisait à l'absorption intestinale du vérapamil administré par voie orale.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Zidovudine	P	Une hématotoxicité accrue et/ou une immunosuppression pourraient résulter d'un effet combiné de la cyclophosphamide et de la zidovudine.	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.

* Cette liste fournit quelques exemples représentatifs; elle n'est pas exhaustive.

Légende : P = Publications

Interactions avec les aliments

L'administration concomitante de jus de pamplemousse ou de pamplemousse n'est pas recommandée, car le pamplemousse contient un composé qui peut nuire à l'activation de la cyclophosphamide et ainsi altérer son efficacité.

Interactions avec les plantes médicinales

Inducteurs des enzymes microsomales hépatiques et extrahépatiques humaines (p. ex., enzymes du cytochrome P450) : Le potentiel d'augmentation de la formation des métabolites responsables

de la cytotoxicité et d'autres effets toxiques (dépendant des enzymes induites) doit être pris en compte en cas de traitement antérieur ou concomitant par :

- le millepertuis

Interactions avec les examens de laboratoire

Les anomalies suivantes des tests de laboratoire ont été rapportées dans les publications, et peuvent être significatives sur le plan clinique :

Des réactions positives peuvent être supprimées :

- Test cutané de *Candida*
- Test cutané des oreillons
- Test cutané de *Trichophyton*
- Test cutané à la tuberculine PPD

Résultats faussement positifs possibles :

- Test de Papanicolaou (PAP)

Des concentrations sériques peuvent diminuer :

- Pseudocholinestérase

Les concentrations sanguine et urinaire suivantes peuvent diminuer :

- Acide urique

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

La cyclophosphamide doit être administrée uniquement par des médecins expérimentés avec ce traitement.

La posologie doit être personnalisée.

- Les doses et la durée du traitement et/ou les intervalles de traitement dépendent de l'indication thérapeutique, des agents utilisés dans le traitement d'association, de l'état de santé général du patient et de la fonction de ses organes, ainsi que des résultats de la surveillance de laboratoire (notamment la numération des cellules du sang). En association avec d'autres agents cytostatiques de toxicité analogue, il peut être nécessaire de réduire la dose ou de prolonger les intervalles sans traitement. L'utilisation d'agents stimulant l'hématopoïèse (facteurs de stimulation des colonies et agents stimulant l'érythroïèse) peut être envisagée afin de diminuer le risque de complications myélosuppressives et/ou de faciliter l'administration de la posologie souhaitée.

Pendant ou immédiatement après l'administration, il faut ingérer ou perfuser des quantités adéquates de liquide pour forcer la diurèse et, ainsi, réduire le risque de toxicité urinaire. Il faut

donc administrer la cyclophosphamide le matin. Le traitement prophylactique par le mesna est recommandé pour protéger la vessie.

L'activation de la cyclophosphamide passe par un métabolisme hépatique; les voies d'administration orale et intraveineuse sont donc privilégiées.

Patients atteints d'insuffisance hépatique (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**)

Patients atteints d'insuffisance rénale (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI**)

Patients nécessitant une dialyse

- La cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables, mais leur clairance peut varier selon le système de dialyse utilisé. Chez les patients nécessitant une dialyse, il faut envisager un intervalle constant entre l'administration de la cyclophosphamide et la dialyse.

Dose recommandée et adaptation posologique

DOSE D'ATTAQUE INITIALE : PROCYTOX

Patients présentant une fonction hématologique et de la moelle osseuse normale :

Adultes : i.v. 40-50 mg/kg (1,5-1,8 g/m²) à raison de 10 à 20 mg/kg/jour pendant 2-5 jours

Enfants : i.v. 2-8 mg/kg (60-250 mg/m²) en doses fractionnées pendant six jours ou plus

Chez les patients dont la fonction de la moelle osseuse est atteinte à cause d'antécédents de radiothérapie, de polychimiothérapie ou d'infiltration de cellules tumorales, la dose d'attaque initiale doit être réduite de 30 à 50 %. Il faut également envisager un ajustement posologique chez les enfants et les adultes présentant une maladie concomitante ou des affections particulières.

Adultes : p.o. 1-5 mg/kg/jour selon la tolérance du patient

Enfants : p.o. 2-8 mg/kg (60-250 mg/m²) en doses fractionnées pendant six jours ou plus

L'administration de PROCYTOX est recommandée le matin.

En général, la numération leucocytaire sert à guider les ajustements posologiques, et il est recommandé de la maintenir dans un intervalle de 2 500 à 4 000 cellules/mm³ afin d'éviter une infection.

Les doses d'attaque initiales susmentionnées peuvent entraîner une réduction transitoire ou plus persistante de la numération à 200 cellules/mm³. **Le profil hématologique du patient doit être surveillé de près.**

DOSE D'ENTRETIEN : PROCYTOX

En général, il est conseillé d'administrer la dose d'entretien la plus élevée pouvant être raisonnablement tolérée par le patient, sauf si la maladie est particulièrement sensible à la cyclophosphamide.

Adultes : i.v. 10-15 mg/kg (350-550 mg/m²) tous les 7-10 jours
 i.v. 3-5 mg/kg (110-185 mg/m²) deux fois par semaine
 p.o. 1-5 mg/kg/jour

Enfants : i.v. 10-15 mg/kg tous les 7- 10 jours, ou 30 mg/kg à des intervalles de trois à quatre semaines, ou après le rétablissement de la moelle osseuse.
 p.o. 2-5 mg/kg (50-150 mg/m²) deux fois par semaine

Les maladies concomitantes, les affections particulières, y compris l'indice fonctionnel, doivent donner lieu à des ajustements posologiques.

SCHÉMA CHIMIOTHÉRAPEUTIQUE D'ASSOCIATION

REMARQUE : Ces recommandations ne sont pas basées sur des essais d'homologation de phase III. Compte tenu des nouveaux progrès constants sur la chimiothérapie anticancéreuse, la présentation suivante ne doit être considérée que comme un exemple de traitements efficaces. On n'a pas inclus les doses propres à chaque centre de traitement et les variations du calendrier posologique de chaque centre, l'ajout d'une chirurgie, la radiothérapie et d'autres approches thérapeutiques. Cette présentation décrit les schémas thérapeutiques à base de chimiothérapie par la cyclophosphamide seule ou en association avec d'autres agents.

Lorsqu'on décide d'administrer un schéma thérapeutique en particulier, il faut attentivement passer en revue les publications citées dans cette section.

Comme c'est le cas de la monothérapie, il est conseillé, pendant la chimiothérapie d'association, d'avoir à sa disposition les mesures et l'équipement d'urgence liés au traitement, y compris des antibiotiques spécifiques de certaines infections.

Il faut noter que l'administration régulière et l'administration d'une dose élevée de cyclophosphamide en monothérapie ou dans le cadre d'une polychimiothérapie sont efficacement utilisées chez les patients résistants à un traitement de première intention, tel le melphalan ou le busulfan. Compte tenu des réponses objectives de différentes formes de cancer, et de l'épargne relative des plaquettes, la cyclophosphamide constitue un médicament substitutif de choix. La cyclophosphamide à raison de 60 mg/kg i.v. pendant deux jours peut être administrée comme régime de conditionnement à la greffe de moelle osseuse. Chez les patients ayant reçu plusieurs transfusions, la cyclophosphamide n'est pas un IMMUNOSUPPRESSEUR

adéquat, de sorte qu'il faut ajouter un traitement adjuvant au régime de conditionnement cytoréducteur pour la nouvelle greffe.

Administration

MALADIE DE HODGKIN :

Patients présentant une maladie de Hodgkin récidivante et une anomalie médullaire^{10,43}

- C** Cyclophosphamide 1,5 g/m² i.v. par jour pendant 4 jours consécutifs
B Carmustine (BCNU) 300 mg/m² i.v. pendant 1 jour
V Étoposide (VP-16) 100-125 mg/m² i.v. 2 f.p.j. pendant 3 jours consécutifs
GCSPA Greffe de cellules souches périphériques autologues i.v. suivant l'administration de **CBV** : tous les produits sanguins ont été irradiés avant l'emploi. Le mesna ou l'irrigation continue de la vessie ont été utilisés pour prévenir la cystite hémorragique.

Patients atteints d'une maladie de Hodgkin récidivante⁷⁸

- C** Cyclophosphamide 1,5 g/m² i.v. par jour (jours -6 à -3)
B Carmustine(BCNU) 300 mg/m² i.v. pendant 1 jour (jour -6)
V Étoposide (VP-16) 125 mg/m² i.v. 2 f.p.j. (jours -6 à -4)
GMOA Greffe de moelle osseuse autologue i.v. le jour 0, trois jours après la fin de la chimiothérapie
rhG-CSF 60 µg/kg/jour (toute augmentation ou diminution continue du NAG [nombre absolu de granulocytes] nécessite l'ajustement posologique du rhG-CSF) pendant un maximum de 28 jours à partir du jour 1.

Remarque : Pour ce schéma thérapeutique, tous les patients ont reçu, un jour avant le début de la chimiothérapie, 1,0 g de phénytoïne sodique par voie orale, suivie de 300 mg par jour pendant 4 jours dans le cadre d'une prophylaxie contre les crises convulsives.

Patients atteints d'une maladie de Hodgkin résistante et récidivante⁴⁷

- C** Cyclophosphamide 1,5 g/m² i.v. par jour (jours 1-4)
B Carmustine (BCNU) 300 mg/m² i.v. le jour 1
V Étoposide (VP-16) 150 mg/m² i.v. par jour (jours 1-3)
GMOA Greffe de moelle osseuse autologue le jour 7

Patients atteints d'une maladie de Hodgkin résistante et récidivante⁴⁷

- C** Cyclophosphamide 3,0 g/m² i.v. les jours 1 et 2
B Carmustine (BCNU) 200 mg/m² i.v. les jours 1-4
V Étoposide (VP-16) 250 mg/m² i.v. les jours 1-4
GMOA Greffe de moelle osseuse autologue le jour 7

Patients atteints d'une maladie de Hodgkin résistante et récidivante⁴⁷

- C** Cyclophosphamide 1,8 g/m² i.v. par jour (jours 1-4)
B Carmustine (BCNU) 600 mg/m² i.v. le jour 5
V Étoposide (VP-16) 400 mg/m² i.v. 2 f.p.j. (jours 1-3)
GMOA Greffe de moelle osseuse autologue le jour 7

(avec/sans radiothérapie)

Patients atteints d'une maladie de Hodgkin résistante et récidivante⁶⁷

C Cyclophosphamide 1,8 g/m² i.v. par jour (jours -7 à -4)
B Carmustine (BCNU) 600 mg/m² i.v. le jour -3
V Étoposide (VP-16) 400 mg/m² i.v. 2 f.p.j. (jours -7 à -4)
GMOA Greffe de moelle osseuse autologue le jour 0

Patients atteints d'une maladie de Hodgkin et d'un lymphome non hodgkinien réfractaires⁸⁴
(Dose maximale tolérée = **DMT**)

C Cyclophosphamide 0,9 g/m² i.v. 2 f.p.j. (jours -7 à -4)
B Carmustine (BCNU) 450 mg/m² i.v. en bolus le jour -7
V Étoposide (VP-16) 250 mg/m² i.v. 2 f.p.j. (jours -7 à -4)
GMOA Greffe de moelle osseuse autologue non purgée

Autres traitements de la maladie de Hodgkin à base de cyclophosphamide
CVPP⁵⁹

C Cyclophosphamide 300 mg/m² i.v. les jours 1 et 8
V Vinblastine 10 mg/m² i.v. les jours 1, 8 et 15
P Procarbazine 100 mg/m² **p.o.** les jours 1 à 15
P Prednisone 40 mg/m² **p.o.** les jours 1 à 15

REMARQUE : Répéter le cycle tous les 28 jours. La prednisone est administrée les cycles 1 et 4 seulement.

Résultats d'un suivi de 14 ans :

CVPP²⁴

C Cyclophosphamide 300 mg/m² i.v. les jours 1 et 8
V Vinblastine 10 mg/m² i.v. les jours 1, 8 et 15
P Procarbazine 100 mg/m² **p.o.** les jours 1 à 15
P Prednisone 40 mg/m² **p.o.** les jours 1 à 15 (**Cycles 1 et 4** seulement)

REMARQUE : Répéter les cycles tous les 42 jours pendant au moins six cycles. Les patients présentant une RC après six cycles ou plus de **CVPP** continuent à recevoir **CVPP** à des intervalles de 2 à 4 mois comme traitement d'entretien pendant une période médiane de 34 mois.

Lymphome non hodgikinién

Étant donné que les risques aigus de chimiothérapie systémique à plusieurs agents incluent la myélosuppression, une hémorragie possible et une infection, le recours à la greffe de moelle osseuse, au soutien par des cellules souches périphériques, à divers facteurs stimulant les colonies^{76,81} et à des antibiotiques propres à certains pathogènes doit être envisagé avant la chimiothérapie pour accélérer le rétablissement du patient.

