

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrIFEX**

(Ifosfamide pour injection)

Poudre pour solution, 1 g/fiole et 3 g/fiole

Agent antinéoplasique

Corporation Baxter  
Mississauga (Ontario)  
Canada L5N 0C2

Date de révision :  
27 juin 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 213560

Baxter et Ifex sont des marques de commerce de Baxter International Inc., de ses filiales ou de ses sociétés affiliées.

## **Table des matières**

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	13
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	21
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	26
SURDOSAGE.....	29
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	29
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ .....	29
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	30
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	30
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>31</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	31
TOXICOLOGIE .....	32
RÉFÉRENCES .....	35
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT.....</b>	<b>36</b>

# PrIFEX

Ifosfamide pour injection

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique et concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Intraveineuse	Poudre pour solution / 1 g/fiole et 3 g/fiole	Il n'y a aucun ingrédient non médicinal.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

IFEX (ifosfamide) est indiqué pour le traitement de :

#### Sarcome des tissus mous

- monothérapie de première intention;
- monothérapie de deuxième intention dans les cas d'échec thérapeutique ou de rechute après d'autres chimiothérapies.

#### Cancer du pancréas

- monothérapie de deuxième intention dans les cas d'échec thérapeutique ou de rechute après d'autres chimiothérapies.

#### Cancer du col de l'utérus

- monothérapie ou traitement d'association avec le cisplatine et la bléomycine, en cas de maladie avancée ou récurrente.

**IFEX est un puissant médicament et ne doit être administré que par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en ce qui concerne l'emploi des traitements antinéoplasiques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).**

**Gériatrie (> 65 ans) :** En général, le choix de la dose pour les patients âgés doit être effectuée avec précaution, afin de tenir compte de l'incidence accrue d'altération de la fonction hépatique, rénale ou cardiaque et de maladie concomitante ou d'autres traitements médicamenteux.

**Enfants (< 16 ans)** Bien qu'IFEX soit utilisé chez les enfants, son innocuité et son efficacité n'ont pas été évaluées de façon formelle dans le cadre d'une étude d'homologation.

## CONTRE-INDICATIONS

IFEX est contre-indiqué chez les patients qui présentent :

- une hypersensibilité connue à ce médicament;
- une myélosuppression grave;
- une insuffisance rénale grave;
- une insuffisance hépatique grave;
- une infection active (bactérienne, fongique, virale)/une immunosuppression grave;
- une affection des voies urinaires (cystite, obstructions du débit urinaire);
- une artériosclérose cérébrale avancée.

Voir aussi MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Importantes mises en garde et précautions

- **IFEX (ifosfamide) doit uniquement être administré par un professionnel de la santé qualifié et expérimenté en ce qui concerne l'utilisation des traitements antinéoplasiques.**
- **Myélosuppression, dont des cas d'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologique)**
- **Urotoxicité, en particulier cystite hémorragique, dont des cas d'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Génito-urinaire). En raison de son effet urotoxique, IFEX ne doit pas être administré sans agent uroprotecteur tel que le mesna (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Administration).**
- **Néphrotoxicité, dont des cas d'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Rénal)**
- **Neurotoxicité, dont des cas d'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique)**
- **Toxicités touchant le système nerveux central (SNC), peuvent être graves et entraîner une encéphalopathie et la mort (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique)**
- **Toxicité pulmonaire rare, dont des cas d'issue fatale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Respiratoire)**
- **Interactions médicamenteuses avec des inducteurs et des inhibiteurs des enzymes microsomaux hépatiques humaines (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)**

### Généralités

IFEX (ifosfamide) devrait être administré avec prudence en présence de l'une ou l'autre des affections ou des situations suivantes :

- Radiothérapie antérieure
- Traitement antérieur avec d'autres agents cytotoxiques
- Métastases médullaires étendues
- Métastases cérébrales
- Réserve néphronique réduite

- Insuffisance rénale
- Insuffisance hépatique

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

L'effet cytotoxique de l'ifosfamide se produit après son activation, qui a lieu principalement dans le foie. Par conséquent, le risque de lésion tissulaire associé à une administration paraveineuse accidentelle est faible. En cas d'administration paraveineuse accidentelle d'ifosfamide, la perfusion doit être arrêtée immédiatement, la solution d'ifosfamide extravasculaire doit être aspirée avec la canule en place et d'autres mesures doivent être prises, au besoin.

### **Carcinogenèse et mutagenèse**

Le traitement par l'ifosfamide est associé à un risque de séquelle tardive, à savoir la formation de tumeurs secondaires et de leurs précurseurs. Il a été signalé qu'IFEX, à l'instar d'autres agents alkylants, avait une activité oncogène chez les animaux. Il faut donc envisager la possibilité qu'il puisse avoir un tel effet chez l'humain.

Le risque d'altérations myélodysplasiques, certaines progressant vers une leucémie aiguë, est accru. Les autres cancers signalés après l'utilisation d'ifosfamide ou de schémas à base d'ifosfamide comprennent le lymphome, le cancer de la thyroïde et les sarcomes. Les cancers secondaires pourraient apparaître plusieurs années après la fin de la chimiothérapie.

On a aussi signalé un cancer après une exposition *in utero* au cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines.

### **Cardiovasculaire**

IFEX (ifosfamide) doit être administré avec prudence aux patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité et à ceux qui ont des cardiopathies préexistantes.

Les manifestations de cardiotoxicité signalées avec le traitement par l'ifosfamide comprennent :

- arythmies supraventriculaires ou ventriculaires, y compris tachycardie auriculaire ou supraventriculaire, fibrillation auriculaire et tachycardie ventriculaire sans pouls;
- diminution du voltage du QRS et changements dans le segment ST ou l'onde T;
- cardiomyopathie toxique menant à une insuffisance cardiaque associée à une congestion et à une hypotension;
- épanchement péricardique, péricardite fibrineuse et fibrose épicaudique.

Il a été signalé que certains cas de cardiotoxicité liée à l'ifosfamide ont été mortels.

Le risque de subir des effets cardiotoxiques dépend de la dose. Il augmente chez les patients ayant reçu ou recevant en concomitance un traitement par d'autres agents cardiotoxiques ou une radiothérapie dans la région cardiaque, ainsi que, possiblement, chez ceux qui présentent une insuffisance rénale.

## **Gastro-intestinal**

IFEX provoque très souvent des nausées et des vomissements. Il y a lieu d'administrer des antiémétiques pour prévenir et soulager les nausées et les vomissements. La consommation d'alcool pourrait augmenter la gravité des nausées et des vomissements provoqués par la chimiothérapie.

L'administration d'ifosfamide pourrait entraîner une stomatite (mucosité buccale). Il faut envisager d'appliquer les lignes directrices actuelles pour la prévention et le soulagement de la stomatite.

## **Génito-urinaire**

L'ifosfamide est urotoxique. Des effets secondaires urotoxiques, en particulier la cystite hémorragique, ont souvent été associés à l'utilisation de l'ifosfamide. Des cas de cystite hémorragique ont été signalés après une unique dose d'ifosfamide. Les manifestations de l'urotoxicité comprennent, notamment : cystite hémorragique (y compris des formes graves associées à des ulcérations et à une nécrose), hématurie, qui peut être grave, signes d'irritation urothéliale (à savoir douleur à la miction, sensation d'urine résiduelle, miction fréquente, nycturie, incontinence urinaire) et apparition d'une fibrose de la vessie, vessie de petite capacité, télangiectasie, hématurie récurrente et signes d'irritation chronique de la vessie. Le risque de cystite hémorragique dépend de la dose et augmente avec l'administration de doses uniques élevées comparativement à l'administration fractionnée. Une radiothérapie de la vessie ou un traitement par le busulfan par le passé ou en concomitance pourraient accroître le risque de cystite hémorragique.

Des cas de pyélite et d'urétérite ont été signalés avec le cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines.

Des cas de cystite hémorragique nécessitant une transfusion sanguine ont été signalés avec l'ifosfamide. On a signalé une toxicité urothéliale ayant été d'issue fatale ou ayant nécessité une cystectomie en raison de la fibrose, de saignements ou d'un cancer secondaire avec le cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines.

L'expérience avec le cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines, montre que l'hématurie disparaît généralement dans les quelques jours qui suivent l'arrêt du traitement, mais il arrive qu'elle persiste.