LNH pédiatrique (lymphome lymphoblastique et non lymphoblastique)^{22,80}

Phase d'induction avec le schéma modifié LSA₂-L₂

Cyclophosphamide 1,2 g/m² i.v. le jour 1
Vincristine 2,0 mg/m² i.v. (dose maximale : 2,0 mg) les jours 3, 10, 17 et 24

Méthotrexate	6,25 mg/m ² i.v. les jours 5, 31 et 34
Daunomycine	60 mg/m ² i.v. les jours 12 et 13
Prednisone	60 mg/m ² p.o. (dose maximale 60 mg/m ²) les jours 3-30

COMP pour l'induction

Cyclophosphamide	1,2 g/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	2,0 mg/m ² i.v. (dose maximale : 2,0 mg) les jours 3, 10, 17 et 24
Méthotrexate	6,25 mg/m ² i.th. les jours 5, 31 et 34
Méthotrexate	300 mg/m ² i.v. (60 % de la dose en bolus intraveineux, 40 % en perfusion de 4 heures le jour 12)
Prednisone	60 mg/m ² p.o. (dose maximale 60 mg) les jours 3-30

COMP pour le maintien

Cyclophosphamide	1 g/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,5 g/m ² (dose maximale : 2,0 mg) i.v. les jours 1 et 4
Méthotrexate	6,25 mg/m ² i.th. le jour 1 (sauf à partir du premier cycle d'entretien)
Méthotrexate	300 mg/m ² i.v. (60 % de la dose en bolus intraveineux, 40 % en perfusion de 4 heures) le jour 15
Prednisone	60 mg/m ² p.o. (dose maximale : 60 mg) les jours 1 à 5 (sauf à partir du premier cycle d'entretien)

REMARQUE : Répéter le cycle d'entretien tous les 28 jours

Adulte présentant des lymphomes non hodgkiniens au stade avancé, de grade intermédiaire ou élevé :

CHOP^{22,28,29,30,38}

C	Cyclophosphamide	750 mg/m ² i.v. le jour 1
H	Hydroxydaunorubicine (doxorubicine)	50 mg/m ² i.v. le jour 1
O	Oncovin (vincristine)	1,5 mg/m ² i.v. (max. : 2 mg/m ²) le jour 1
P	Prednisone	100 mg/m ² p.o. les jours 1 à 5

Lors d'une vaste comparaison de phase III entre le schéma CHOP et des schémas de troisième génération (m-BACOD, ProMACE-CytaBOM, MACOP-B), le CHOP a entraîné des taux semblables de survie sans échec et de survie globale avec une toxicité moins grave³⁰.

LNH-84 : phase d'induction

Doxorubicine	75 mg/m ² i.v. le jour 1
Cyclophosphamide	1,2 g/m ² i.v. le jour 1
Vindésine	2 mg/m ² i.v. les jours 1 et 5
Bléomycine	10 mg <i>p.o.</i> les jours 1 et 5
Méthylprednisolone	60 mg/m ² les jours 1 et 5
Méthotrexate	12 mg i.th. une fois par cure

REMARQUE : Les cures sont administrées tous les 15 jours, ou lorsque le taux de neutrophiles polymorphonucléaires dépasse 1 500/μL. La durée totale du traitement (induction suivie d'une consolidation et d'une cure finale d'intensification) est de huit mois.

F-MACHOP^{2,37}

Vincristine	0,5 mg/m ² i.v. au moment 0 et à 12 heures le jour 1
Cyclophosphamide	800 mg/m ² i.v. à 36 heures (c.-à-d. au milieu du jour 2)
5-fluorouracile	15 mg/kg en perfusion i.v. continue à partir de 36 heures pendant 6 heures
Cytarabine	1 g/m ² en perfusion i.v. continue pendant 6 heures immédiatement après la perfusion de 5-FU
Doxorubicine	60 mg/m ² i.v. à 48 heures (fin du jour 2)
Méthotrexate	500 mg/m ² en perfusion i.v. continue pendant 6 heures à partir de l'heure 60 (milieu du jour 3)
Prednisone	60 mg/m ² par voie orale, du jour 1 au jour 14
Leucovorine	20 mg/m ² i.v. 18 heures après la perfusion de méthotrexate, puis toutes les 12 heures à raison de 4 doses

REMARQUE : On administre une prophylaxie **i.th.** par le méthotrexate, à raison d'une dose totale de 12 mg, plus la cytarabine à 30 mg/m² aux patients considérés comme à risque élevé d'infiltration du SNC (stade avancé, lésion médullaire, âge inférieur à 30 ans) le jour 10 de chaque cure. Une cure est administrée toutes les trois ou quatre semaines pendant un total de six cycles. Durant les trois derniers cycles, la dose de doxorubicine est réduite à 40 mg/m², et celle de méthotrexate à 300 mg/m².

PRO-MACE-CYTABOM^{22,28,30}

Cyclophosphamide	650 mg/m ² i.v. le jour 1
Doxorubicine	25 mg/m ² i.v. le jour 1
Étoposide	120 mg/m ² i.v. en 60 minutes le jour 1
Prednisone	60 mg/m ² p.o. les jours 1 à 14
Cytarabine	300 mg/m ² i.v. le jour 8
Bléomycine	5 mg/m ² i.v. le jour 8
Vincristine	1,4 mg/m ² i.v. le jour 8
Méthotrexate	120 mg/m ² i.v. le jour 8
Leucovorine de sauvetage	25 mg/m ² par voie orale toutes les 6 heures à raison de 4 doses à partir du jour 9

REMARQUE : Étant donné que ce schéma est associé à une incidence accrue de pneumonie interstitielle ayant causé quatre décès apparentés, tous les patients reçoivent dorénavant un schéma prophylactique de triméthoprime-sulfaméthoxazole en deux comprimés ou un comprimé à dose double deux fois par jour.

REMARQUE : Le cycle suivant commence le jour 22. Au moins six cycles, dont deux cycles après la rémission complète, sont administrés.

La chimiothérapie **PRO-MACE-CYTABOM** produit un taux de réponse complète (RC) d'au moins 84 % chez les patients adultes atteints d'un lymphome agressif diffus. Chez ces patients, le taux de récurrence (TR) correspondant est de 25 %. Le pourcentage de survie à long terme est de 69 % après 4,5 mois de traitement.

COP-BLAM⁶¹

Cyclophosphamide	500 mg/m ² en perfusion i.v. continue le jour 1
Doxorubicine	50 mg/m ² en perfusion i.v. continue le jour 1
Vincristine	1 mg/m ² i.v. les jours 1-10
Prednisolone	40 mg/m ² p.o. les jours 1-10
Procarbazine	100 mg/m ² p.o. les jours 1-10
Bléomycine	10 mg/personne en perfusion i.v. continue le jour 14
Lénograstime*	2 µg/kg/jour s.c. lorsque le nombre de granulocytes est < 1 000 × 10 ⁹ /L

Pendant cet essai, la durée moyenne d'administration du G-CSF était de 5,4 jours.

* G-CSF humain recombinant glycosylé

REMARQUE : Ce schéma a été répété 6 fois tous les 21 jours

REMARQUE : Dose complète des médicaments pour les sujets de ≤ 70 ans

80 % de la dose complète de cyclophosphamide et de doxorubicine pour les 71-75 ans

70 % de la dose complète de cyclophosphamide et de doxorubicine pour les 76-79 ans

60 % de la dose complète de cyclophosphamide et de doxorubicine pour les 79-83 ans

Lymphome localisé de faible grade (Working Formulation « B ») :

Schéma combiné, adapté au risque, **COP/CHOP-Bleo⁷⁴**

Cyclophosphamide	1 000 mg/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,4 mg/m ² i.v. (max. : 2,0 mg) le jour 1
Bléomycine	15 unités totales i.v. le jour 1
Prednisone	60 mg/m ² p.o. par jour pendant 5 jours

Patients présentant des lésions extra-ganglionnaires, une maladie volumineuse (≥ 5 cm) ou un taux de LDH↑ :

En plus du schéma COP-Bleo ci-dessus

Doxorubicine 50 mg/m² i.v. (dose max. : 450 mg/m² ou moins en cas de toxicité cardiaque) le jour 1

Cyclophosphamide↓ 750 mg/m² i.v. le jour 1

REMARQUE : La bléomycine n'a pas été administrée aux patients de > 60 ans ni à ceux présentant une toxicité pulmonaire existante. La toxicité pulmonaire liée au traitement a entraîné le retrait de la bléomycine. Les doses de cyclophosphamide et de doxorubicine ont été diminuées de 20 % après une radiothérapie abdominale.

REMARQUE : COP/CHOP-Bleo pendant trois cycles Chimiothérapie initiale, radiothérapie du champ atteint dans les zones supradiaphragmatiques, à un taux de 2 Gy par fraction à raison d'un total de 40 Gy en 4 semaines. **COP/CHOP-Bleo pendant 7 cycles** à raison d'un total de 10 cycles.

MYÉLOMES MULTIPLES²⁸

CYP + PRED

Cyclophosphamide	150 à 250 mg/m ² (doses maximales : 500 mg) i.v. ou p.o. par semaine
Prednisone	100 mg p.o. un jour sur deux.

M-2 (VMBCP)^{29,57}

Vincristine	0,03 mg/kg i.v. le jour 1
Carmustine	0,5 mg/kg i.v. le jour 1
Cyclophosphamide	10 mg/kg i.v. le jour 1
Melphalan	0,25 mg/kg p.o. pendant 4 jours
Prednisone	1,0 mg/kg/jour p.o. pendant 7 jours, puis 0,5 mg/kg/jour p.o. pendant 7 jours

REMARQUE : Répéter le cycle tous les 35 jours.

Alternance de VMCP et VCAP**V M C P**

Vincristine	1,0 mg/m ² (maximum : 1,5 mg) i.v. le jour 1
Melphalan	6 mg/m ² p.o. les jours 1 à 4
Cyclophosphamide	125 mg/m ² p.o. les jours 1 à 4
Prednisone	60 mg/m ² p.o. les jours 1 à 4

REMARQUE : Alternier toutes les 3 semaines avec le schéma V C A P

V C A P

Vincristine	1,0 mg/m ² (maximum : 1,5 mg) i.v. le jour 1
Cyclophosphamide	125 mg/m ² p.o. les jours 1 à 4
Doxorubicine	30 mg/m ² i.v. le jour 1
Prednisone	60 mg/m ² p.o. les jours 1 à 4

Traitement de sauvetage pour le myélome multiple résistant au schéma VAD :**HyperCVAD²³**

Cyclophosphamide	300 mg/m ² (en 3 heures) 2 f.p.j. les jours 1 à 3 (total : 1,8 g/m ²) avec au moins 2 L de liquide par voie orale. Simultanément, perfusion continue de 600 mg/m ² /jour de mesna pendant 3 jours.
------------------	--

12 heures après la fin du traitement par la cyclophosphamide :

Vincristine	2,0 mg en perfusion continue pendant 48 heures
Doxorubicine	50 mg/m ² en perfusion continue pendant 48 heures

Jour 11 :

Vincristine	2,0 mg en injection i.v. rapide
Dexaméthasone	20 mg/m ² p.o. en dose unique le matin pendant 5 jours à partir du jour 1, et pendant 4 jours à partir du jour 11
G-CSF	5 µg/kg/jour s.c. à partir du jour 6, à répéter quotidiennement jusqu'à ce que le nombre de granulocytes soit > 2 000/µL

Entre les jours 8 et 18 :

Ciprofloxacine	500 mg p.o. 2 f.p.j.
Fluconazole	100 mg p.o. par jour
Acyclovir	300 mg p.o. 3 f.p.j.

REMARQUE : Les patients ont reçu un deuxième cycle d'**HyperCVAD**, à condition qu'il se soit produit une réduction de 50 % de la protéine du myélome.

Traitement d'entretien chez les répondeurs au traitement :

Cyclophosphamide 125 mg/m² p.o. 2 f.p.j. pendant 5 jours toutes les 5 semaines

Dexaméthasone 20 mg/m² chaque matin pendant 5 jours toutes les 5 semaines

REMARQUE : Le traitement myéloablatif par greffe de cellules souches autologues peut être nécessaire dans le cas des maladies résistantes persistantes ou pour la consolidation d'une rémission.

Cyclophosphamide à dose élevée + GCS-F → CPSP ↑ /myélome multiple³⁵

Heure	Cyclophosphamide (CP)	Mesna
-30 min		20 % de la dose totale de CP en perfusion de 30 minutes
0 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	Même dose totale de CP, perfusion continue en 24 heures
2 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	
4 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	
6 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	
8 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	
10 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	
12 h	1 g/m ² (perfusion de 1 h)	
24 h		50 % de la dose totale de CP en perfusion continue de 24 heures

24 h G-CSF 300 µg/jour s.c.

REMARQUE : Début de l'hyperhydratation au moins 12 heures avant la CP. Le protocole thérapeutique pour 4 g/m² de CP consiste en 4 doses de CP.

Myéломatose⁴⁹

ABCM

Adriamycine 30 mg/m² i.v. le jour 1 pour chaque cycle de 6 semaines

BCNU 30 mg/m² i.v. le jour 1 pour chaque cycle de 6 semaines

Suivi, le jour 22, de :

Cyclophosphamide 100 mg/m²/jour p.o.

Melphalan 6 mg/m²/jour p.o.

REMARQUE : Si le sujet n'a pas atteint une numération de neutrophiles de $1,8 \times 10^9/L$ et une numération plaquettaire de $80 \times 10^9/L$ à la semaine 5 du dernier bloc de chimiothérapie, il est traité par le schéma hebdomadaire suivant à base de CP :

Cyclophosphamide 300 mg/m² i.v. par semaine un jour sur deux avec

Prednisone 40 mg/m² p.o. hebdomadaire chaque semaine un jour sur deux

LEUCÉMIES^{22,28}

Il peut être nécessaire de modifier la posologie et le calendrier d'administration de chaque schéma médicamenteux, selon le stade de la maladie et l'état du patient.

Une méthode de « nettoyage » (purgation) de la moelle osseuse pour éliminer les cellules tumorales contaminantes avant une greffe de cellules autologues chez des patients atteints d'une leucémie non lymphocytaire aiguë consiste à incuber la moelle avec du 4-hydroperoxycyclophosphamide⁸⁷ ou du sel de L-lysine du mafosfamide⁶⁰.