Le bienfait thérapeutique du mesna à titre d'agent uroprotecteur a été démontré par une diminution de l'incidence de complications des voies urinaires, qui est passée de 40 % à 3,5 %. **Ainsi, IFEX doit toujours être administré en association avec un traitement uroprotecteur par le mesna.**

Il est recommandé de faire faire une analyse d'urine avant chaque administration de l'ifosfamide. Tout cas d'obstruction des voies urinaires efférentes et de cystite, ainsi que les infections et les déséquilibres électrolytiques doivent être écartés ou éliminés avant d'amorcer le traitement.

Il y a lieu d'examiner à intervalles réguliers le sédiment urinaire.

Il faut ingérer ou perfuser des quantités adéquates de liquides pour forcer la diurèse et, ainsi, réduire le risque de toxicité des voies urinaires (Voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Les infections actives des voies urinaires sont une contre-indication au traitement par IFEX.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines : cancer du bassinet du rein, cancer de l'uretère, cancer de la vessie, nécrose de la vessie, fibrose de la vessie, contracture de la vessie, pyélite hémorragique, urétérite hémorragique, cystite ulcéreuse.

### **Hématologique**

IFEX (ifosfamide) devrait être administré avec prudence en présence de l'une ou l'autre des affections ou des situations suivantes :

- Leucopénie
- Thrombocytopénie
- Infiltration de cellules tumorales dans la moelle osseuse
- Altération de la fonction médullaire

Il faut s'attendre à une myélosuppression grave, en particulier chez les patients ayant déjà reçu ou recevant en concomitance des agents chimiothérapeutiques/hématotoxiques et/ou une radiothérapie. L'utilisation concomitante d'immunosuppresseurs pourrait augmenter l'immunosuppression provoquée par l'ifosfamide. Voir **INTERACTIONS**

**MÉDICAMENTEUSES.** Le risque de myélosuppression dépend de la dose et augmente avec l'administration d'une dose unique élevée comparativement à l'administration fractionnée. Le risque de myélosuppression est accru chez les patients dont la fonction rénale est altérée.

L'ifosfamide peut provoquer une myélosuppression et des effets toxiques hématologiques significatifs qui pourraient s'avérer mortels, et ce, en dépit d'une surveillance attentive avant et pendant le traitement. La myélosuppression provoquée par l'ifosfamide pourrait entraîner une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie (associée à un risque plus élevé de manifestations hémorragiques) et une anémie.

Une surveillance hématologique étroite est recommandée. Des numérations leucocytaires, érythrocytaires et plaquettaires doivent être effectuées avant chaque administration et à intervalles réguliers. Le nombre de leucocytes diminue habituellement à partir du 5<sup>e</sup> jour environ. Selon la posologie et la numération initiale, le nadir est atteint en moyenne entre le 8<sup>e</sup> et le 10<sup>e</sup> jour. La récupération s'observe entre 10 et 14 jours et est habituellement complète après 2 ou 3 semaines.

### **Hépatique/biliaire/pancréatique**

IFEX (ifosfamide) devrait être administré avec prudence en présence des affections ou des situations suivantes :

- Insuffisance hépatique
- Taux sériques anormaux d'albumine

Une insuffisance hépatique, en particulier si elle est grave, peut être associée à une diminution de l'activation de l'ifosfamide. Cela pourrait réduire l'efficacité du traitement par l'ifosfamide. Des taux sériques faibles d'albumine et une insuffisance rénale sont aussi considérés comme des

facteurs de risque de toxicité du SNC. L'insuffisance hépatique pourrait accroître la formation d'un métabolite soupçonné de provoquer une toxicité du SNC ou d'y contribuer, ainsi que de contribuer à la néphrotoxicité. Il y a lieu d'en tenir compte lors du choix de la dose et de l'interprétation de la réponse à la dose choisie.

On a signalé des cas de maladie veino-occlusive hépatique avec la chimiothérapie à base d'ifosfamide.

### **Immunitaire**

IFEX (ifosfamide) est contre-indiqué en présence des affections ou des situations suivantes :

- Présence d'infections connues
- Immunosuppression grave (voir CONTRE-INDICATIONS)

Avant d'amorcer le traitement, il est nécessaire d'exclure ou de corriger toute infection.

IFEX (ifosfamide) pouvant exercer une action suppressive sur les mécanismes immunitaires, le traitement par IFEX doit être interrompu chez les patients qui présentent une infection bactérienne, fongique ou virale. C'est particulièrement le cas pour les patients qui reçoivent en concomitance une corticothérapie, puisque des infections chez certains de ces patients ont été fatales.

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

Des infections latentes peuvent être réactivées. Chez les patients traités par l'ifosfamide, des réactivations de diverses infections virales ont été signalées.

### **Neurologique**

Malgré une surveillance étroite avant et pendant le traitement, l'ifosfamide peut causer des toxicités neurologiques importantes qui peuvent être d'issue fatale.

La toxicité du SNC a été signalée très souvent et semble dépendre de la dose.

Une surveillance étroite est nécessaire, en particulier chez les patients qui présentent des métastases cérébrales et d'autres patients à risque accru, puisque l'ifosfamide a été associé à plusieurs symptômes touchant le SNC.

Des manifestations neurologiques comprenant somnolence, confusion, hallucinations, coma, vision trouble, comportement psychotique, symptômes extrapyramidaux, incontinence urinaire ou crises épileptiques ont été signalées avec le traitement par l'ifosfamide. On a aussi relevé des cas de neuropathie périphérique associés à l'utilisation de l'ifosfamide. En cas des symptômes touchant le SNC provoqués par l'ifosfamide, les médicaments agissant sur le SNC (p. ex., neuroleptiques, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, antidépresseurs tricycliques, antiémétiques, sédatifs, narcotiques ou antihistaminiques) doivent être arrêtés, si possible, ou utilisés avec précaution. La survenue de ces symptômes nécessite d'arrêter le traitement par

l'ifosfamide. Ces symptômes ont été généralement réversibles, et le traitement d'appui devrait être maintenu jusqu'à leur résolution. À l'occasion, la récupération a été incomplète.

La neurotoxicité liée à l'ifosfamide pourrait apparaître de quelques heures à quelques jours après la première administration et, dans la plupart des cas, elle disparaît dans les 48 à 72 heures qui suivent l'arrêt de l'ifosfamide. Les symptômes pourraient persister plus longtemps.

On a signalé des cas de récurrence de toxicité du SNC après plusieurs cycles de traitement sans événement.

La neurotoxicité se manifeste souvent chez des patients n'ayant pas de facteurs de risque identifiables.

En cas d'encéphalopathie, l'administration de l'ifosfamide devrait être arrêtée. La possibilité de reprendre le traitement par l'ifosfamide doit être déterminée par le médecin à la suite d'une évaluation attentive des bienfaits et des risques propres au patient. La survenue d'une encéphalopathie pendant un traitement antérieur par ifosfamide peut rendre le profil bienfaits-risques du retraitement par ifosfamide moins favorable.

Les manifestations de la toxicité du SNC pourraient réduire la capacité du patient à conduire une automobile ou à opérer toute machinerie lourde.

De plus, parmi les autres facteurs de risque dont il a été démontré ou indiqué dans les publications qu'ils provoquaient une toxicité du SNC, on note :

- Insuffisance rénale, taux élevé de créatinine sérique
- Faible concentration d'albumine sérique
- Insuffisance hépatique
- Faible taux de bilirubine, faible taux d'hémoglobine, diminution de la numération leucocytaire
- Acidose, faible taux sérique de bicarbonate
- Déséquilibres électrolytiques, hyponatrémie et sécrétion inadéquate d'ADH (vasopressine), intoxication à l'eau, faible apport hydrique
- Présence de métastases cérébrales, antécédents de maladie du SNC, radiothérapie cérébrale
- Sclérose cérébrale, vasculopathie périphérique
- Présence de tumeur dans le bas-ventre, maladie associée à une distension abdominale
- Indice fonctionnel médiocre, âge avancé, âge plus jeune
- Obésité, sexe féminin, prédisposition individuelle
- Interactions avec d'autres médicaments (p. ex., aprépitant, inhibiteurs du CYP3A4), alcool, abus de drogues ou antécédents de traitement par le cisplatine

### **Considérations périopératoires**

Étant donné que l'ifosfamide pourrait interférer avec la guérison normale des plaies, le traitement par IFEX ne doit pas être instauré dans les 10 à 14 jours, au moins, qui suivent une chirurgie.