Le busulfan et l'irradiation intégrale, associés à la cyclophosphamide, sont des régimes courants avant une greffe⁷⁰.

Régime de conditionnement CBV pour la greffe de moelle osseuse allogénique chez les patients atteints d'une leucémie aiguë.

C Cyclophosphamide	1,5 g/m ² /jour i.v. le jour 1 au jour 4
B BCNU	300 mg/m ² i.v. le jour 1
V Étoposide	100 mg/m ² i.v. toutes les 12 heures à raison de 6 doses

Greffe de moelle osseuse allogénique provenant de donneurs frères ou sœurs HLA-identique⁸⁸.

Leucémie lymphocytaire chronique (LLC) :

REMARQUE : Les LLC sont considérées comme un groupe hétérogène d'affections chroniques des lymphocytes B, qui sont maintenant regroupées avec les lymphomes non hodgkiniens de faible grade (indolents).

CVP

Cyclophosphamide	400 mg/m ² p.o. les jours 1 à 5
Vincristine	1,4 mg/m ² i.v. le jour 1
Prednisone	100 mg/m ² p.o. les jours 1 à 5

CHOP

C Cyclophosphamide	750 mg/m ² i.v. le jour 1
H Doxorubicine (Hydroxydaunorubicine)	50 mg/m ² i.v. le jour 1
O Vincristine (Oncovin)	1,4 mg/m ² i.v. le jour 1
P Prednisone	100 mg ² p.o. les jours 1 à 5

COP

Cyclophosphamide	400 mg/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,0 mg/m ² i.v. le jour 1
Prednisone	40 mg/m ² p.o. les jours 1 à 10

Leucémie myélogène chronique (LMC)²²

(Inefficace pendant les crises blastiques aiguës)

REMARQUE : Chez les patients de moins de 50 ans ayant un frère ou une sœur HLA-identique, envisager une greffe de moelle osseuse allogénique si la maladie est en phase chronique.

Leucémie myélogène aiguë (LMA) (M0-M7)²²

La plupart des centres de traitement suggèrent une greffe de moelle aux patients qui ont un frère ou une sœur donneur apparié, de type allogénique HLA-compatible. La greffe de moelle autologue constitue une option de greffe possible pour les patients qui ne trouvent pas de donneur histocompatible. Des études cherchent actuellement à savoir si la GMOA constitue un avantage par rapport à la chimiothérapie seule chez les enfants atteints d'une LMA en première rémission. Les lésions et les réparations de l'ADN des patients recevant une dose élevée (60 mg/kg les soirs des jours 8 et 7 avant la greffe) de cyclophosphamide et de radiothérapie (2 Gy d'irradiation totale les jours 5 à 0) doivent être évaluées³¹ de manière à obtenir un intervalle sûr entre la cyclophosphamide et la radiothérapie.

Leucémie lymphoblastique (cellules souches) aiguë (LLA) chez les enfants⁶⁸

(La cyclophosphamide administrée pendant la rémission est efficace pour prolonger la rémission.)

Leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) chez l'adulte

Induction par les options additionnelles suivantes :

Prednisone	40-60 mg/m ² /jour p.o. pendant 21 jours
Vincristine	1,4 mg/m ² i.v. les jours 1, 8, 15 et 22
Daunorubicine	45 mg/m ² /jour i.v. les jours 1-3 ou les jours 16-18
Cyclophosphamide	1 g/m ² i.v. le jour 1
L-Asparaginase	5 000 UI/m ² /jour i.m. pendant 10-14 jours ou 10 000 UI/m ² s.c. par semaine pendant 3 semaines
Cytarabine (ara-C)	1-3 g/m ² i.v. en 4-6 heures et toutes les 12 heures pendant 4-8 doses

Cure d'entretien C de l'étude multicentrique française (PAME) :

Étoposide	200 mg/m ² i.v. le jour 1
Cyclophosphamide	600 mg/m ² i.v. le jour 1
Prednisone	40 mg/m ² /jour p.o. les jours 15 à 21
6-Mercaptopurine	50 mg/m ² /jour p.o. les jours 15 à 21

Phase II de réinduction d'un groupe allemand de plusieurs études :

Cyclophosphamide	650 mg/m ² (maximum : 1 000 mg) i.v. le jour 29
Cytarabine	75 mg/m ² i.v. les jours 31 à 34 et 38 à 41
Thioguanine	60 mg/m ² p.o. les jours 29 à 34

MYCOSE FONGOÏDE (maladie avancée, stades III, IVA, IVB)

Traitement d'association topique et systémique après l'échec d'un traitement topique conservateur initial⁴² :

Électrothérapie corporelle totale, par rotation des champs doubles, de 3 000 à 3 200 cGy comme dose totale pour la peau pendant 8 à 12 semaines (tolérance cutanée). Pendant le traitement ci-

dessus, les cycles de 21 jours suivants de chimiothérapie d'association parentérale ont été ajoutés :

Cyclophosphamide	500 mg/m ² i.v. le jour 1
Doxorubicine	50 mg/m ² i.v. le jour 1
Étoposide	100 mg/m ² i.v. les jours 1 à 3
Vincristine	1,4 mg/m ² (maximum : 2 mg) i.v. le jour 1

REMARQUE : Un total de 8 cycles pour les patients atteints d'une maladie au stade III et IVA. Un total de 16 cycles pour les patients atteints d'une maladie au stade IVB (maladie viscérale); on a omis la doxorubicine du schéma une fois qu'une dose cumulative de 450 mg/m² a été atteinte, puis on a augmenté la dose de cyclophosphamide à 750 mg/m².

Autres traitements d'association en plus du traitement topique :

(Dans les cas de maladie avancée, l'ajout d'une polychimiothérapie risque de ne pas améliorer significativement l'issue du traitement.)

CHOP, COP, CVP (voir p. 32 pour la description du schéma)

TUMEURS MALIGNES SOLIDES RÉPONDANT FRÉQUEMMENT AU TRAITEMENT

NEUROBLASTOME (chez les patients atteints d'une maladie disséminée, stades III, IV et IV.S)

Chez des enfants atteints d'un neuroblastome disséminé, le schéma chimiothérapeutique d'association (traitement myéloablatif inclus), avec ou sans chirurgie et(ou) radiothérapie, a inclus la cyclophosphamide (aussi bien pour le régime de conditionnement de la GMO que comme composante du schéma), la vincristine, la doxorubicine, le cisplatine, le melphalan, la vindésine, l'étoposide, le téniposide et le traitement de sauvetage par une greffe allogène ou autologue de moelle osseuse.

Le schéma **CVD** (cyclophosphamide, vincristine, dacarbazine) s'est révélé actif contre le neuroblastome avancé, et a entraîné des réponses chez 80 % des enfants atteints d'une maladie métastatique⁴. Notons que d'après les résultats obtenus avec le neuroblastome, le schéma **CVD** a été utilisé avec succès dans le traitement du phéochromocytome avancé malin après optimisation du traitement antihypertenseur. On a comparé les stratégies thérapeutiques en présumant que les deux tumeurs étaient neuroendocriniennes et dotées de caractéristiques cliniques et biologiques similaires.

Traitement du neuroblastome en sablier (NBL 90/SIOP)⁶⁴ :

Alternance de quatre cures (AB) avant la chirurgie (ablation des tumeurs du neuroblastome en sablier), et alternance de deux cures après l'opération : chaque cure une fois tous les 21 jours

Cure A :

Carboplatine	200 mg/m ² i.v. par jour × 3 jours
Étoposide (VP-16)	150 mg/m ² i.v. par jour × 3 jours

Cure B :

Cyclophosphamide	300 mg/m ² p.o. ou i.v. par jour × 5 jours
Vincristine	1,5 (max. : 2,0 mg) mg/m ² i.v. par jour les jours 1 et 5
Doxorubicine	60 mg/m ² i.v. le jour 5

Schémas CVD et CVDD contre les neuroblastomes²⁷ :

Cyclophosphamide	750 mg/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,5 mg/m ² i.v. le jour 5 (dose maximale : 2,0 mg)
Dacarbazine (DTIC)	250 mg/m ² /jour i.v. les jours 1 à 5

REMARQUE : Ce schéma a été répété tous les 22 jours dans la mesure du possible.

Cyclophosphamide	750 mg/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,5 mg/m ² i.v. le jour 5 (dose maximale : 2,0 mg)
Dacarbazine (DTIC)	200 mg/m ² /jour i.v. les jours 1-5
Doxorubicine (adriamycine)	40 mg/m ² i.v. le jour 3

REMARQUE : Ce schéma a été répété tous les 29 jours dans la mesure du possible. Des augmentations de la dose de cyclophosphamide et de dacarbazine étaient permises.

OPEC⁷⁵

Vincristine	1,5 mg/m ² i.v. en bolus le jour 0
Cyclophosphamide	600 mg/m ² i.v. en bolus le jour 0
Cisplatine (séquentiel)	100 mg/m ² après une préhydratation de 24 heures le jour 1 en bolus, suivie d'une diurèse au mannitol à 10 %
Téniposide (séquentiel)	150 mg/m ²

Schéma CVD contre les phéochromocytomes⁴ :

Cyclophosphamide	750 mg/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,4 mg/m ² i.v. le jour 1
Dacarbazine	1,4 mg/m ² i.v. les jours 1 et 2

REMARQUE : Cycle de 21 jours avec report du traitement de une semaine ou modifications adéquates de la posologie en fonction des toxicités hématologiques ou neurologiques. En l'absence de toxicité hématologique significative, la posologie de la cyclophosphamide et de la dacarbazine a été augmentée de 10 % à chaque cycle jusqu'à l'observation d'une myélosuppression. Tous les patients ont reçu leur premier traitement en étant hospitalisés.

CANCER DU SEIN

Les schémas suivants sont des chimiothérapies standard et d'association efficaces souvent utilisées dans le traitement du cancer du sein. Chez des patientes jamais traitées auparavant, des taux de réponse de plus de 50 % ont été rapportés avec les schémas CAF et CMF avec/sans médicaments additionnels.

REMARQUE : L'âge < 50 ans ou > 50 ans, le statut pré- ou post-ménopausique, l'atteinte ou non des ganglions axillaires, doivent être pris en considération dans le choix d'un schéma chimiothérapeutique, en plus du profil de la maladie, des profils hématologique, hépatique et rénal du patient.

REMARQUE : Les données limitées⁶² indiquent que le traitement adjuvant (**FAC, CMF**) doit être envisagé chez les hommes atteints d'un cancer du sein primitif.

Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. le jour 1
Adriamycine (doxorubicine) 50 mg/m² i.v. le jour 1
5-Fluorouracile 500 mg/m² i.v. le jour 1

REMARQUE : Le schéma est administré tous les 21 jours.

CAF à dose élevée

C 600 mg/m² i.v. le jour 1

A 60 mg/m² i.v. le jour 1

F 600 mg/m² i.v. le jour 1

REMARQUE : Quatre cures espacées de 28 jours. Le schéma CAF à dose élevée entraîne une neutropénie, ce qui est à prévoir.

Ovariectomie (O) plus CAF, cancer du sein métastatique chez les femmes en préménopause²⁶

O + CAF (premier cycle de CAF dans les 28 jours suivant l'O)

C 100 mg/m² p.o. les jours 1 à 14

A 30 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

F 500 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

REMARQUE : Chaque cycle est répété 29 jours après le cycle précédent (28 jours). Les cycles se poursuivent jusqu'à l'administration de 500 mg/m² de doxorubicine (A).

Traitement d'entretien des patients ayant atteint le maximum de 500 mg/m² :

C 100 mg/m² p.o. les jours 1 à 14

Méthotrexate 40 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

F 600 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

Fluoxymestérone (à la place de l'administration à long terme de prednisone, à cause des effets indésirables) 10 mg 2 f.p.j. p.o. les jours 1 à 28

FAC⁴⁰

5-Fluorouracile 500 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

Adriamycine (doxorubicine) 50 mg/m² i.v. le jour 1

Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. le jour 1

REMARQUE : Répéter le cycle tous les 21 jours

Schéma CMF adjuvant¹¹

< 60 ans

Cyclophosphamide 100 mg/m² p.o. les jours 1 à 14

Méthotrexate 40 mg/m² i.v. les jours 1 et 8
5-Fluorouracile 600 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

> 60 ans

Cyclophosphamide 100 mg/m² **p.o.** les jours 1 à 14
Méthotrexate 30 mg/m² i.v. les jours 1 et 8
5-Fluorouracile 400 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

REMARQUE : Répéter le cycle tous les 28 jours. Ce schéma peut également être présenté de la façon suivante^{22,50} :

C 100 mg/m² **p.o.** les jours 1-14
M (40-60) mg/m² i.v. les jours 1 et 8
F (400-700) mg/m² i.v. les jours 1 et 8
(P) (40 mg/m²) (**p.o.**) (jours 1 à 14)

C 100 mg/m² **p.o.** les jours 1 à 14
M 40 mg/m² i.v. les jours 1 et 8
F 600 mg/m² i.v. les jours 1 et 8

REMARQUE : C'est ce qu'on appelle le « schéma CMF standard » (groupe de Milan)

Doxorubicine suivie de CMF^{12,19,83}

(4 cures de **doxorubicine** suivies de 8 cures de **CMF** *par opposition* à 2 cures de **CMF** en alternance avec 1 cure de doxorubicine à raison d'un total de 12 cures)

Doxorubicine à 75 mg/m² i.v. en bolus tous les 21 jours à raison de 4 cures

À partir de la cure 5

Cyclophosphamide 600 mg/m² i.v. le jour 1 et tous les 21 jours pendant 8 cures
Méthotrexate 40 mg/m² i.v. le jour 1 et tous les 21 jours pendant 8 cures
5-Fluorouracile 600 mg/m² i.v. le jour 1 et tous les 21 jours pendant 8 cures

REMARQUE : On a suggéré ce schéma comme traitement adjuvant des patients présentant un cancer du sein résecable et quatre ganglions axillaires positifs ou plus. Si le patient devient trop neutropénique ou thrombocytopénique, on peut retarder le traitement de une ou deux semaines.