## **Rénal**

L'ifosfamide est néphrotoxique. Une surveillance étroite de la fonction rénale est recommandée chez les patients traités par IFEX. IFEX (ifosfamide) devrait être administré avec prudence en présence des affections ou des situations suivantes :

- Insuffisance rénale ou diminution de la réserve néphronique
- Taux sériques de créatinine ou d'albumine anormaux

IFEX est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir CONTRE-INDICATIONS), car la diminution de l'excrétion rénale pourrait entraîner une augmentation des taux plasmatiques d'ifosfamide et de ses métabolites. Cela pourrait accroître la toxicité (p. ex., neurotoxicité, néphrotoxicité, hématotoxicité).

Une prudence encore plus grande est de mise chez les patients ayant subi une néphrectomie unilatérale, ceux qui présentent des tumeurs rénales, ceux qui ont subi une radiothérapie des reins et ceux dont la fonction rénale est altérée et qui, de façon évidente, tolèrent moins bien des doses élevées d'IFEX. Chez ces patients, la réserve néphronique est réduite, et le risque de manifestations cliniques de néphrotoxicité est accru. IFEX ne doit pas être administré dans les trois mois qui suivent une néphrectomie.

Des cas de nécrose tubulaire aiguë, d'insuffisance rénale aiguë, d'insuffisance rénale chronique secondaire à un traitement par l'ifosfamide et une insuffisance rénale terminale ont été signalés. Malgré une surveillance étroite avant et pendant le traitement, ces néphrotoxicités ont parfois été d'issue fatale.

Les troubles de la fonction rénale (glomérulaires et tubulaires) à la suite de l'administration de l'ifosfamide sont très fréquents. La dysfonction glomérulaire ou tubulaire pourrait se résoudre avec le temps, rester stable ou évoluer sur une période de quelques mois à plusieurs années, même après l'arrêt du traitement par l'ifosfamide. Les lésions tubulaires pourraient apparaître pendant le traitement ou quelques mois, voire plusieurs années, après l'arrêt du traitement.

Des cas de nécrose tubulaire et parenchymateuse rénale ont été signalés chez des patients traités par l'ifosfamide.

Parmi les manifestations, on note une diminution du taux de filtration glomérulaire et une augmentation des taux sériques de créatinine, une protéinurie, une enzymurie, une cylindrurie, une aminoacidurie, une phosphaturie et une glycosurie, ainsi qu'une acidose tubulaire rénale. On a aussi signalé des cas de syndrome de Fanconi, de rachitisme rénal et de retard de croissance chez des enfants, ainsi que d'ostéomalacie chez des adultes.

La dysfonction tubulaire distale altère la capacité des reins à concentrer l'urine. L'apparition d'un syndrome semblable au syndrome d'antidiurèse inappropriée a été signalée avec l'ifosfamide.

Le risque de présenter des manifestations cliniques de néphrotoxicité est accru dans les situations suivantes :

- doses cumulatives élevées d'ifosfamide;
- insuffisance rénale préexistante;
- traitement antérieur ou concomitant par des agents potentiellement néphrotoxiques;

- enfants plus jeunes (en particulier les enfants jusqu'à l'âge de 5 ans environ);
- réserve néphronique réduite, comme chez les patients ayant des tumeurs rénales et ceux qui ont subi une radiothérapie rénale ou une néphrectomie unilatérale;
- hydronéphrose.

### **Respiratoire**

Des cas de pneumonite interstitielle et de fibrose pulmonaire ont été signalés avec le traitement par l'ifosfamide. D'autres formes de toxicité pulmonaire ont aussi été signalées. On a signalé des cas de toxicité pulmonaire ayant entraîné une insuffisance respiratoire ou ayant été d'issue fatale.

### **Sensibilité/Résistance**

Des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été signalées en association avec l'ifosfamide.

Une sensibilité croisée entre les agents cytotoxiques de la famille des oxazaphosphorines a été signalée.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

Les patients, hommes ou femmes, en âge de procréer, devraient être informés du potentiel génotoxique et mutagène de l'ifosfamide. Les femmes ne doivent pas devenir enceintes pendant le traitement par l'ifosfamide. Les hommes ne doivent pas engendrer d'enfant durant le traitement par l'ifosfamide et pendant une période allant jusqu'à 6 mois après la fin du traitement. Le recours à des méthodes de contraception appropriées est recommandé pour ces patients (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Les données obtenues sur le cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines, chez les modèles animaux indiquent que l'exposition des oocytes pendant le développement folliculaire pourrait entraîner une diminution du taux d'implantations et des grossesses viables, 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 l'ifosfamide. On ignore la durée exacte du développement folliculaire chez les humains, mais il pourrait être de plus de 12 mois. Les femmes et les hommes sexuellement actifs doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant ces périodes.

L'ifosfamide interfère avec l'oogenèse et la spermatogenèse. Des cas d'aménorrhée, d'azoospermie et de stérilité dans les deux sexes ont été signalés. L'apparition d'une stérilité semble dépendre de la dose d'ifosfamide, de la durée du traitement et de l'état de la fonction gonadique au moment du traitement. La stérilité pourrait être irréversible chez certains patients.

### **Patientes**

On a signalé une aménorrhée chez des patientes traitées par l'ifosfamide. De plus, avec le cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines, une oligoménorrhée a été signalée. Le risque d'aménorrhée permanente attribuable à la chimiothérapie est accru chez les femmes plus âgées. Chez les jeunes filles traitées par l'ifosfamide pendant la période prépubertaire, les caractéristiques sexuelles secondaires pourraient se développer normalement et ces jeunes filles pourraient avoir des menstruations régulières. Des jeunes filles traitées par l'ifosfamide pendant la période prépubertaire ont été en

mesure de procréer par la suite. Les jeunes filles qui ont conservé une fonction ovarienne après avoir terminé le traitement courent un risque accru de présenter une ménopause prématurée.

### Patients

Les hommes traités par l'ifosfamide pourraient subir une oligospermie ou une azoospermie. La fonction sexuelle et la libido ne sont généralement pas altérées chez ces patients. Chez les jeunes hommes traités par l'ifosfamide pendant la période prépubertaire, les caractéristiques sexuelles secondaires pourraient se développer normalement, mais ils pourraient avoir une oligospermie ou une azoospermie. Il pourrait y avoir un certain degré d'atrophie testiculaire. L'azoospermie pourrait être réversible chez certains patients, même si la réversibilité pourrait n'avoir lieu que plusieurs années après l'arrêt du traitement. Des hommes traités par l'ifosfamide ont par la suite engendré des enfants.

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines : décès intra-utérin, malformation fœtale, toxicité fœtale (y compris myélosuppression, gastro-entérite), accouchement prématuré, atrophie testiculaire, oligoménorrhée.

### Peau

L'alopécie est un effet très fréquent qui dépend de la dose d'ifosfamide. L'alopécie attribuable à la chimiothérapie pourrait évoluer vers une calvitie. Les cheveux pourraient repousser, mais avoir une texture ou une couleur différente.

### Populations particulières

**Femmes enceintes :** IFEX (ifosfamide) peut être tératogène ou provoquer une résorption fœtale chez les animaux de laboratoire. Il a été montré que l'administration d'ifosfamide pendant l'organogenèse avait un effet fœtotoxique chez les souris, les rats et les lapins. L'ifosfamide pourrait donc provoquer des lésions fœtales s'il est administré à des femmes enceintes. Il ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, en particulier au début, à moins que le médecin soit d'avis que les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles.

On a signalé un retard de croissance fœtale et une anémie néonatale à la suite d'une exposition à des schémas chimiothérapeutiques à base d'ifosfamide pendant la grossesse. De plus, il a été signalé que l'exposition au cyclophosphamide, un autre agent cytotoxique de la classe des oxazaphosphorines, provoquait des fausses-couches, des malformations (après une exposition pendant le premier trimestre) et des effets néonataux, notamment une leucopénie, une pancytopenie, une hypoplasie médullaire grave, une gastro-entérite et des cancers potentiels chez la descendance.

Si l'ifosfamide est utilisé 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 (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction sexuelle/reproduction**).

**Femmes qui allaitent :** À l'instar des agents alkylants de la classe des oxazaphosphorines, l'ifosfamide est excrété dans le lait maternel. L'allaitement devrait donc être arrêté avant l'instauration du traitement par IFEX. L'ifosfamide pourrait avoir des effets toxiques chez un enfant allaité. Ces effets toxiques comprennent neutropénie, thrombocytopenie, taux faible d'hémoglobine et diarrhée.

**Gériatrie (> 65 ans) :** Chez les patients âgés, la surveillance des effets toxiques et la nécessité d'un ajustement de la dose doivent refléter la plus grande fréquence d'altération de la fonction hépatique, rénale, cardiaque ou autre, ainsi que de maladie ou de traitement médicamenteux concomitant dans cette population.