CA ou AC^{22,71}

Cyclophosphamide 200 mg/m² **p.o.** les jours 3-6
Doxorubicine (Adriamycine) 40 mg/m² i.v. le jour 1

REMARQUE : Recommencer le cycle toutes les trois à quatre semaines. Les doses totales de **A** ne doivent pas dépasser 450 mg/m²

Doxorubicine (Adriamycine) 45 mg/m² i.v. le jour 1

Cyclophosphamide 500 mg/m² i.v. le jour 1

REMARQUE : Recommencer le cycle toutes les trois semaines. On a rapporté une toxicité élevée. Les doses totales de **A** ne doivent pas dépasser 450 mg/m²

RÉTINOBLASTOME (stade II à IV)²²

On emploie souvent une chimioréduction pour réduire le volume tumoral à un point permettant le traitement focal (cryothérapie, thermothérapie, radiothérapie en plaques) des résidus tumoraux. Les autres situations cliniques dans lesquelles la chimiothérapie est envisagée sont le risque élevé de la présence d'une maladie métastatique et les prolongements extraoculaires de la tumeur. Les associations de la cyclophosphamide avec la dactinomycine ou avec la doxorubicine ont été corrélées avec des réponses mixtes ou partielles chez les patients atteints d'une maladie localement étendue, régionale ou distante. La chimiothérapie avant la radiothérapie a été administrée à des enfants atteints de tumeurs intraoculaires étendues. Les principales préoccupations concernent la préservation de la vision du patient et l'inhibition de l'évolution tumorale le long du nerf optique, ainsi que la consultation génétique du patient et de sa famille.

NÉOPLASMES MALINS DU POUMON^{22, 28}

Répond souvent au traitement :

Cancer pulmonaire à petites cellules (CPPC)

Polychimiothérapie efficace courante :

CAV

Cyclophosphamide	1 g à 1,5 g/m ² i.v. le jour 1
Adriamycine (doxorubicine)	45 à 70 mg/m ² i.v. le jour 1 (dose totale max. : 450 mg)
Vincristine	1-2 mg/m ² (dose max. : 2,0 mg) i.v. le jour 1

REMARQUE : Recommencer le cycle toutes les 3 semaines jusqu'à 6 cycles.

Alternance de CAV et EP

Un cycle de CAV à des doses inférieures aux doses précitées, avec un cycle d'EP toutes les 3 semaines

Étoposide	100 mg/m ² i.v. les jours 1-3
Platine (cisplatine)	25 mg/m ² i.v. les jours 1-3

CAVE

Cyclophosphamide	1 g/m ² i.v. le jour 1
Adriamycine (doxorubicine)	50 mg/m ² i.v. le jour 1
Vincristine	1,5 mg/m ² i.v. le jour 1
Étoposide	60 mg/m ² i.v. les jours 1-5

REMARQUE : Répéter le cycle toutes les 3 semaines.

CAE

Cyclophosphamide	1 g/m ² i.v. le jour 1
Adriamycine (doxorubicine)	45 mg/m ² i.v. le jour 1
Étoposide	50 mg/m ² i.v. les jours 1-5

REMARQUE : Répéter le cycle toutes les 3 semaines.

Reconstitution :

Solutions orales : On peut préparer un élixir à prendre par voie orale en dissolvant le contenu de poudre sèche des fioles de PROCYTOX dans un « élixir aromatique USP » peu avant l'administration. L'élixir liquide, s'il est réfrigéré à 4 °C, doit être utilisé dans les 14 jours suivants. Voir CONSERVATION ET STABILITÉ, Stabilité des solutions.

Produits administrés par voie parentérale :

Il faut préparer les solutions de PROCYTOX à administrer par voie parentérale en ajoutant une solution stérile isotonique de chlorure de sodium pour injection USP dans la fiole. Il faut agiter le contenu jusqu'à dissolution et obtention d'une solution claire.

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
20 mL	10 mL	10 mL	20 mg/mL
50 mL	25 mL	25 mL	20 mg/mL
75 mL	50 mL	50 mL	20 mg/mL
100 mL	100 mL	100 mL	20 mg/mL

Chaque fois que la solution et le récipient le permettent, inspecter visuellement les médicaments destinés à une administration par voie parentérale, à la recherche de particules et de décoloration, avant leur administration. Après reconstitution, cette forme pharmaceutique parentérale est une solution incolore et limpide. Les solutions troubles contenant des matières particulaires, un précipité, une décoloration ou une fuite ne doivent pas être utilisées. Jeter toute partie inutilisée.

PROCYTOX ne doit pas être reconstitué avec une solution de diluant préservé dans l'alcool benzylique comme le chlorure de sodium bactériostatique s'il doit être administré à des enfants ou à des nourrissons à cause des problèmes de toxicité dans ce groupe d'âge (ex. : bradypnée chez le nourrisson). De plus, PROCYTOX ne doit pas être reconstitué ni dilué avec des diluants contenant de l'alcool benzylique, car l'alcool benzylique peut catalyser la décomposition de la cyclophosphamide. Il est donc recommandé de reconstituer PROCYTOX avec une solution stérile isotonique de chlorure de sodium pour injection USP.

Il ne faut pas réchauffer la solution pour faciliter sa dissolution.

De préférence, l'administration intraveineuse doit se faire par perfusion. Pour réduire le risque d'effets indésirables qui semblent liés au débit d'administration (p. ex. œdème du visage, céphalée, congestion nasale, brûlure du cuir chevelu), la cyclophosphamide doit être injectée ou perfusée très lentement. La durée de perfusion doit être adaptée au volume et au type de liquide excipient à perfuser.

Si elle est injectée directement, la cyclophosphamide pour administration parentérale doit être reconstituée dans de la saline physiologique (chlorure de sodium à 0,9 %). La

cyclophosphamide, reconstituée dans l'eau, est hypotonique et ne doit pas être injectée directement.

Pour la perfusion, la cyclophosphamide doit être reconstituée par l'ajout d'eau stérile et perfusée dans les solutions intraveineuses recommandées.

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

Les solutions suivantes ont été recommandées comme diluant pour les perfusions intraveineuses :

Dextrose à 5 % USP dans chlorure de sodium à 0,9 % USP

Dextrose à 5 % USP dans eau stérile pour injection USP

Chlorure de sodium à 0,9 % USP

Les solutions préparées avec du chlorure de sodium isotonique, stérile pour injection USP ne doivent être utilisées que pour l'administration d'une dose unique, et toute partie inutilisée doit être jetée.

Étant donné qu'il a été rapporté que l'immersion d'une aiguille contenant de l'aluminium dans la cyclophosphamide a entraîné un léger noircissement de l'aluminium et une production de gaz après quelques jours à 24 °C, à l'abri de la lumière, il est recommandé d'éviter d'utiliser des outils, des aiguilles ou des pièces de pompes à perfusion constitués d'aluminium en présence de PROCYTOX.

Voir CONSERVATION ET STABILITÉ, Stabilité des solutions.

Voir PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION.

SURDOSAGE

Il existe peu d'information sur le surdosage aigu de la cyclophosphamide.

Les répercussions graves d'un surdosage incluent des toxicités dépendantes de la dose comme la myélosuppression, l'urotoxicité, la cardiotoxicité (y compris l'insuffisance cardiaque), la maladie veino-occlusive hépatique et la stomatite.

Les patients qui reçoivent un surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler l'apparition de toxicités, et d'une hématotoxicité en particulier.

Aucun antidote précis de la cyclophosphamide n'est connu.

La cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables. Par conséquent, une hémodialyse rapide est indiquée pour le traitement de tout surdosage accidentel, d'un surdosage à des fins suicidaires, ou de toute intoxication.

Le surdosage doit être pris en charge par des mesures d'appoint y compris le traitement de pointe approprié d'une infection concomitante, d'une myélosuppression ou de toute autre toxicité éventuelle. Une prophylaxie de la cystite par le mesna pourrait aider à prévenir les effets urotoxiques limitants associés à un surdosage de la cyclophosphamide.

La cardiotoxicité peut aussi survenir en cas de surdosage. Chez les patients ayant reçu des cures de cyclophosphamide de 4 à 10 jours à raison d'une dose totale de plus de 140 mg/kg ou 5,2 g/m² par cure, les lésions cardiaques se traduisant par une insuffisance cardiaque sont apparues dans les 15 jours suivant l'administration de la dose initiale. Une déficience de l'excrétion d'eau avec hyponatrémie, le gain pondéral et la concentration inadéquate d'urine ont été rapportés après l'administration de doses de cyclophosphamide dépassant 50 mg/kg (2 g/m²).

Au moins un cas mortel de surdosage par la cyclophosphamide a été rapporté; une cardiotoxicité potentiellement mortelle a été la conséquence la plus grave du surdosage. Le risque du surdosage par une dose élevée de cyclophosphamide administrée avec une radiothérapie ou d'autres médicaments potentiellement cardiotoxiques (p. ex. anthracyclines) doit être soigneusement pris en considération.

Si une solution de cyclophosphamide est accidentellement administrée par injection paraveineuse, il n'y a généralement aucun danger de lésion cytostatique des tissus étant donné qu'une telle lésion n'est pas censée se produire avant la bioactivation de la cyclophosphamide dans le foie. Néanmoins, en cas d'extravasation, cesser la perfusion immédiatement et aspirer le liquide extravasé à l'aide de la canule en place, irriguer la région avec une solution saline et immobiliser le membre.

Si vous soupçonnez un surdosage, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

La cyclophosphamide, un dérivé des moutardes azotées, est un agent alkylant polyfonctionnel. Le composé mère est inactif *in vitro*, lorsqu'il est testé sur des cultures de leucocytes humains ou de cellules carcinomateuses d'origine humaine. Le métabolite actif de la cyclophosphamide, la moutarde phosphoramidate, exerce une action alkylante. Après une biotransformation par oxydation par les enzymes microsomales hépatiques, la moutarde phosphoramidate est formée par β -élimination spontanée de l'acroléine de l'aldophosphamide. L'activité cytotoxique du métabolite actif résulte essentiellement de la liaison croisée des filaments d'ADN et d'ARN, ainsi que de l'inhibition de la synthèse d'ADN. La cyclophosphamide est un immunosuppresseur puissant qui cause aussi une inhibition prononcée et persistante de l'activité de la cholinestérase. Des métabolites alkylants de la cyclophosphamide ont été mesurés dans le liquide céphalo-rachidien, mais seule une petite fraction traverse la barrière encéphalique.

Profil pharmacocinétique

Excrétion urinaire de la CP* (μg) après une application topique (20 mg/mL)					
Chimiothérapie : volontaires en rémission	Délai depuis l'application du médicament (heures)				
	0-6	6-12	12-18	18-24	TOTAL
A ♂	0	0	0	0	0
B ♀	0,83	2,16	2,16	6,30	11,90
C ♀	0	0	0,50	0,94	1,44
D ♀	0	2,41	5,50	–	7,9
E ♀	0	0,97	11,19	4,31	16,47

*CP = cyclophosphamide

Absorption : La cyclophosphamide est bien absorbée par le tractus gastro-intestinal et par des foyers parentéraux. La cyclophosphamide topique, appliquée sur des tissus néoplasiques externes (surface corporelle) semble être absorbée. La section suivante démontre que la **cyclophosphamide peut être absorbée par une peau humaine intacte**; par conséquent, il est nécessaire d'utiliser des gants protecteurs en latex sans poudre (**voir PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION**).

Biodisponibilité : La disponibilité systémique, estimée à partir du rapport des aires sous les courbes de la concentration sérique en fonction du temps suivant l'administration orale et intraveineuse de la cyclophosphamide (CP), a été de 97 % pour une dose de 100 mg, et de 74 % pour une dose de 300 mg.

Environ 75 % de la CP orale est absorbée par le tractus gastro-intestinal. L'administration orale a démontré 3,5 fois plus d'activité alkylante qu'une administration intraveineuse.

Chez l'humain, il faut tenir compte des variations importantes interindividuelles de tous les paramètres pharmacocinétiques.

Distribution : Un volume apparent moyen de distribution de la cyclophosphamide a été de 0,56 L/kg chez des adultes, et de 0,67 L/kg chez des enfants.

La distribution tissulaire de la CP après une administration i.v. à des patients atteints d'un cancer a indiqué qu'une petite quantité de composé mère inchangé et de ses métabolites traversaient la barrière hémato-encéphalique; les concentrations de ces composés dans les tissus cérébraux sont similaires à celles du sang. Des biopsies, effectuées deux heures après une perfusion de CP, ont indiqué environ 30 % plus de radioactivité dans les ganglions lymphatiques que dans les muscles, les tissus adipeux ou la peau, mais les proportions relatives de métabolites inchangés du médicament n'ont pas été établies.

Liaisons aux protéines : 12 à 14 % de la cyclophosphamide inchangée se lie aux protéines; toutefois, ses métabolites alkylants s'y lient beaucoup plus et représentent 67 % de l'activité alkylante plasmatique totale; d'après une autre étude, 39 % de la moutarde phosphamide était liée aux protéines.

Métabolisme : Bien qu'ils soient chimiquement non réactifs, les principaux métabolites, le 4-hydroxycyclophosphamide et l'aldophosphamide, sont cytotoxiques *in vitro*, et peuvent représenter des formes de transport de la fraction alkylante, la moutarde phosphoramide. Les deux principaux métabolites peuvent être oxydés en 5-kétocyclophosphamide et en carboxyphosphamide, qui sont les principaux métabolites urinaires. Bien que la moutarde azotée, un produit de décomposition de la carboxyphosphamide, soit un agent alkylant actif doté d'une cytotoxicité *in vivo* et *in vitro*, une faible activité antitumorale a été démontrée jusqu'à présent; elle pourrait toutefois intervenir dans la toxicité hématopoïétique et d'autres toxicités de la cyclophosphamide. L'acroléine, un autre métabolite formé à partir de l'aldophosphamide, a été considérée comme la substance la plus urotoxique.

Cinétique d'élimination : La diminution des taux plasmatiques de CP à la suite d'une dose i.v. se fait de manière biexponentielle, sa demi-vie terminale étant en moyenne de sept heures (1,8 à 12,4) chez l'adulte, et de quatre heures (2,4 à 6,5) chez l'enfant; l'administration quotidienne d'environ 50 mg/kg 2 f.p.j. ou 4 f.p.j. (perfusion i.v.) à des enfants a significativement diminué la demi-vie plasmatique et l'excrétion urinaire de la CP. Après une exposition quotidienne ou l'administration répétée d'une dose élevée (i.v.) de cyclophosphamide à des patients adultes, la demi-vie de la CP a diminué sans que son excrétion urinaire n'augmente, ce qui semble indiquer que le médicament induit son propre métabolisme. Après l'administration d'une dose i.v., l'activité alkylante de la NBP [4-(nitrobenzyl)-pyridine] plasmatique atteint son maximum deux heures après l'administration, et diminue de moitié (demi-vie) après 7,7 heures. Chez trois patients ayant reçu 60 à 75 mg/kg de cyclophosphamide, la concentration de moutarde phosphoramide a atteint son maximum deux à trois heures après l'administration de CP, à des taux de 10 à 20 % de médicament sous forme inchangée, puis elle a lentement diminué à des taux encore détectables à 24 heures.

Même à des doses de 80 mg/kg, la demi-vie plasmatique de la CP n'augmente pas.

Le $t_{1/2}$ et l'ASC de la cyclophosphamide après une perfusion continue de cinq jours à raison de 300-400 mg/m²/jour, étaient similaires à la $t_{1/2}$ et à l'ASC d'un bolus de 1 500 mg/m² i.v. L'ASC de l'activité alkylante après une perfusion i.v. de cinq jours était cependant trois fois plus élevée que celle de l'activité alkylante obtenue après l'administration d'un bolus de 1 500 mg/m² i.v. de cyclophosphamide. Après l'administration de CP à l'humain et à des animaux de laboratoire, on a observé des différences significatives quant aux paramètres pharmacocinétiques de la 4-hydroxycyclophosphamide, le métabolite actif, aussi bien chez l'humain que chez les animaux. Après l'administration d'une dose comparable, le métabolite actif dans le sang a été retrouvé à des concentrations plus faibles mais plus durables chez l'humain que chez des souris et des rats, dont la concentration était élevée et sa durée relativement courte.

Excrétion : Chez l'humain, une proportion généralement plus élevée de la dose de CP administrée est excrétée sous forme de métabolites dans l'urine. Après l'administration intraveineuse de ^{14}C -cyclophosphamide à des patients, l'excrétion urinaire de radioactivité était de 59 à 82 % après quatre jours, alors qu'un maximum de 20 % de la cyclophosphamide i.v. a été excrétée sous forme inchangée dans l'urine, quelle que soit la dose administrée.

La clairance rénale est estimée entre 5,3 et 11 mL/min, ce qui indique une réabsorption tubulaire rénale importante.

Populations et affections particulières

Insuffisance hépatique : Chez un patient présentant une maladie de Hodgkin avec jaunisse, un taux très élevé de phosphatase alcaline et des anomalies du remplissage sur les clichés scintigraphiques du foie, la demi-vie de la cyclophosphamide était la plus longue (8,4 heures) et le pic de la concentration plasmatique du métabolite alkylant était le plus faible (4,2 $\mu\text{moles/mL}$) de tous les 12 patients ayant reçu 40 mg/kg de CP. Des antécédents de dysfonction hépatique et/ou la prise de médicaments hépatotoxiques peut prédisposer le patient à une toxicité orale liée à la cyclophosphamide en perturbant l'équilibre entre la production enzymatique des métabolites non toxiques (carboxyphosphamide) et la décomposition de l'aldophosphamide en moutarde phosphoramidate alkylante efficace.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, la biotransformation de la cyclophosphamide est normale, mais l'excrétion des métabolites est insuffisante et l'activité alkylante plasmatique est significativement plus importante. Il peut être conseillé de modifier la dose de cyclophosphamide selon le degré d'atteinte rénale. Une réduction de la dose peut s'imposer chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée ou grave recevant des doses élevées de cyclophosphamide, ou encore ceux atteints d'insuffisance rénale grave et recevant des doses classiques du médicament; par exemple, on recommande une réduction de 50 % de la dose si le taux de filtration glomérulaire est inférieur à 10 mL/minute.

La cyclophosphamide est dialysable, son efficacité d'extraction étant élevée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

La température d'entreposage recommandée des différentes formes pharmaceutiques de PROCYTOX est comprise entre 15 et 25 °C. Les formes pharmaceutiques doivent être conservées à l'abri de la lumière directe.

Pendant le transport ou la conservation des fioles de PROCYTOX pour injection, les fluctuations de température peuvent causer la fusion de l'ingrédient actif, la cyclophosphamide. Les fioles contenant la substance fondue sont facilement reconnaissables, car la poudre se transforme en liquide jaune limpide ou visqueux (donnant lieu à des gouttelettes ou à une phase de liaison dans les fioles affectées). Ne pas utiliser les fioles dont le contenu a fondu.

Stabilité des solutions

Conservation :

Les solutions reconstituées sont chimiquement stables pendant 24 heures entre 15 et 25 °C, ou pendant 72 heures au réfrigérateur (4 °C). À moins qu'elles soient préparées dans des conditions aseptiques, les solutions reconstituées doivent être utilisées dans les huit heures suivant la dilution.

S'il est réfrigéré à 4 °C, l'élixir liquide à prendre par voie orale doit être utilisé dans les 14 jours qui suivent.

PRÉCAUTIONS SPÉCIALES DE MANIPULATION

Manipulation et élimination

La cyclophosphamide (PROCYTOX) est cytotoxique, carcinogène, mutagène et tératogène. Éviter l'ingestion, l'inhalation ou les contacts cutané et oculaire. Il faut rendre obligatoire le lavage des mains avant et après avoir utilisé des gants. Si nécessaire, consulter la Fiche signalétique du fabricant.

Le personnel manipulant régulièrement ces agents doit passer fréquemment des examens hématologiques (hémogrammes complets), et des tests de dépistage de la mutagenèse urinaire.

Il faut respecter les lignes directrices sur les pratiques de travail visant le personnel travaillant avec et manipulant des préparations cytotoxiques et dangereuses afin de réduire au minimum l'exposition inutile à la cyclophosphamide par les médecins, le personnel infirmier, les pharmaciens et les techniciens.

L'équipement de protection individuel (EPI) adéquat doit se trouver dans toutes les zones où la cyclophosphamide est manipulée. Voir le tableau suivant :

Activité (Quand porter l'équipement)	Équipement de protection individuelle (EPI)			
	Gants :	Blouse :	Protection oculaire :	Masque :
	<p>Latex chirurgical (épaisseur de 7-9 mil) ou matériel qui procure une protection équivalente ou supérieure.</p> <p>Les gants doivent être remplacés au moins chaque heure ou immédiatement s'ils sont contaminés, déchirés ou troués.</p> <p>Se laver les mains avec du savon et de l'eau après le retrait des gants.</p>	<p>Blouse résistant à l'humidité, à manches longues, munie de manchettes.</p> <p>Les blouses doivent être changées quotidiennement ou immédiatement si elles sont contaminées, ainsi qu'immédiatement après le nettoyage d'un déversement.</p>	<p>Une protection des yeux/du visage (p. ex. lunettes protectrices contre les agents chimiques) doit être portée en cas de danger d'un contact oculaire.</p>	<p>(Approuvé par la Commission de la santé et sécurité au travail)</p>
Préparation	Toujours	Toujours	Si la préparation a lieu à l'extérieur d'une enceinte de sécurité biologique.	Non
Administration	Toujours	Toujours	En cas de risque de contact oculaire	Non
Nettoyage d'un déversement	Toujours	Toujours	Toujours	Oui
Élimination des déchets	Toujours	Si les déchets sont non confinés	Si les déchets sont non confinés.	Non

La préparation de PROCYTOX doit avoir lieu à la pharmacie ou, dans les établissements dépourvus d'une pharmacie, dans une enceinte de sécurité biologique de classe II, de type B ou plus, munis d'un dispositif d'aération externe. L'enceinte de sécurité biologique doit être munie de dispositifs de surveillance du débit d'air et être certifiée au moins une fois par an. Seuls des dispositifs à raccord Luer verrouillant doivent être utilisés dans la préparation de PROCYTOX.

L'élimination des vêtements, des gants, des outils, du verre brisé, etc. contaminés par la **cyclophosphamide** doit être effectuée conformément à celle des déchets dangereux. Ces articles doivent être déposés dans un sac à ordures en polypropylène d'épaisseur 4 mil (adéquatement étiqueté), ou être mis de côté et incinérés à plus de 1 000 °C. L'inactivation chimique doit, si possible, être évitée car elle est souvent inefficace, et ses produits de dégradation sont plus mutagènes que le composé mère.

Déversements : Il est primordial que le nettoyage soit effectué immédiatement et que la décontamination des zones du déversement et des bris soit effectuée par du personnel expérimenté et bien protégé. Des mises en garde clairement écrites doivent être affichées près des zones contaminées, y compris à l'intérieur des hottes. On conseille de rendre l'équipement de lutte contre les déversements facilement accessible, et d'y inclure des filtres de remplacement

des hottes, un respirateur (filtre « P3 », recommandation actuelle du fabricant pour les déversements de poudre de cyclophosphamide), des lunettes protectrices contre les agents chimiques, au moins deux paires de gants protecteurs, au moins deux draps (31 cm × 33 cm/12 po × 13 po) faits de matériel absorbant, des coussins absorbants de 250 mL et de 1 litre, une petite cuillère, une spatule, des pinces ou des pincettes pour ramasser les fragments de verre, et au moins deux grands sacs à ordures en polypropylène pour hôpital de 4 mil d'épaisseur ou plus, ou d'autres sacs d'élimination des déchets cytotoxiques, un contenant à déchets résistants aux perforations et étanche pour les produits coupants ou pointus ou les liquides déversés, et un panneau de mise en garde (p. ex. « Danger — déversement d'agent cytotoxique »). Les matières absorbantes doivent être incinérables.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PROCYTOX (cyclophosphamide en comprimés, USP) :

<i>Concentration indiquée sur l'étiquette</i>	<i>Ingrédient actif (cyclophosphamide, USP)</i>	<i>Description</i>	<i>Présentation</i>
25 mg	26,7 mg de cyclophosphamide monohydratée équivalant à 25 mg de cyclophosphamide anhydre	Comprimés ronds, très biconvexes, de couleur blanche à blanc cassé, enrobés de sucre	Flacons de 200 comprimés
50 mg	53,5 mg de cyclophosphamide monohydratée équivalant à 50 mg de cyclophosphamide anhydre	Comprimés ronds, très biconvexes, de couleur blanc cassé, enrobés de sucre	Flacons de 500 comprimés Plaquettes alvéolées de 10 comprimés, dans des boîtes contenant 50 ou 100 comprimés

COMPOSITION

Les comprimés PROCYTOX (cyclophosphamide) de 25 mg et de 50 mg, dont la formulation est la même, contiennent les ingrédients non médicinaux (par ordre alphabétique) suivants : amidon (maïs), carbonate de calcium, cellulose, cire, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, gélatine, glycérine, lactose, phosphate de calcium dibasique, polyéthylène glycol, polysorbate, povidone, stéarate de magnésium, sucrose, talc.

PROCYTOX (cyclophosphamide pour injection) :

Fioles contenant de la cyclophosphamide à reconstituer.

200 mg, 500 mg, 1 000 mg, 2 000 mg

Fioles uniques, et boîtes de 10 fioles

COMPOSITION

Les fioles de PROCYTOX contiennent uniquement la quantité étiquetée de cyclophosphamide. Elles ne contiennent pas d'excipient.

Voir CONSERVATION ET STABILITÉ.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

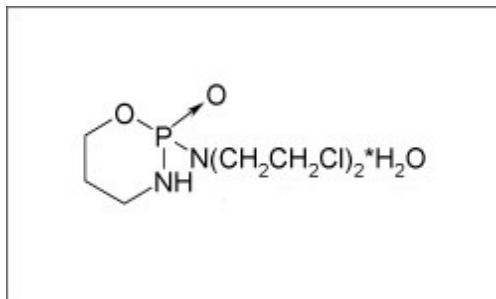
Dénomination commune : Cyclophosphamide BP et USP

Nom chimique : 2-oxyde de 2-[bis(2-chloréthyl)]amino-tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine monohydraté

Autres noms : B 518, NSC 26271, CYP, ENDOXAN-ASTA

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P \cdot H_2O$ et 279,10

Formule développée :



Propriétés physico-chimiques

Forme physique : Poudre cristalline blanche, presque inodore

Solubilité : Soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'alcool, peu soluble dans l'éther

pH : 4,0-6,0 (solution à 2 % dans l'eau) **BP**
3,9-7,1 (solution à 1 % dans l'eau) **USP**

Point de fusion : 49,5 °C-53 °C **BP** avec décomposition en une substance gélatineuse à 53,5 °C **BP**

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie préclinique

La différence rapportée quant aux valeurs de l'ASC des doses intraveineuse et orale entre l'humain et la souris correspond à celle révélée par plusieurs rapports faisant état de différences appréciables entre les espèces quant au métabolisme de la cyclophosphamide (**CYP**), lesquelles seraient principalement dues à des variations du métabolisme microsomal hépatique.