Une étude menée auprès de patients âgés de 40 à 71 ans a montré que la demi-vie d'élimination semblait augmenter avec l'âge. Cette augmentation apparente de la demi-vie semblait être liée à des augmentations du volume de distribution de l'ifosfamide avec l'âge. Aucune variation significative de la clairance plasmatique totale ou de la clairance rénale ou autre que rénale n'a été signalée.

### **Surveillance et épreuves de laboratoire**

Les sédiments urinaires doivent être examinés à intervalles réguliers pour déceler la présence d'érythrocytes et d'autres signes d'urotoxicité ou de néphrotoxicité.

La fonction rénale glomérulaire ou tubulaire doit être évaluée et vérifiée avant, pendant et après le traitement.

Une surveillance clinique étroite des paramètres biochimiques sériques et urinaires, notamment le phosphore, le potassium et d'autres paramètres de laboratoire permettant d'identifier une toxicité rénale et urothéliale, est recommandée. Un traitement de substitution approprié doit être administré, tel qu'indiqué.

Une surveillance hématologique étroite est recommandée. La numération leucocytaire et plaquettaire et les taux d'hémoglobine doivent être obtenus avant chaque administration et à intervalles appropriés après l'administration.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables de l'ifosfamide les plus fréquents comprennent l'alopecie, les nausées et les vomissements, la cystite hémorragique et l'hématurie, la dysfonction rénale et les lésions structurelles rénales, ainsi que la myélosuppression se manifestant par une anémie, une leucopénie et une thrombocytopénie. De plus, les effets toxiques touchant le système nerveux central sont les réactions indésirables les plus souvent signalées. Des infections et infestations secondaires ainsi qu'un risque accru d'infections sont fréquemment signalés en raison de la myélosuppression et de l'immunosuppression provoquées par l'ifosfamide. L'hépatotoxicité, la phlébite et la fièvre neutropénique sont d'autres effets indésirables souvent signalés avec l'administration d'ifosfamide. Parmi les effets indésirables moins fréquents associés à l'ifosfamide, on note la neuropathie périphérique, l'hypotension, la diarrhée, la stomatite, la dermatite, l'éruption cutanée papulaire, la fatigue et la cardiotoxicité, y compris l'arrêt cardiaque, la fibrillation ventriculaire, la tachycardie ventriculaire, le choc cardiogénique, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque et le bloc de branche. On trouve une liste détaillée des effets indésirables liés à l'administration de l'ifosfamide et de leur fréquence dans la section **Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques**.

## **Effets indésirables du médicament lors des essais cliniques**

*Les essais cliniques étant menés dans des conditions très précises, les taux d'effets indésirables observés lors de ces essais peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés lors des essais cliniques d'un autre médicament. Les données concernant les effets indésirables du médicament issues des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables associés au médicament et pour en estimer la fréquence.*

Les effets indésirables et les fréquences indiquées dans les deux tableaux suivants sont tirés des données publiées décrivant l'expérience clinique de l'administration fractionnée d'ifosfamide en monothérapie, avec une dose totale de 4 à 12 g/m<sup>2</sup> par cycle.

<b>Effets indésirables lors des essais cliniques</b>			
<b>Classification par système organique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Pourcentage (rapport)</b>
<b>INFECTIONS ET INFESTATIONS</b>	<b>Infection</b>	Fréquent	9,9 % (112/1128)
<b>TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES</b>	<b>Leucopénie<sup>1</sup> (toute)</b>	Très fréquent	_ 1a
	<b>Leucopénie &lt; 1 x 10<sup>3</sup>/μL</b>	Très fréquent	43,5 % (267/614)
	<b>Thrombocytopénie<sup>2</sup> (toute)</b>	Très fréquent	_ 2a
	<b>Thrombocytopénie &lt; 50 x 10<sup>3</sup>/μL</b>	Fréquent	4,8 % (35/729)
	<b>Anémie<sup>3</sup></b>	Très fréquent	37,9 % (202/533)
<b>TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS</b>	<b>Anorexie</b>	Fréquent	1,1 % (15/1317)
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>	<b>Toxicité touchant le système nerveux central<sup>4,5</sup></b>	Très fréquent	15,4 % (154/1001)
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>	<b>Nausées/vomissements</b>	Très fréquent	46,8 % (443/964)
<b>TROUBLES HÉPATO-BILIAIRES</b>	<b>Hépatotoxicité<sup>6</sup></b>	Fréquent	1,8 % (22/1190)
<b>TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS</b>	<b>Alopécie</b>	Très fréquent	89,6 % (540/603)
<b>TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX</b>	<b>Cystite hémorragique</b>	Très fréquent	_ 7
	<b>Hématurie</b>		

Effets indésirables lors des essais cliniques			
Classification par système organique	Effet indésirable	Catégorie de fréquence	Pourcentage (rapport)
	• sans mesna	Très fréquent	44,1 % (282/640)
	• avec mesna	Très fréquent	21,3 % (33/155)
	<b>Macrohématurie</b>		
	• sans mesna	Très fréquent	11,1 % (66/594)
	• avec mesna	Fréquent	5,2 % (5/97)
	<b>Dysfonction rénale<sup>8</sup></b>	Très fréquent	-
	<b>Lésion structurelle rénale</b>	Très fréquent	-
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION</b>	<b>Phlébite<sup>9</sup></b>	Fréquent	2,8 % (37/1317)
	<b>Fièvre neutropénique<sup>10</sup></b>	Fréquent	1,0 % (13/1317)
	<b>Malaise</b>	Inconnu	Impossible à calculer
La fréquence des effets indésirables du médicament a été établie en fonction de l'échelle suivante : très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ R < 1/10)			

<sup>1</sup> Les termes d'effet indésirable suivants ont été signalés pour la leucopénie : neutropénie, granulocytopénie, lymphopénie et pancytopénie. Pour la fièvre neutropénique, voir ci-dessous.

<sup>1a</sup> La catégorie de fréquence de leucopénie est basée sur la fréquence de leucopénie <  $3 \times 10^3/\mu\text{L}$  (42,5 % [150/353] n'apparaît pas dans le tableau) et <  $1 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; un rapport de pourcentage pertinent ne peut être calculé à partir des données regroupées et, ainsi, la catégorie de fréquence prudente « Très fréquent » a été incluse dans le tableau.

<sup>2</sup> La thrombocytopénie peut aussi être compliquée par un saignement. Des saignements ayant été d'issue fatale ont été signalés.

<sup>2a</sup> La catégorie de fréquence de thrombocytopénie est basée sur la fréquence de thrombocytopénie <  $100 \times 10^3/\mu\text{L}$  (12,2 % [24/196] n'apparaît pas dans le tableau) et <  $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ ; un rapport de pourcentage pertinent ne peut être calculé à partir des données regroupées et, ainsi, la catégorie de fréquence prudente « Très fréquent » a été incluse dans le tableau.

<sup>3</sup> Comprend les cas signalés comme anémie et diminution de l'hémoglobine/hématocrite.

<sup>4</sup> Une encéphalopathie avec coma et décès a été signalée.

- <sup>5</sup> Les effets toxiques touchant le système nerveux central ont été signalés comme étant les signes et symptômes suivants : comportement anormal, labilité de l'affect, comportement agressif, agitation, anxiété, aphasie, asthénie, ataxie, syndrome cérébelleux, altération de la fonction cérébrale, trouble cognitif, coma, état de confusion, convulsions, dysfonction du nerf crânien, état de conscience réduit, dépression, désorientation, étourdissements, anomalie de l'électroencéphalogramme, encéphalopathie, affect aplati, hallucinations, maux de tête, idéation, léthargie, altération de la mémoire, variation de l'humeur, dysfonction motrice, spasmes musculaires, myoclonie, perte progressive des réflexes du tronc cérébral, réaction psychotique, agitation, somnolence, tremblements, incontinence urinaire.
- <sup>6</sup> On a signalé une hépatotoxicité prenant la forme d'augmentations des taux d'enzymes hépatiques, à savoir alanine aminotransférase sérique, aspartate aminotransférase sérique, phosphatase alcaline, gamma-glutamyltransférase et lactate-déshydrogénase, augmentation de la bilirubine, ictère, syndrome hépatorénal.
- <sup>7</sup> La fréquence de la cystite hémorragique a été estimée à partir de la fréquence de l'hématurie. Les symptômes signalés de cystite hémorragique comprenaient la dysurie et la pollakiurie.
- <sup>8</sup> Il a été signalé que la dysfonction rénale se manifestait par les signes et symptômes suivants : insuffisance rénale (y compris insuffisance rénale aiguë, insuffisance rénale irréversible; des issues fatales ont été signalées), augmentation de la créatinine sérique, augmentation de l'azote uréique du sang, diminution de la clairance de la créatinine, acidose métabolique, anurie, oligurie, glycosurie, hyponatrémie, urémie, augmentation de la clairance de la créatinine. Il a été signalé que les lésions structurelles rénales se manifestaient par les signes et symptômes suivants : nécrose tubulaire aiguë, lésion parenchymateuse rénale, enzymurie, cylindrurie, protéinurie.
- <sup>9</sup> Comprend les cas signalés comme une phlébite et une irritation des parois veineuses.
- <sup>10</sup> Fréquence de la fièvre neutropénique : comprend les cas signalés comme une fièvre granulocytopénique.

**Effets indésirables du médicament moins fréquents lors des essais cliniques (< 1 %)**

<b>Effets indésirables lors des essais cliniques</b>			
<b>Classification par système organique</b>	<b>Effet indésirable</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>	<b>Pourcentage (rapport)</b>
<b>TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX</b>	<b>Neuropathie périphérique</b>	Peu fréquent	0,4 % (5/1317)
<b>TROUBLES CARDIAQUES</b>	<b>Cardiotoxicité<sup>1</sup></b>	Peu fréquent	0,5 % (7/1317)
<b>TROUBLES VASCULAIRES</b>	<b>Hypotension<sup>2</sup></b>	Peu fréquent	0,3 % (4/1317)
<b>TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX</b>	<b>Diarrhée</b>	Peu fréquent	0,7 % (9/1317)
	<b>Stomatite</b>	Peu fréquent	0,3 % (4/1317)
<b>TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS</b>	<b>Dermatite</b>	Rare	0,08 % (1/1317)
	<b>Éruption cutanée papuleuse</b>	Rare	0,08 % (1/1317)
<b>TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION</b>	<b>Fatigue</b>	Peu fréquent	0,3 % (4/1317)

La fréquence des effets indésirables du médicament a été établie en fonction de l'échelle suivante : peu fréquent ( $\geq 1/1000$   $\hat{R}$   $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$   $\hat{R}$   $< 1/1000$ ), très rare ( $< 1/10\ 000$ ).

<sup>1</sup> La cardiotoxicité a été signalée comme une insuffisance cardiaque congestive, une tachycardie et un œdème pulmonaire. Une issue fatale a été signalée.

<sup>2</sup> Une hypotension ayant entraîné un choc et la mort a été signalée.

## **Effets indésirables identifiés après la mise en marché**

Les effets indésirables suivants ont été signalés dans le cadre de la pharmacovigilance. Ils sont énumérés conformément à la classification par système organique selon le MedDRA puis, lorsque possible, selon le terme privilégié par ordre de gravité.

### **INFECTIONS ET INFESTATIONS :**

Les manifestations suivantes ont été associées à la myélosuppression et à l'immunosuppression provoquée par l'ifosfamide : augmentation du risque et de la gravité des infections<sup>†</sup>, pneumonies<sup>†</sup>, septicémie et choc septique (y compris des cas d'issue fatale), ainsi que réactivation d'infections latentes, y compris hépatite virale<sup>†</sup>, infection à *Pneumocystis jiroveci*<sup>†</sup>, zona, strongyloïdes, leucoencéphalopathie multifocale progressive<sup>†</sup> et autres infections virales et fongiques.

<sup>†</sup>Une immunosuppression grave a mené à des infections graves, parfois mortelles.

**NÉOPLASMES BÉNINS, MALINS ET NON SPÉCIFIÉS (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPPES) :** comme cancer secondaire lié au traitement\*, leucémie aiguë\* (leucémie myéloïde aiguë\*, leucémie promyélocytaire aiguë\*), leucémie lymphocytaire aiguë\*, syndrome myélodysplasique, lymphome (lymphome non hodgkinien), sarcomes\*, carcinome des cellules rénales, cancer de la thyroïde

Des évolutions de cancers sous-jacents, dont certaines ont été d'issue fatale, ont été signalées.

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES SANGUINS ET LYMPHATIQUES :** Hématotoxicité\*, myélosuppression se manifestant par une insuffisance médullaire, agranulocytose; aplasie médullaire fébrile; coagulation intravasculaire disséminée, syndrome urémique hémolytique, anémie hémolytique, anémie néonatale, méthémoglobinémie

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :** Œdème de Quincke\*, réaction anaphylactique, immunosuppression, urticaire, réaction d'hypersensibilité

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES ENDOCRINIENS :** Syndrome d'antidiurèse inappropriée

**TROUBLES MÉTABOLIQUES ET NUTRITIONNELS :** Syndrome de lyse tumorale, acidose métabolique, hypokaliémie, hypocalcémie, hypophosphatémie, hyperglycémie, polydipsie

**TROUBLES PSYCHIATRIQUES :** Crise de panique, catatonie, manie, paranoïa, idées délirantes, délire, bradyphrénie, mutisme, variation de l'état mental, écholalie, logorrhée, persévération, amnésie

**TROUBLES DU SYSTÈME NERVEUX :** Convulsion\*, état de mal épileptique (convulsif et non convulsif), syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, leucoencéphalopathie, trouble extrapyramidal, astérisis, trouble du mouvement, polyneuropathie, dysesthésie, hypoesthésie, paresthésie, névralgie, trouble de la démarche, incontinence fécale, dysarthrie

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES DE LA VUE :** Trouble de la vision, vision trouble, conjonctivite, irritation oculaire

**TROUBLES DE L'OREILLE ET DE L'OREILLE INTERNE :** Surdité, hypoacousie, vertiges, acouphène

**TROUBLES CARDIAQUES :** Cardiotoxicit \*, arrêt cardiaque\*, fibrillation ventriculaire\*, tachycardie ventriculaire\*, choc cardiog nique\*, infarctus du myocarde\*, insuffisance cardiaque\*, bloc de branche gauche, bloc de branche droit, épanchement péricardique, hémorrhagie myocardique, angine de poitrine, insuffisance ventriculaire gauche, cardiomyopathie\*, cardiomyopathie congestive, myocardite\*, arythmie\*, péricardite, fibrillation auriculaire, flutter auriculaire, bradycardie, extrasystoles supraventriculaires, contractions auriculaires prématurées, extrasystoles ventriculaires, dépression myocardique, palpitations, diminution de la fraction d' jection\*, anomalie du segment ST à l'électrocardiogramme, inversion de l'onde T à l'électrocardiogramme, anomalie du complexe QRS à l'électrocardiogramme

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES VASCULAIRES :** Embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde, syndrome de fuite capillaire, vasculite, hypertension, bouffées vasomotrices, diminution de la tension artérielle

**TROUBLES RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINAUX :** Insuffisance respiratoire\*, syndrome de détresse respiratoire aigu \*, hypertension pulmonaire\*, maladie pulmonaire interstitielle\* se manifestant par une fibrose pulmonaire\*, alvéolite allergique, pneumonite interstitielle, pneumonite\*; œdème pulmonaire\*, épanchement pleural, bronchospasme, dyspnée, hypoxie, toux

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES GASTRO-INTESTINAUX :** Typhlite, colite, entérocolite, pancréatite, iléus, hémorrhagie gastro-intestinale, ulcération des muqueuses, constipation, douleur abdominale, hypersécrétion salivaire

**TROUBLES HÉPATOBILIAIRES :** Insuffisance h patique\*, hépatite fulminante\*, maladie hépatique veino-occlusive, thrombose de la veine porte, hépatite cytolytique, cholestase

\*Y compris des cas mortels

**TROUBLES CUTANÉS ET DES TISSUS SOUS-CUTANÉS :** Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome d'érythrodysesthésie palmo-plantaire, dermatite de rappel après une radiothérapie, nécrose cutanée, gonflement du visage, pétéchies, éruption cutanée maculaire, éruption cutanée, prurit, érythème, hyperpigmentation cutanée, hyperhidrose, trouble des ongles

**TROUBLES MUSCULO-SQUELETTIQUES ET DES TISSUS CONJONCTIFS :** Rhabdomyolyse, ostéomalacie, rachitisme, retard de croissance, myalgie, arthralgie, douleur dans les membres, contractions musculaires

**TROUBLES URINAIRES ET RÉNAUX :** Syndrome de Fanconi, néphrite tubulo-interstitielle, diabète insipide néphrogénique, phosphaturie, amino-acidurie, polyurie, énurésie, sensation d'urine résiduelle

Des cas d'issue fatale à la suite d'une insuffisance rénale aiguë et chronique ont été documentés.