Données de l'ASC de la cyclophosphamide (CYP) et de ses principaux métabolites chez l'humain (mg × h/mL) et chez la souris (mg × min/mL)						
MÉTABOLITE	I.V. 1 g vs 200 mg/kg		P.O. 1 g vs 200 mg/kg		RAPPORT I.V. vs P.O.	
	HUMAIN	SOURIS	HUMAIN	SOURIS	HUMAIN	SOURIS
Cyclophosphamide	21,9	322	19,5	55	0,89	0,17
4-hydroxy-CYP	1,2	24	1,0	18	0,83	0,75
4-kéto-CYP	1,3	187	1,3	97	1,00	0,52
Carboxyphosphamide	12,0	247	10,5	48	0,88	0,19
Moutarde phosphoramide	1,2	18	0,9	13	0,75	0,72

Suivant l'injection de 200 mg/kg i.p. de cyclophosphamide chez le rat, on a rapporté une $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique de 1,1 heure, comparativement à une $t_{1/2}$ d'élimination plasmatique de seulement 0,2 heure chez la souris. Chez le rat, la $t_{1/2}$ d'élimination de la cyclophosphamide tissulaire était la plus élevée dans le foie, les poumons et les reins. La concentration tissulaire la plus élevée se trouvait dans les reins.

La cyclophosphamide est un agent efficace contre le mélanome B-16 chez les souris C57BL/6. L'effet est lié à la dose lorsque celle-ci est comprise entre 50 et 200 mg/kg; à 200 mg/kg, il se produit une augmentation de 120 % de la survie médiane. Une dose de 10 mg/kg est nécessaire pour tuer 50 % des cellules tumorales *in vivo*, avec une souche de cellules tumorales dont le temps de doublement est de 1 jour.

Chez les animaux, la cyclophosphamide inhibe les phénomènes immunitaires, les processus inflammatoires, les réactions d'hypersensibilité tardives, les maladies inflammatoires allergiques expérimentales et les défenses contre les micro-organismes infectieux.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Les études suivantes sur la mortalité ont été effectuées chez des souris CDF₁ mâles et femelles, à l'aide d'une dose unique ou multiple i.v. de cyclophosphamide.

DOSE UNIQUE	MÂLE	FEMELLE
DL ₉₀	828,01 mg/kg	652,92 mg/kg
DL ₅₀	524,46 mg/kg	416,99 mg/kg
DL ₁₀	332,19 mg/kg	265,10 mg/kg
DOSE UNIQUE × 5	MÂLE	FEMELLE
DL ₉₀	191,69 mg/kg	131,30 mg/kg
DL ₅₀	145,49 mg/kg	79,37 mg/kg
DL ₁₀	110,43 mg/kg	47,98 mg/kg

DL₅₀ intraveineuse : 40 mg/kg pour le chien; 130 mg/kg pour le lapin; 160 mg/kg pour le rat; 400 mg/kg pour le cobaye.

DL₅₀ orale de la cyclophosphamide après :

	Chez la souris	Chez le rat
24 h	780 mg/kg	–
48 h	750 mg/kg	720 mg/kg
120 h	600-726 mg/kg	235 mg/kg
7 jours	580 mg/kg	142 mg/kg
14 jours	350 mg/kg	94 mg/kg

Chez le chien, la DL₅₀ à 14 jours de la cyclophosphamide était de 44 mg/kg.

L'administration de 100 mg/kg de chloramphénicol par voie sous-cutanée avant l'administration de 300 mg/kg ou de 200 mg/kg i.p. de cyclophosphamide à des rats adultes peut protéger partiellement contre les effets toxiques et mortels de la cyclophosphamide.

On a étudié l'efficacité de 50 mg/kg de cyclophosphamide i.p. lors d'expériences comprenant chacune 150 à 200 souris suisses mâles nouveau-nés et adultes, réalisées en l'absence de réserves de vitamine A ou après l'administration de suppléments de vitamines A (p.o., 100 et 250 UI/souris/jour). Les suppléments de vitamine A ont permis de vérifier l'évolution de la croissance du sarcome 180 murin solide, et aussi d'augmenter l'efficacité de la chimiothérapie.

Chez la souris, l'ajustement posologique de la cyclophosphamide semblait augmenter la survie après un traitement par la cyclophosphamide pouvant atteindre 450 mg/kg au maximum. L'hématurie était beaucoup plus faible dans le groupe dont la dose a été ajustée, et les lésions pulmonaires étaient inférieures chez ces souris.

L'injection intrapéritonéale de cyclophosphamide, d'acroléine et de moutarde phosphamide à des souris a servi à déterminer lequel des métabolites était responsable de la toxicité ovarienne. En se servant de la destruction folliculaire, du volume ovarien et du poids utérin comme paramètres de

la toxicité, les chercheurs ont découvert que seule la moutarde phosphoramidate était responsable de la toxicité ovarienne liée à la cyclophosphamide.

Toxicité chronique

Des études menées chez des rats ayant reçu jusqu'à 12 mg/kg de cyclophosphamide par sonde gastrique pendant 80 jours ont indiqué que la dose la plus élevée a produit un taux de mortalité de 75 % après 8 semaines. La leucopénie a été observée chez tous les animaux après quatre semaines de traitement. Une incidence élevée d'hématurie et d'hémorragie pétéchiale a été observée dans les poumons, le tractus gastro-intestinal et la vessie urinaire.

Les chiens ayant reçu de la cyclophosphamide p.o. jusqu'à un maximum de 5 mg/kg, 5 jours par semaine, pendant 6 semaines, ont présenté une réduction du poids corporel, une leucopénie et des lésions hémorragiques limitées dans les ganglions lymphatiques, la vessie, le cerveau, les poumons, le tractus gastro-intestinal et le bassinet du rein. La gravité des modifications de la moelle osseuse était liée à la dose.

L'administration de doses toxiques à long terme a entraîné des lésions hépatiques se traduisant par une dégénérescence graisseuse suivie d'une nécrose. La muqueuse intestinale n'a pas été affectée. Le seuil des effets hépatotoxiques était de 100 mg/kg chez le lapin et de 10 mg/kg chez le chien.

L'effet carcinogène de la cyclophosphamide a été démontré non seulement chez le rat, mais aussi chez la souris. La cyclophosphamide est mutagène chez l'animal.

La toxicité de la cyclophosphamide sur la reproduction et la tératologie a été bien étudiée sur les animaux.

RÉFÉRENCES

1. Ahmed AR, Hombal ShM. Cyclophosphamide - A review on relevant pharmacology and clinical uses. *J Am Acad Dermatol* 1984, 11(6): 1115-1126.
2. Amadori S, Guglielmi C, Anselmo AP, Cimino G, Ruco LP, Papa G, Biagini C, Mandelli F. Treatment of diffuse aggressive non-Hodgkin's lymphomas with an intensive multi-drug regimen including high-dose cytosine arabinoside (F-MACHOP). *Semin Oncol* 1985, 12(Suppl.3): 218-222.
3. Amadori D, Nanni O, Marangolo M, Pacini P, Ravaioli A, Rossi A, Catalano G, Perroni D, Scarpi E, Giunchi D, Tienghi A, Bacciolini A, Volpi A. Disease free survival advantage of adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in patients with node-negative, rapidly proliferating breast cancer: A randomized multicenter study. *J Clin Oncol* 2000, 18(17):3125-3134.
4. Averbuch StD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, Keiser HR. Malignant pheochromocytoma: Effective treatment with a combination of cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine. *Ann Intern Med* 1988, 109: 267-273.
5. Ayash LJ, Wright JE, Tretyakov O, Gonin R, Elias A, Frei E III. Cyclophosphamide pharmacokinetics: correlation with cardiac toxicity and tumor response. *J Clin Oncol* 1992, 10: 995-1000.
6. Bacon AM, Rosenberg StA. Cyclophosphamide hepatotoxicity in a patient with systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982, 97(1): 62-63.
7. Bagley ChM Jr, Bostick FW, de Vita VT Jr. Clinical pharmacology of cyclophosphamide. *Cancer Res* 1973, 33: 226-233.
8. Beijnen JH, van Gijn R, Challa EE, Kaijser GP, Underberg WJM. Chemical stability of two sterile, parenteral formulations of cyclophosphamide (Endoxan[®]) after reconstitution and dilution in commonly used infusion fluids. *J Parent Sci Technol* 1982, 46(4): 111-116.
9. Bending MR, Finch RE. Haemodialysis during cyclophosphamide treatment. *B M J* 1978, (29.04): 1145-1146.
10. Bierman PJ, Anderson JR, Freeman MB, Vose JM, Kessinger A, Bishop MR, Armitage JO. High-dose chemotherapy followed by autologous hematopoietic rescue for Hodgkin's disease patients following first relapse after chemotherapy. *Ann Oncol* 1996, 7: 151-156.
11. Bonadonna G, Brusamolino E, Valagussa P, Rossi A, Brugnatelli L, Brambilla C, DeLena M, Tancini G, Bajetta E, Musumeci R, Veronesi U. Combination chemotherapy as an adjuvant treatment in operable breast cancer. *NEJM* 1976, 294(8): 405-410.

12. Bonadonna G, Zambetti M, Valagussa P. Sequential or alternating doxorubicin and CMF regimens in breast cancer with more than three positive nodes. Ten-year results. *JAMA* 1995, 273(7): 542-547.
13. Bonadonna G, Valagussa P, Brambilla C, Ferrari L, Moliterni A, Terenziani M, Zambetti M. Primary chemotherapy in operable breast cancer: Eight-year experience at the Milan Cancer Institute. *J Clin Oncol* 1998, 16(1):93-100.
14. Brock N. Comparative pharmacologic study in vitro and in vivo with cyclophosphamide (NSC-26271), cyclophosphamide metabolites, and plain nitrogen mustard compounds. *Cancer Treat Rep* 1976, 60(4): 301-308.
15. Brooke D, Bequette RJ, Davis RE. Chemical stability of cyclophosphamide in parenteral solutions. *Am J Hosp Pharm* 1973, 30: 134-137.
16. Brooke D, Davis RE, Bequette RJ. Chemical stability of cyclophosphamide in aromatic elixir USP. *Am J Hosp Pharm* 1973, 30(07): 618-620.
17. Brooke D, Scott JA, Bequette RJ. Effect of briefly heating cyclophosphamide solutions. *Am J Hosp Pharm* 1975, 32: 44-45.
18. Brufman G, Colajori E, Ghilezan N, Lassus M, Martoni A, Perevodchikova N, Toseelo C, Viaro D, Zielinsk C, Epirubicin High Dose (HEPI 010) Study Group. Doubling epirubicin dose intensity (100 mg/m² versus 50 mg/m²) in the FEC regimen significantly increases response rates. An international randomised phase III study in metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1997 8:155-162.
19. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* 1991, 9: 2134-2140.
20. Colvin M, Hilton J. Pharmacology of cyclophosphamide and metabolites. *Cancer Treat Rep* 1981, 65(Suppl.3): 89-95.
21. Coombes RC, Bliss JM, Morvan JWF, Espié M, Amadori D, Gambrosier P, Richards M, Aapro M, Villar-Grimalt A, McArdle C, Pérez-Lopez FR, Vassilopoulos P, Ferreira EP, Childers CED, Coombes G, Woods EM, Marty M. Adjuvant cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil versus fluorouracil epirubicin, and cyclophosphamide chemotherapy in premenopausal women with axillary node-positive operable breast cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 1996, 14: 34-45.
22. De Vita VT Jr, Hellman S, Rosenberg StA (Eds). *Cancer. Principles and practice of oncology*. 4th ed. Vol.2 of 2, pp.1333-2747 J.B. Lippincott, Philadelphia 1993 (ISBN 0-397-51321-6).

23. Dimopoulos MA, Weber D, Kantarjian H, Delasalle KB, Alexanian R. HyperCVAD for VAD-resistant multiple myeloma. *Am J Hematol* 1996, 52: 77-81.
24. Dusenbery KE, Peterson BA, Bloomfield CD. Chemotherapy with cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine, and prednisone (CVPP) for Hodgkin Disease. Fourteen-year follow-up results. *Am J Hematol* 1988, 28: 246-251.
25. EDI St.Louis, MO 1997, loose leaf, p.9/6.01/1988.
26. Esteban E, Lacave AJ, Fernandez JL, Corral N, Buesa J, Estrada E, Palacio I, Vietez J, Muñoz I, Alvarez E. Phase III trial of cyclophosphamide, epirubicin, fluorouracil (CEF) versus cyclophosphamide, mitoxantrone, fluorouracil (CNF) in women with metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 1999, 58:141-150.
27. Falkson G, Holcroft C, Gelman RS, Tormey DC, Wolter JM, Cummings FJ. Ten-year follow-up study of premenopausal women with metastatic breast cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1453-1458.
28. Finklstien JZ, Klemperer MR, Evans A, Bernstein I, Leikin S, McCreadie S, Grosfeld J, Hittle R, Weiner J, Sather H, Hammond D. Multiagent chemotherapy for children with metastatic neuroblastoma: A report from Childrens Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1979, 6: 179-188.
29. Fischer DS, Tish Knobf M, Durivage HJ (Eds).The cancer chemotherapy handbook 4th ed. Mosby, St. Louis 1993, 527p (ISBN 0-8016-6882-4).
30. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg St, Oken MM, Grogan ThM, Mize EM, Glick JH, Coltman ChA, Miller ThP. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *NEJM* 1993, 328(14): 1002-1006.
31. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg St, Oken MM, Grogan ThM, Mize EM, Glick JH, Coltman ChA, Miller ThP. A phase III comparison of CHOP vs. m-BACOD vs. ProMACE-CytaBOM vs. MACOB-B in patients with intermediate- or high-grade non-Hodgkin's lymphoma: results of SWOG-8516 (Intergroup 0067), the national high-priority lymphoma study. *Ann Oncol* 1994, 5(Suppl.2): S91-S95.
32. Ford CD, Warnick CT. DNA damage and repair in patients receiving high-dose cyclophosphamide and radiation. *NCI Monogr* 1988, No.6: 41-44.
33. Garas G, Crawford GP, Cain M. Anaphylactic reaction to intravenous cyclophosphamide. *Aust NZ J Med* 1995, 25: 59.
34. Garrick CL, Cronin SM, Sensenbrenner LL. Effect of mesna on cyclophosphamide. *DICP. Ann Pharmacother* 1989, 23: 798-799.

35. Gilchrist DM, Friedman JM, (Kirshon B, reply). Teratogenesis and i.v. cyclophosphamide. *J Rheumatol* 1989, 16(7): 1008-1009.
36. Goldschmidt H, Hegenbart U, Haas R, Hunstein W. Mobilization of peripheral blood progenitor cells with high-dose cyclophosphamide (4 or 7 g/m²) and granulocyte colony-stimulating factor in patients with multiple myeloma. *Bone Marrow Transpl* 1996, 17: 691-697.
37. Grochow LB, Colvin M. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1979, 4: 380-394.
38. Guglielmi C, Amadori S, Ruco LP, Mantovani L, Martelli M, Papa G, Mandelli F. Combination chemotherapy for the treatment of diffuse aggressive lymphomas: F-MACHOP update. *Semin Oncol* 1987, 14(Suppl.1): 104-109.
39. Hainsworth JD, Wolff StN, Stein RS, Greer JP, Cousar JB, Greco FA. Effects of Mega-COMLA (Cyclophosphamide, cytarabine, vincristine, and methotrexate followed by leucovorin and prednisone) plus CHOP (Cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, and prednisone) in the treatment of lymphoid neoplasms with very poor prognosis. *Cancer Treat Rep* 1986, 70(8): 953-958.
40. Haselberger MB, Schwinghammer TL. Efficacy of mesna for prevention of hemorrhagic cystitis after high-dose cyclophosphamide therapy. *Ann Pharmacother* 1995, 29(Sep): 918-921.
41. Hortobagyi GN, Gutterman JU, Blumenschein GR, Tashima ChK, Burgess MA, Einhorn L, Buzdar AU, Richman StP, Hersh EM. Combination chemoimmunotherapy of metastatic breast cancer with 5-fluorouracil, adriamycin, cyclophosphamide, and BCG. *Cancer* 1979, 43(4): 1225-1233.
42. Karchmer RK, Hansen VL. Possible anaphylactic reaction to intravenous cyclophosphamide. Report of a case. *JAMA* 1977, 237(5): 475.
43. Kaye FJ, Bunn PA Jr, Steinberg SM, Stocker JL, Ihde DC, Fischmann AB, Glatstein EJ, Schechter GP, Phelps RM, Foss FM, Parlette HL III, Anderson MJ, Sausville EA. A randomized trial comparing combination electron-beam radiation and chemotherapy with topical therapy in the initial treatment of mycosis fungoides. *NEJM* 1989, 321(26): 1784-1790.
44. Kessinger A, Bierman PhJ, Vose JM, Armitage JO. High-dose cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous peripheral stem cell transplantation for patients with relapsed Hodgkin's disease. *Blood* 1991, 77(11): 2322-2325.

45. Levine MN, Bramwell VH, Pritchard KI, Norris B, Shepherd L, Abu-Zahra H, Findlay B, Warr D, Bowman D, Myles J, Arnold A, Venedberg T, MacKenzie R, Robert J, Ottaway J, Burnell M, Williams C, Tu D. Randomized trial of intensive cyclophosphamide, epirubicin, and fluorouracil chemotherapy compared with cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in premenopausal women with node-positive breast cancer. *J Clin Oncol* 1998, 16:2651-2658.
46. Linch DC, Winfield D, Goldstone AH, Moir D, Hancock B, McMillan A, Chopra R, Milligan D, Hudson GV. Dose intensification with autologous bone-marrow transplantation in relapsed and resistant Hodgkin's disease: results of a BNLI randomised trial. *Lancet* 1993, 341(24.04): 1051-1054.
47. Long GD, Chao NJ, Hu WW, Negrin RS, Wong RM, Blume KG. High dose etoposide-based myeloablative therapy followed by autologous blood progenitor cell rescue in the treatment of multiple myeloma. *Cancer* 1996, 78: 2502-2509.
48. Longo DL. The use of chemotherapy in the treatment of Hodgkin's disease. *Semin Oncol* 1990, 17(6): 716-735.
49. Luce JK, Simons JA. Efficacy of mesna in preventing further cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis. *Med Pediatr Oncol* 1988, 16: 372-374.
50. MacLennan ICM, Chapman C, Dunn J, Kelly K. Combined chemotherapy with ABCM versus melphalan for treatment of myelomatosis. *Lancet* 1992, 339(25.01): 200-204.
51. Marschke RF Jr, Ingle JN, Schaid DJ, Krook JE, Mailliard JA, Cullinan StA, Pfeifle DM, Votava HJ, Ebbert LP, Windschitl HE. Randomized clinical trial of CFP versus CMFP in women with metastatic breast cancer. *Cancer* 1989, 63(10): 1931-1937.
52. Maulard-Durdux C, Dufour B, Hennequin Ch, Delanian S, Housset M. Phase II study of the oral cyclophosphamide and oral etoposide combination in hormone-refractory prostate carcinoma patients. *Cancer* 1996, 77(6): 1144-1148.
53. Ménard S, Valagussa P, Pilotti S, Gianni L, Biganzoli E, Boracchi P, Tomasic G, Casalini P, Marubini E, Colnaghi M, Cascinelli N, Bonadonna G. Response to cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in lymph node-positive breast cancer according to HER2 overexpression and other tumor biologic variables. *J Clin Oncol* 2001, 19(2):329-335.
54. Miller LJ, Chandler SW, Ippoliti CM. Treatment of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis with prostaglandins. *Ann Pharmacother* 1994, 28: 590-594.
55. Milsted RAV, Jarman M. Haemodialysis during cyclophosphamide treatment. *B M J* 1978, (1.04): 820-821.

56. Mirkes PhE. Cyclophosphamide teratogenesis: A review. *Teratog Carcinog Mutagen* 1985, 5: 75-88.
57. Misset J-L, di Palma M, Delgado M, Plagne R, Chollet Ph, Fumoleau P, LeMevel B, Belpomme D, Guerrin J, Fargeot P, Metz R, Ithzaki M, Hill K, Mathé G. Adjuvant treatment of node-positive breast cancer with cyclophosphamide, doxorubicin, fluorouracil, and vincristine versus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil: final report after a 16-year median follow-up duration. *J Clin Oncol* 1996, 14: 1136-1145.
58. Monconduit M, Menard JF, Michaux JL, LeLoet X, Bernard JF, Grosbois B, Pollet JP, Azais I, Laporte JPh, Doyen C, De Gramont A, Wetterwald M, Duclos B, Euller-Ziegler L, Peny AM. VAD or VMBCP in severe multiple myeloma. *Br J Haematol* 1992, 80: 199-204.
59. Moore MJ. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 1991, 20(3): 194-208.
60. Morgenfeld M, Somoza N, Magnasco J, Parlovsky S, de Bonesana AC, Bezares R, Suarez A, Pileggi J, Lein JM, Macchi A, Calabria SI, Garay GE, de Sica SC, Besuschio S. Combined chemotherapy cyclophosphamide, vinblastine, procarbazine and prednisone (CVPP) vs. CVPP plus CCNU (CCVPP) in Hodgkin's disease. *Cancer* 1979, 43(5): 1579-1586.
61. Murgo AJ, Weinberger BB. Pharmacological bone marrow purging in autologous transplantation: focus on the cyclophosphamide derivatives. *Crit Rev Oncol/Hematol* 1993, 14: 41-60.
62. Niitsu N, Umeda M. COP-BLAM regimen combined with granulocyte colony-stimulating factor and high-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Eur J Haematol* 1995, 55: 88-92.
63. Patel HZ (II), Buzdar AU, Hortobagyi GN. Role of adjuvant chemotherapy in male breast cancer. *Cancer* 1989, 64(8): 1583-1585.
64. Piccart MJ, Bruning P, Wildiers J, Awada A, Schornagel JH, Thomas J, Tomiak E, Bartholomeus S, Witteveen PO, Paridaens R. An EORTC pilot study of filgrastim (recombinant human granulocyte colony-stimulating facto) as support to a high dose-intensive epidriamycin-cyclophosphamide regimen in chemotherapy-naive patients with locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 1995, 6: 673-677.
65. Plantaz D, Rubie H, Michon J, Mechinaud F, Coze C, Chastagner P, Frappaz D, Gigaud M, Passagia JG, Hartmann O. The treatment of neuroblastoma with intraspinal extension with chemotherapy followed by surgical removal of residual disease. A prospective study of 42 patients - Results of the NBL 90 Study of the French Society of Pediatric Oncology. *Cancer* 1996, 78(2): 311-319.
66. Power LA. ASHP technical assistance bulletin on handling cytotoxic and hazardous drugs. *Am J Hosp Pharm* 1990, 47: 1033-1049.

67. Power LA, Anderson RW, Cortopassi R, Gera JR, Lewis RM Jr. Update on safe handling of hazardous drugs: The advice of experts. *Am J Hosp Pharm* 1990, 47: 1050-1060.
68. Reece DE, Barnett MJ, Connors JM, Fairey RN, Greer JP, Herzig GP, Herzig RH, Klingemann H-G, O'Reilly SE, Shepherd JD, Spinelli JJ, Voss NJ, Wolff StN, Phillips GL. Intensive chemotherapy with cyclophosphamide, carmustine, and etoposide followed by autologous bone marrow transplantation for relapsed Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1991, 9: 1871-1879.
69. Reiter A, Schrappe M, Ludwig W-D, Hiddemann W, Sauter S, Henze G, Zimmermann M, Lampert F, Havers W, Niethammer D, Odenwald E, Ritter J, Mann G, Welte K, Gadner H, Riehm H. Chemotherapy in 998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of the multicenter trial ALL-BFM 86. *Blood* 1994, 84(9): 3122-3133.
70. Riccardi A, Tinelli C, Brugnattelli S, Pugliese P, Giardina V, Giordano M, Danova M, Richetti A, Fava S, Rinaldi E, Fregoni V, Trotti G, Poli A. Doubling of the epirubicin dosage within the 5-fluorouracil, epirubicin, and cyclophosphamide regimen: a prospective, randomized, multicentric study on antitumor effect and quality of life in advanced breast cancer. *Int J Oncol* 2000, 16:769-776.
71. Ringdén O, Labopin M, Tura S, Arcese W, Irondo A, Zittoun R, Sierra J, Gorin NC. A comparison of busulphan versus total body irradiation combined with cyclophosphamide as conditioning for autograft or allograft bone marrow transplantation in patients with acute leukemia. *Br J Haematol* 1996, 93: 637-645.
72. Rosner D, Nemoto T, Lane WW. A randomized study of intensive versus moderate chemotherapy programs in metastatic breast cancer. *Cancer* 1987, 59(5): 874-883.
73. Sauer H, Föger K, Blumenstein M. Modulation of cytotoxicity of cytostatic drugs by hemodialysis in vitro and in vivo. *Treat Rev* 1990, 17:293-300.
74. Schiller G, Vescio R, Freytes C, Spitzer G, Sahebi Firoozeh S, Lee M, Hua Wu Ch, Cao J, Lee JC, Hong ChH, Lichtenstein A, Lill M, Hall J, Berenson R, Berenson J: Transplantation of CD34⁺ peripheral blood progenitor cells after high-dose chemotherapy for patients with advanced multiple myeloma. *Blood* 1995, 86(1): 390-397.
75. Seymour JF, McLaughlin P, Fuller LM, Hagemester FB, Hess M, Swan F, Romaguera J, Rodriguez MA, Besa P, Cox J, Cabanillas F. High rate of prolonged remissions following combined modality therapy for patients with localized low-grade lymphoma. *Ann Oncol* 1996, 7: 157-163.