**TROUBLES DE L'APPAREIL GÉNITAL ET DES SEINS :** Infertilité, insuffisance ovarienne, ménopause prématurée, aménorrhée, trouble ovarien, trouble ovulatoire, azoospermie, oligospermie, altération de la spermatogenèse, diminution des œstrogènes sanguins, augmentation de la gonadotrophine sanguine

**TROUBLES CONGÉNITAUX, FAMILIAUX ET GÉNÉTIQUES :** Retard de croissance fœtale

**TROUBLES GÉNÉRAUX ET RÉACTIONS AU POINT D'ADMINISTRATION :** Défaillance multi-organes\*, détérioration physique générale, réactions au point d'injection/de perfusion, y compris gonflement, inflammation, douleur, érythème, sensibilité, prurit; douleur thoracique, œdème, inflammation des muqueuses, douleur, pyrexie, frissons

\*Y compris des cas mortels

## INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### Aperçu

L'activation du promédicament, l'ifosfamide, pour former le métabolite actif 4-hydroxyifosfamide se produit par l'intermédiaire des enzymes CYP3A4 et CYP2B6 dans le foie. Le traitement concomitant par des inducteurs du CYP3A4 augmente l'expression des enzymes et pourrait accroître la formation de métabolites responsables de la cytotoxicité. À l'inverse, les inhibiteurs du CYP3A4 pourraient interférer avec l'activation de l'ifosfamide et modifier l'efficacité du traitement par l'ifosfamide. L'inhibition du CYP3A4 peut aussi entraîner une augmentation de la formation d'un métabolite de l'ifosfamide associé à des effets toxiques touchant le SNC et les reins. Le métabolisme de l'ifosfamide est un processus auto-inductible entraînant une augmentation de la clairance dans le temps.

Alcool : Chez certains patients, l'alcool pourrait augmenter les vomissements et les nausées provoqués par l'ifosfamide.

### Interactions avec d'autres médicaments

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 l'ifosfamide et des agents qui réduisent son activation doivent faire l'objet d'une surveillance, à la recherche d'une réduction potentielle de l'efficacité thérapeutique et de la nécessité d'un ajustement de la dose.

Des soins particuliers sont nécessaires chez les patients recevant un prétraitement par des médicaments néphrotoxiques (p. ex., cisplatine) et qui, de façon évidente, tolèrent moins bien des doses élevées d'IFEX. Des précautions supplémentaires sont aussi recommandées chez les patients recevant en concomitance des médicaments ayant un potentiel néphrotoxique.

L'ifosfamide devrait être administré avec prudence aux patients qui ont déjà reçu un traitement par d'autres agents antinéoplasiques.

<b><u>Interactions potentielles avec d'autres médicaments</u></b>			
<b><u>Nom/classe/catégorie</u></b>	<b><u>Réf.</u></b>	<b><u>Effet</u></b>	<b><u>Commentaire clinique</u></b>
Aprépitant	P	Inducteur et inhibiteur modéré du CYP3A4	Une diminution de l'activation et du métabolisme de l'ifosfamide pourrait altérer l'efficacité du traitement par l'ifosfamide. L'inhibition du CYP3A4 peut aussi entraîner une augmentation de la formation d'un métabolite de l'ifosfamide associé à des effets toxiques touchant le SNC et les reins.

**Interactions potentielles avec d'autres médicaments (suite)**

<b>Nom/classe/catégorie</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			<p>Selon certains rapports, la neurotoxicité de l'ifosfamide serait accrue chez les patients recevant une prophylaxie antiémétique par l'aprépitant.</p> <p>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 ces médicaments.</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>
Carbamazépine, corticostéroïdes, rifampine, phénobarbital, phénytoïne*	P	Inducteurs des enzymes microsomaux hépatiques et extra-hépatiques humaines (p. ex., enzymes du cytochrome P450)	<p>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 ces médicaments.</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>
Fluconazole, itraconazole, kétoconazole, sorafénib	P	Inhibiteurs du CYP3A4	<p>Une diminution de l'activation et du métabolisme de l'ifosfamide pourrait altérer l'efficacité du traitement par l'ifosfamide. L'inhibition peut aussi entraîner une augmentation de la formation d'un métabolite de l'ifosfamide associé à des effets toxiques touchant le SNC et les reins.</p> <p>Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin</p>

**Interactions potentielles avec d'autres médicaments (suite)**

<b>Nom/classe/catégorie</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
			de pouvoir intervenir tôt.
Inhibiteurs de l'ECA	P	Une hématotoxicité et/ou une immunosuppression accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des inhibiteurs de l'ECA. Les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une leucopénie et une agranulocytose.	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.
Acyclovir	P	Une néphrotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et de l'acyclovir.	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.
Aminoglycosides	P	Une néphrotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des aminoglycosides.	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.
Amiodarone	P	Une toxicité pulmonaire accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide 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.
Amphotéricine B	P	Une néphrotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide 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 l'ifosfamide et des 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.
Antiémétiques	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des antiémétiques.	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.
Antihistaminiques	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet

**Interactions potentielles avec d'autres médicaments (suite)**

<b>Nom/classe/catégorie</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		d'un effet combiné de l'ifosfamide et des antihistaminiques.	d'une surveillance étroite à la recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Busulfan	P	Un risque accru de cystite hémorragique pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et du 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.
Carboplatine	P	Une hématotoxicité et/ou une immunosuppression accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et du carboplatine. Une néphrotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et du carboplatine.	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.
Cisplatine	P	Une hématotoxicité et/ou une immunosuppression accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et du cisplatine. Une néphrotoxicité accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et du cisplatine. La surdité provoquée par le cisplatine peut être exacerbée par un traitement concomitant par l'ifosfamide.	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.
Dérivés coumariniques	P	Une augmentation du RIN (rapport international normalisé) a été signalée chez les patients recevant de l'ifosfamide et de la warfarine.	L'utilisation concomitante d'ifosfamide pourrait accroître l'effet anticoagulant de la warfarine et, ainsi, augmenter le risque d'hémorragies. 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.

**Interactions potentielles avec d'autres médicaments (suite)**

<b>Nom/classe/catégorie</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
Docetaxel		Une toxicité gastro-intestinale accrue a été signalée lorsque l'ifosfamide était administré avant une perfusion de docetaxel.	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	Une toxicité pulmonaire accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et du G-CSF ou du 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.
Radiothérapie de la vessie	P	Un risque accru de cystite hémorragique pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et de la radiothérapie de la vessie.	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 l'ifosfamide 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.
Narcotiques	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des narcotiques.	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.
Natalizumab	P	Une hématotoxicité et/ou une immunosuppression accrue pourrait résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide 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.
Neuroleptiques	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des neuroleptiques.	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.
Sédatifs	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter d'un effet combiné de	Les patients recevant de telles associations doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la

<b><u>Interactions potentielles avec d'autres médicaments (suite)</u></b>			
<b><u>Nom/classe/catégorie</u></b>	<b><u>Réf.</u></b>	<b><u>Effet</u></b>	<b><u>Commentaire clinique</u></b>
		l'ifosfamide et des sédatifs.	recherche de signes de toxicité afin de pouvoir intervenir tôt.
Inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine.	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.
Antidépresseurs tricycliques	P	Des effets additifs sur le SNC pourraient résulter d'un effet combiné de l'ifosfamide et des antidépresseurs tricycliques.	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 l'ifosfamide 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.

\* Ces médicaments sont des exemples de traitements pouvant induire des enzymes microsomales hépatiques et extra-hépatiques humaines (p. ex., enzymes du cytochrome P450)

Légende : P = Publications

### **Interactions avec les herbes médicinales**

Inducteurs des enzymes microsomales hépatiques et extra-hépatiques 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, par exemple :

– Millepertuis

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

La chimiothérapie avec IFEX (ifosfamide), à l'instar des autres traitements chimiothérapeutiques, comporte des risques et la possibilité de complications d'issue fatale. Il est recommandé que l'administration de ce médicament soit uniquement faite par des médecins qui en connaissent les risques associés.

La posologie doit être personnalisée. Les doses et la durée du traitement 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.

### **Dose recommandée et adaptation posologique**

L'administration thérapeutique d'IFEX doit systématiquement s'accompagner d'un traitement uroprotecteur par le mesna.

La posologie recommandée se situe entre 2 000 et 2 400 mg/m<sup>2</sup> par jour sur une période d'au moins 30 minutes, pendant 5 jours consécutifs. Si une dose quotidienne ou une dose totale inférieure sur une plus longue période est indiquée, IFEX peut être administré un jour sur deux (jours 1, 3, 5, 7 et 9) ou pendant 10 jours consécutifs, à des doses inférieures.

L'administration de perfusions de dose unique élevée est faisable, jusqu'à 5 000 à 8 000 mg/m<sup>2</sup> par 24 heures, avec la protection d'une perfusion continue de mesna pour réduire le risque d'urotoxicité.

Les cycles de traitement doivent être répétés après une pause d'au moins 3 à 4 semaines.

L'utilisation optimale d'ifosfamide en association avec d'autres agents myélosuppresseurs exige des ajustements posologiques conformes au schéma et au calendrier d'administration adopté.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hépatique/biliaire/pancréatique**, pour des renseignements sur l'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance hépatique.

Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Gériatrie**, pour de l'information sur la surveillance et l'ajustement posologique chez les patients âgés.

### **Administration**

#### **Prévention de la cystite**

L'administration concomitante de mesna aide à prévenir les effets secondaires urotoxiques d'IFEX, qui limitaient auparavant l'utilisation thérapeutique du médicament. Ainsi, chaque schéma à base d'IFEX doit être administré en association avec un traitement uroprotecteur par le mesna.

Le mesna est généralement administré par voie intraveineuse en concomitance avec IFEX puis 4 et 8 heures après, chaque dose représentant 20 % de celle d'IFEX (voir monographie du mesna pour de l'information sur la posologie et l'administration).

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 urothéliale (Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Si l'excrétion urinaire semble insuffisante, un diurétique à action rapide, comme le furosémide, peut être administré.

**Reconstitution :**

Reconstituer avec de l'eau stérile pour injection, de la façon suivante :

Format de la fiole	Volume de diluant à ajouter à la fiole	Volume disponible approximatif	Concentration nominale par mL
1 gramme	20 mL	20 mL	50 mg/mL
3 grammes	60 mL	60 mL	50 mg/mL

Le pH des solutions nouvellement reconstituées à 5 % p/v se situe généralement entre 4 et 7.

**Directives pour une autre dilution :**

Préparation pour perfusion i.v.

Bien agiter jusqu'à la dissolution complète. La solution préparée peut être encore diluée pour atteindre des concentrations de 0,6 à 20 mg/mL avec n'importe laquelle des solutions pour perfusion i.v. énumérées ci-dessous.

Solution pour perfusion i.v.

Dextrose à 5 % injectable, USP

Chlorure de sodium à 0,9 %, USP

Solution de lactate de Ringer injectable, USP

**REMARQUE :** Le produit doit être inspecté visuellement pour déceler toute particule ou décoloration avant l'administration.

Voir **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**, Stabilité des solutions.

Voir **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**.

## **SURDOSAGE**

On ne connaît pas d'antidote en cas de surdosage avec IFEX (ifosfamide). L'ifosfamide ainsi que ses métabolites sont dialysables. La prise en charge d'un surdosage comprendrait des mesures de soutien générales, y compris le traitement approprié de toute infection concomitante, myélosuppression ou autre toxicité, visant à aider le patient pendant toute période de toxicité qui pourrait se produire.

Les conséquences graves du surdosage comprennent des manifestations de toxicités dépendant de la dose comme une toxicité touchant le SNC, une néphrotoxicité, une myélosuppression et une mucosité (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Les patients qui reçoivent un surdosage doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pour déceler l'apparition de toxicités. Une prophylaxie de la cystite par le mesna pourrait aider à prévenir les effets urotoxiques limitants associés à un surdosage.

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

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mécanisme d'action**

IFEX (ifosfamide) est activé par métabolisme hépatique grâce au système d'oxydase à fonction mixte du réticulum endoplasmique lisse. Cette activation est déclenchée par l'hydroxylation au niveau du carbone en position 4 sur le noyau. L'ouverture du noyau provoque la formation de l'aldo-ifosfamide, le tautomère de l'hydroxy-4-ifosfamide. Deux métabolites stables, le céto-4-ifosfamide et le carboxy-4-ifosfamide, se retrouvent dans l'urine. Toutefois, ils n'ont aucune activité cytotoxique. On y trouve également l'acide phosphorique N,N'-bis(chloroéthyl)-2) diamide et l'acroléine. L'oxydation enzymatique des chaînes latérales de chloroéthyle, et la désalkylation subséquente, peut donner d'autres métabolites.

L'ADN constitue l'une des principales cibles d'IFEX (ifosfamide). L'incubation *in vitro* d'ADN en présence d'IFEX (ifosfamide) activé produit des phosphotriesters comme produits de réaction prédominants. Le traitement de noyaux intacts de cellules peut également entraîner la formation de ponts intercaténaux dans l'ADN. La réparation de l'ADN se produit dans les cellules aux stades G-1 et G-2. La capacité de réparation est plus marquée dans les tumeurs moins sensibles. Dans les tumeurs qui réagissent bien, on note une accumulation de cellules au stade G1.

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver à température ambiante contrôlée (20 °C à 25 °C). Protéger des températures supérieures à 30 °C.

### **Stabilité des solutions**

**Conservation :** Les solutions reconstituées ainsi que leurs dilutions doivent être administrées dans les 24 heures qui suivent leur reconstitution initiale ou dans les 72 heures, si elles sont conservées au réfrigérateur dans des fioles de verre, des sacs viaflex ou des sacs PAB.

## **INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

### Manipulation et mise au rebut

La préparation d'IFEX doit être effectuée sous une hotte verticale à flux laminaire (enceinte de sécurité biologique de catégorie II).

Le personnel qui prépare IFEX doit porter des gants de PVC, des lunettes de sécurité, une blouse jetable et un masque. La reconstitution et l'administration doivent être effectuées uniquement par un personnel ayant reçu la formation nécessaire. Les femmes enceintes et celles qui allaitent doivent être exclues. En cas de contact entre l'ifosfamide et la peau ou les muqueuses, bien rincer immédiatement la peau avec de l'eau et du savon, ou rincer la muqueuse avec de grandes quantités d'eau et consulter un professionnel de la santé.

Toutes les aiguilles, seringues, fioles et autres matières ayant été en contact avec IFEX doivent être isolées et incinérées à une température de 1 000 °C ou plus. Les contenants scellés pourraient exploser alors qu'ils sont encore scellés. Les fioles intactes doivent être retournées au fabricant pour destruction. Des précautions adéquates doivent être prises pour l'emballage des matériaux pour le transport.

Le personnel qui participe régulièrement à la préparation et à la manipulation d'IFEX doit subir des analyses sanguines deux fois par an.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

Les fioles d'IFEX contiennent de la poudre stérile d'ifosfamide.

Disponibilité : IFEX (ifosfamide) est offert sous forme de poudre stérile dans des fioles de 1 g et de 3 g.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

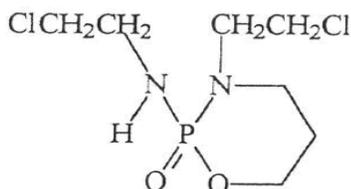
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : Ifosfamide

Nom chimique : 3-(2-chloroéthyl)-2-[(2-chloroéthyl) amino]tétrahydro-2H-1,3,2-oxazaphosphorine-2-oxide

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$  261,09



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : L'ifosfamide appartient à la famille des moutardes azotées oxazaphosphorines. C'est une poudre cristalline blanche, soluble dans l'eau ou dans une solution saline.

### PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

#### Données humaines

Il a été démontré que les demi-vies plasmatiques terminales dépendaient de la dose. À des doses inférieures, les demi-vies plasmatiques terminales se situaient entre 4 à et 7 heures. À des doses supérieures (de 3,8 à 5,0 g/m<sup>2</sup>), une diminution biphasique des concentrations plasmatiques du médicament sous forme inchangée a été observée, avec une demi-vie terminale d'environ 15 heures. La clairance du médicament inchangé était de 21 mL/min. Les concentrations plasmatiques maximales des métabolites alkylants de l'ifosfamide avaient lieu 3 heures après l'administration. Environ la moitié de la dose se retrouvait dans l'urine sous forme inchangée tandis que de 20 à 36 % était excrétée dans l'urine sous forme de métabolites. À des doses de 5 g/m<sup>2</sup> et plus, il semble que le processus responsable du métabolisme de l'ifosfamide soit saturé. Deux dérivés monodéchloroéthylés ainsi que du carboxyifosfamide ont été identifiés dans l'urine comme étant les principaux métabolites.