76. Shafford EA, Rogers DW, Pritchard J. Advanced neuroblastoma: improved response rate using a multiagent regimen (OPEC) including sequential cisplatin and VM-26. *J Clin Oncol* 1984, 2(7): 742-747.
77. Sheridan WP, Wolf M, Lusk J, Layton JE, Souza L, Morstyn G, Dodds A, Maher D, Green MD, Fox RM. Granulocyte colony-stimulating factor and neutrophil recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation. *Lancet* 1989, II(14.10): 891-895.
78. Sladek NE, Priest J, Doeden D, Mirocha CJ, Pathre S, Krivit W. Plasma half-life and urinary excretion of cyclophosphamide in children. *Cancer Treat Rep* 1980, 64(10-11): 1061-1066.
79. Taylor KM, Jagannath S, Spitzer G, Spinolo JA, Tucker SL, Fogel B, Cabanillas FF, Hagemester FB, Souza LM. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor hastens granulocyte recovery after high-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 1989, 7: 1791-1799.
80. Tchekmedyian NS, Egorin MJ, Cohen BE, Kaplan RS, Poplin E, Aisner J. Phase I clinical and pharmacokinetic study of cyclophosphamide administered by five-day continuous intravenous infusion. *Cancer Chemother Pharmacol* 1986, 18: 33-38.
81. Tubergen DG, Krailo MD, Meadows AT, Rosenstock J, Kadin M, Morse M, King D, Steinherz PG, Kersey JH. Comparison of treatment regimens for pediatric lymphoblastic non-Hodgkin's lymphoma: childrens cancer group study. *J Clin Oncol* 1995, 13: 1368-1376.
82. Vadhan-Raj S, Keating M, LeMaistre A, Hittelman WN, McCredie K, Trujillo JM, Broxmeyer HE, Henney Ch, Gutterman JU. Effects of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in patients with myelodysplastic syndromes. *NEJM* 1987, 317(25): 1545-1552.
83. Voelcker G, Wagner Th, Wientzek C, Hohorst H-J. Pharmacokinetics of "activated" cyclophosphamide and therapeutic efficacies. *Cancer* 1984, 54(6): 1179-1186.
84. Weiss RB, Valagussa P, Moliterni A, Zambetti M, Buzzoni R, Bonadonna G. Adjuvant chemotherapy after conservative surgery plus irradiation versus modified radical mastectomy. *Am J Med* 1987, 83(Sep): 455-463.
85. Wheeler C, Antin JH, Churchill WH, Come StE, Smith BR, Bublely GJ, Rosenthal DS, Rappaport JM, Ault KA, Schnipper LE, Eder JP. Cyclophosphamide, carmustine, and etoposide with autologous bone marrow transplantation in refractory Hodgkin's disease and non-Hodgkin's lymphoma: a dose-finding study. *J Clin Oncol* 1990, 8: 648-656.
86. Wiernik PH, Duncan JH. Cyclophosphamide in human milk. *Lancet* 1971, I(1.05): 912 (Letter).

87. Winder Ch. Best practice in workplace hazardous substances management. *Quality Assurance* 1995, 4(3): 211-225.
88. Yeager AM, Kaizer H, Santos GW, Saral R, Colvin OM, Stuart RK, Braine HG, Burke PhJ, Ambinder RF, Burns WH, Fuller DJ, Davis JM, Karp JE, Stratford May W, Rowley SD, Sensenbrenner LL, Vogelsang GB, Wingard JR. Autologous bone marrow transplantation in patients with acute nonlymphocytic leukemia, using ex vivo marrow treatment with 4-hydroperoxycyclophosphamide. *NEJM* 1986, 315(3): 141-147.
89. Zander AR, Culbert St, Jagannath S, Spitzer G, Keating M, Larry N, Cockerill K, Hester J, Horwitz L, Vellekoop L, Swan F, McCredie K, Dicke KA. High-dose cyclophosphamide, BCNU, and VP-16 (CBV) as a conditioning regimen for allogeneic bone marrow transplantation for patients with acute leukemia. *Cancer* 1987, 59(6): 1083-1086.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS À
L'INTENTION DES CONSOMMATEURS**

Pr PROCYTOX
(Cyclophosphamide en comprimés USP)
(Cyclophosphamide pour injection)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie » publiée à la suite de l'approbation à la vente au Canada de PROCYTOX, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de PROCYTOX. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :
PROCYTOX (cyclophosphamide) peut être utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments pour traiter :

- Les lymphomes malins
- Les myélomes multiples
- Les leucémies
- La mycose fongicoïde (maladie au stade avancé)
- Le neuroblastome (chez les patients atteints d'une maladie disséminée, stade IV)
- Le cancer du sein (stades II-IV)
- Le rétinoblastome (stades de St-Jude II-IV)
- Les néoplasmes malins du poumon

Les effets de ce médicament :
La cyclophosphamide nuit à la croissance des cellules cancéreuses en ralentissant leur croissance et leur propagation dans l'organisme. La cyclophosphamide peut aussi affecter la croissance des cellules normales de l'organisme, ce qui peut causer des effets secondaires indésirables.

Quand ne pas l'employer :
PROCYTOX ne doit pas être utilisé si vous avez :

- une allergie à la cyclophosphamide;
- une obstruction du débit urinaire se traduisant par une difficulté à uriner;
- une suppression grave de la fonction de la moelle osseuse;
- des troubles rénaux graves;
- des troubles hépatiques graves;

- une infection active/un système immunitaire déprimé.

Les ingrédients médicinaux :
Cyclophosphamide

Les principaux ingrédients non médicinaux :
Comprimés : amidon (maïs), carbonate de calcium, cellulose, cire, dioxyde de silicium, dioxyde de titane, gélatine, glycérine, lactose, phosphate de calcium dibasique, polyéthylène glycol, polysorbate, povidone, stéarate de magnésium, sucrose et talc.
Injection : Aucun ingrédient non médicamenteux.

Les formes pharmaceutiques :
PROCYTOX est offert en poudre stérile pour injection présentée dans des fioles de 20 mL, 50 mL, 75 mL et 100 mL. Il est aussi offert en comprimés de 25 mg et de 50 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI

Importantes mises en garde et précautions
PROCYTOX doit seulement être utilisé sous supervision d'un médecin expérimenté dans le traitement par des médicaments anticancéreux.

Les effets secondaires graves pouvant être associés à PROCYTOX incluent :

- autres types de cancers en cas d'utilisation à long terme;
- toxicité cardiaque;
- allongement grave de l'intervalle QT/QTc (trouble du rythme cardiaque);
- lésion pulmonaire;
- lésion hépatique;
- lésions accrues des reins et de la vessie;
- réaction allergique grave;
- infection causée par un vaccin, chez les patients qui ont reçu un vaccin vivant.

PROCYTOX peut affecter les relaxants musculaires dépolarisants comme la succinylcholine.
PROCYTOX ne doit pas être administré aux patients dont le nombre de globules blancs et de plaquettes est bas.

AVANT d'employer PROCYTOX, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- Vous présentez l'une des affections suivantes :
 - vous avez déjà reçu une radiothérapie;

- allongement de l'intervalle QT/QTc ou antécédents familiaux d'allongement de l'intervalle QT/QTc;
- problèmes d'électrolytes ou affections pouvant entraîner des troubles électrolytiques;
- votre cancer s'est propagé au cerveau;
- faible nombre de globules blancs;
- faible nombre de plaquettes;
- faible nombre de globules rouges;
- le cancer s'est propagé à la moelle osseuse;
- problèmes de foie;
- problèmes de rein;
- difficulté à uriner :
- cystite (infection de la vessie);
- infections actives;
- créatinine sérique anormale.
- Vous avez subi une chirurgie dans les 10 jours précédents, ou vous devez en subir une, y compris une chirurgie dentaire; PROCYTOX peut prévenir la guérison normale des plaies.
- Vous devez vous faire vacciner.
- Vous êtes enceinte ou susceptible de le devenir, ou vous allaitez.
- Vous êtes un homme et susceptible de concevoir un enfant.
- Vous présentez une allergie à ce médicament ou à ses ingrédients, y compris au lactose, ou une intolérance au lactose. Les comprimés PROCYTOX contiennent du lactose.
- PROCYTOX n'est pas recommandé chez les patients de moins de 16 ans.
- PROCYTOX peut causer du tort au fœtus. Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par PROCYTOX. Les hommes ne doivent pas engendrer d'enfant pendant leur traitement par PROCYTOX et au moins 6 mois après la dernière dose de PROCYTOX.
- PROCYTOX peut causer une stérilité chez les hommes et les femmes.
- Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez PROCYTOX, le médicament peut passer dans le lait maternel et, par conséquent, au bébé.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Avant et pendant le traitement par PROCYTOX, vous devez aviser votre médecin ou votre pharmacien des médicaments sur ordonnance et en vente libre,

des vitamines, des suppléments nutritionnels et des produits à base de plantes que vous prenez ou avez l'intention de prendre.

Cette liste présente certains médicaments (et leur emploi courant), ainsi que certains mécanismes d'interaction possible avec PROCYTOX. Étant donné que beaucoup de médicaments peuvent interagir avec PROCYTOX, vous devez aviser votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, même ceux qui ne figurent pas dans cette liste.

- Alcool
- Antibiotiques (p. ex., ciprofloxacine, métronidazole, rifampicine, chloramphénicol, sulfonamides)
- Anticoagulants comme la warfarine (Coumadin)
- Antidépresseurs (p. ex., millepertuis, bupropion)
- Antifongiques (fluconazole, itraconazole)
- Cimétidine (antiacide)
- Corticostéroïdes comme la prednisone
- Médicaments visant à prendre en charge certains cas d'alcoolisme chronique (disulfirame)
- Médicaments pour traiter la polyarthrite rhumatoïde (étanercept, indométhacine)
- Lovastatine (pour le taux élevé de cholestérol)
- Médicaments pour traiter la goutte (allopurinol)
- Médicaments pour traiter les crises convulsives (p. ex., phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital)
- Médicaments pour traiter l'hypertension comme les inhibiteurs de l'ECA et les diurétiques thiazidiques (p. ex., hydrochlorothiazide)
- Médicaments pour traiter les problèmes cardiaques et les anomalies du rythme cardiaque (p. ex., amiodarone, digoxine, prasugrel, vérapamil)
- Médicaments pour prévenir les vomissements (p. ex., aprépitant, ondansétron)
- Médicaments servant à stimuler la moelle osseuse (p. ex., G-CSF, GM-CSF)
- Médicaments anticancéreux (p. ex., busulfan, tamoxifène)
- Médicaments qui modulent le système immunitaire (p. ex., cyclosporine, azathioprine, méthotrexate)
- Sédatifs (p. ex., hydrate de chloral, benzodiazépines)
- Médicaments antidiabétiques (sulfonylurées)

- Médicaments pour traiter le VIH (inhibiteurs de la protéase, zidovudine)
- Vaccins, en particulier les vaccins vivants
- Radiothérapie antérieure de la région cardiaque

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin déterminera quelle dose de PROCYTOX est adaptée à votre cas et à quelle fréquence vous devrez recevoir le médicament. Les comprimés PROCYTOX se prennent par voie orale.

PROCYTOX en injection s'administre dans une veine.

Il est important de boire une quantité supplémentaire de liquides pour aider à prévenir les troubles des reins et de la vessie.

Ne consommez pas de pamplemousse ou de jus de pamplemousse pendant le traitement par PROCYTOX.

Surdosage :

S'il y a surdosage, communiquer avec un professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le centre antipoison de votre région immédiatement, même s'il n'y a pas de symptômes apparents.

Dose oubliée :

Si vous oubliez votre traitement prévu, communiquez avec votre médecin ou votre infirmière le plus tôt possible pour organiser votre prochain traitement.

EFFETS SECONDAIRES ET QUE FAIRE DANS CE CAS

La cyclophosphamide peut parfois provoquer des effets secondaires, comme des troubles sanguins, la chute de cheveux et des problèmes liés à la vessie. De même, en raison du mode d'action du médicament dans l'organisme, il pourrait provoquer d'autres effets indésirables qui pourraient ne pas apparaître avant plusieurs mois ou années plus tard. Parmi ces effets, on trouve certains types de cancer, comme la leucémie. Discutez de ces effets possibles avec votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Cas grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquents	Anémie		✓	
	Présence de sang dans l'urine		✓	
	Troubles du système nerveux central*		✓	
	Fièvre ou fièvre accompagnée d'un faible nombre de globules blancs		✓	
	Infection		✓	
	Troubles rénaux		✓	
	Troubles hépatiques		✓	
	Perte d'appétit		✓	
	Chute de cheveux	✓		
	Faible nombre de plaquettes		✓	
	Faible nombre de globules blancs		✓	
	Nausées/ Vomissements		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE D'APPARITION, ET QUE FAIRE DANS CE CAS

Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Cas grave seulement	Dans tous les cas	
Fréquents	Troubles urinaires		✓	
	Inflammation veineuse		✓	
Peu fréquents	Diarrhée		✓	
	Fatigue	✓		
	Troubles cardiaques		✓	
	Tension artérielle faible		✓	
	Malaise	✓		
	Inflammation de la bouche		✓	
	Éruption cutanée papuleuse		✓	
	Neuropathie périphérique**		✓	
Inflammation cutanée		✓		

* Par exemple étourdissements, confusion, convulsions, céphalées

** Par exemple, un engourdissement des mains et des pieds.

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de PROCYTOX, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température comprise entre 15 °C et 25 °C. Conserver à l'abri de la lumière directe.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez signaler les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance par l'un des trois moyens suivants :

- En ligne à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet
- En appelant sans frais au 1 866 234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en l'envoyant :
 - par télécopieur, au numéro sans frais : 1 866 678-6789, ou
 - par la poste à :
Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, les formulaires de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices sur la déclaration des effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} au Canada à l'adresse www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR PLUS DE RENSEIGNEMENTS

Ce document et la monographie complète, préparée pour les professionnels de la santé, peuvent être obtenus en communiquant avec le commanditaire, Corporation Baxter, au :

1 800 387-8399

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Dernière révision : 7 septembre 2012