Un modèle pharmacocinétique multicompartimental a été utilisé pour décrire l'élimination du médicament, et il a été calculé que le volume apparent de distribution dans les compartiments tissulaires central et périphérique était d'environ 32 et 15 litres, respectivement. Il a été observé que le volume de distribution des métabolites de l'ifosfamide s'approchait du volume plasmatique, ce qui pourrait s'expliquer par une très forte liaison aux protéines plasmatiques. Bien que l'on ait retrouvé de l'ifosfamide dans le liquide céphalorachidien, sa concentration était bien inférieure à celle du plasma et des quantités négligeables de métabolites de l'ifosfamide ont été trouvées dans le liquide céphalorachidien.

Il y avait des différences dans la pharmacocinétique de l'ifosfamide lorsque le médicament était administré en dose unique (3,8 à 5 g/m<sup>2</sup>) ou en plus petites doses quotidiennes multiples (1,6 à 2,4 g/m<sup>2</sup>/jour). Dans ce dernier cas, avec des doses intraveineuses égales pendant trois jours consécutifs, on a observé une courbe de décroissance des taux plasmatiques mono-exponentielle, avec une demi-vie beaucoup plus courte que celle que l'on observe après l'administration d'une seule dose élevée. La demi-vie a diminué de 8,3 heures au jour 1 à 6,3 heures au jour 3 de l'étude des doses multiples. L'excrétion urinaire se faisait principalement sous forme de métabolites de l'ifosfamide plutôt que du médicament sous forme inchangée. Ces observations laissent envisager que l'ifosfamide déclenche son propre métabolisme microsomal hépatique. Les profils pharmacocinétiques d'un traitement par l'ifosfamide de trois jours et d'un autre de 21 jours étaient semblables.

Une étude menée auprès de patients âgés de 40 à 71 ans a montré que la demi-vie d'élimination semblait augmenter avec l'âge. Cette augmentation apparente de la demi-vie semblait être liée à des augmentations du volume de distribution de l'ifosfamide avec l'âge. Aucune variation significative de la clairance plasmatique totale ou de la clairance rénale ou autre que rénale n'a été signalée.

#### Données animales

L'ifosfamide marqué au carbone 14 administré par voie intraveineuse à des chiens a une demi-vie inférieure à 30 minutes, et en une heure, la concentration d'isotope sérique est inférieure à 10 % du taux maximal. La récupération urinaire totale est d'environ 84 %, dont une petite fraction seulement sous forme de médicament inchangé.

## **TOXICOLOGIE**

### Toxicité aiguë

#### **Toxicité aiguë de l'ifosfamide chez différentes espèces**

<b>Espèces</b>	<b>Voie d'administration</b>	<b>DL<sub>50</sub> (mg/kg)</b>
Souris	Intrapéritonéale	520
Souris	Intraveineuse	741
Rat	Intraveineuse	160
Rat	Intrapéritonéale	150 R 190
Lapin	Intraveineuse	200
Chien	Intraveineuse	20 R 40

Les anomalies observées pour les souris dans la gamme létale étaient l'ataxie, la respiration laborieuse, l'hypoactivité et l'exophtalmie. Chez les rats, les effets morphologiques suivants ont été relevés : nécrose des centres germinaux des ganglions lymphatiques cervicaux et mésentériques et de la rate, atrophie de la rate, irritation de la vessie urinaire, congestion, hémorragie, dépression médullaire et nécrose focale dans le cortex du thymus. Une étude réalisée sur les toxicités intraveineuses aiguës de l'ifosfamide a montré des réactions indésirables d'hypoactivité et de vomissements.

## Toxicité subaiguë

Les études de toxicité subaiguë réalisées auprès de 10 souris mâles et 10 femelles (5 doses quotidiennes par voie intrapéritonéale, période d'observation de 36 jours) ont donné une valeur DL<sub>50</sub> de 145 mg/kg (décès retardés). Les lésions étaient souvent observées dans le foie et, à l'occasion, dans la rate et la vessie urinaire dans les deux groupes de doses les plus élevées (238 et 173 mg/kg). Les anomalies hépatiques comprenaient la nécrose du parenchyme hépatique, l'hépatite inflammatoire, la métamorphose grasse focale et la minéralisation.

Des études menées auprès de 10 rats mâles et de 10 femelles (4 semaines, administration orale) n'ont montré aucune mortalité, aucune pathologie macroscopique et uniquement de légères infiltrations grasses du foie dans le groupe recevant la dose élevée (10 mg/kg).

La dose intraveineuse non toxique la plus élevée d'ifosfamide chez des paires de chiots beagle mâle et femelle (5 doses quotidiennes consécutives) était de 4,12 mg/kg. Les signes cliniques de toxicité étaient la tachycardie, l'anorexie et la déshydratation. Une valeur de 2,06 mg/kg pour la dose intraveineuse non toxique la plus élevée a été obtenue chez des chiens beagle ayant reçu une série de 5 doses quotidiennes consécutives d'ifosfamide suivies de 9 jours de repos puis d'une autre série de 5 doses quotidiennes consécutives d'ifosfamide. Les signes cliniques de toxicité étaient la tachycardie, l'anorexie et la déshydratation.

La dose non toxique la plus élevée d'ifosfamide administrée par injection intraveineuse pendant 14 jours consécutifs à des singes rhésus était d'environ 1,03 mg/kg. Des signes histopathologiques de lésion rénale ont été observés uniquement chez le singe décédé. Il s'est produit une leucopénie nette uniquement chez la femelle ayant reçu la dose élevée.

## Toxicité chronique

Des études de toxicité chronique ayant porté sur 15 rats mâles et 15 femelles ayant reçu des doses par voie intrapéritonéale (25, 50 ou 100 mg/kg une fois toutes les 3 semaines pendant 6 mois) ont montré des effets myélosuppresseurs sur les testicules, une cystite, une entérite ou une congestion pulmonaire. On pense que ces deux dernières pathologies pourraient être liées aux propriétés immunosuppresseurs de l'ifosfamide et à l'infection. Les signes cliniques de toxicité étaient le pelage rêche, l'ataxie et les pertes pondérales substantielles avant le décès. Les variations microscopiques liées au traitement comprenaient la cystite, l'atrophie lymphoïde dans les ganglions lymphatiques et la rate, l'involution du thymus, la diminution de la cellularité médullaire et la diminution de la spermatogenèse. Les principales causes ayant contribué au décès pendant l'étude étaient la cystite, l'entérite et la pneumonie.

Par rapport aux études de toxicité chronique menées chez les rats, les études menées chez 3 chiens beagle mâles et 3 femelles (administration orale pendant 6 jours/semaine x 26 semaines) ont démontré que le groupe recevant la dose élevée tolérait bien le médicament. Une chienne du groupe de dose élevée est décédée d'une « maladie de Carré-pneumonie ». On a observé une atrophie testiculaire chez les chiens mâles, et la plupart des chiens traités affichaient des signes de néphropathie, principalement une infiltration grasse du cortex médullaire.

Un groupe de 3 chiens beagle mâles et de 3 femelles traités par l'ifosfamide par voie intraveineuse (5, 10, 20 mg/kg une fois toutes les 3 semaines pendant 6 mois) affichait des changements hématologiques, une pathologie pulmonaire, une cystite et une pathologie rénale. Les altérations les plus systématiques observées sur le plan clinique et à la nécropsie avaient trait aux poumons. Plusieurs chiens traités ont présenté des râles, et la nécropsie a révélé des zones

noires ou consolidées dans les poumons des chiens de tous les groupes. Les lobes pulmonaires d'un des mâles du groupe recevant la dose élevée qui est décédé étaient sombres, fermes et congestionnés.

### Toxicologie reproductive

On a observé une toxicité fœtale avec l'ifosfamide chez les rats (doses de 10 et de 20 mg/kg par voie intrapéritonéale au jour 11 de la gestation). L'ifosfamide (dose unique de 45 mg/kg par voie sous-cutanée) a diminué la vitesse de croissance corporelle et le développement chez les souris âgées d'un jour traitées par le médicament.

On a observé une embryotoxicité et des effets tératogènes chez les lapins traités par l'ifosfamide (7,5, 15 ou 30 mg/kg par voie intraveineuse aux jours 6 à 18 après la reproduction).

Des effets embryolétals et une toxicité maternelle étaient évidents chez les rates gravides lors de l'administration d'ifosfamide à raison de 9 mg/kg par voie intrapéritonéale. Aucun effet tératogène n'a été observé chez les fœtus de mères ayant reçu 1,0 ou 3,0 mg/kg d'ifosfamide.

### Études spéciales

Des injections d'ifosfamide dans les veines de la queue de rats, l'oreille de lapins et la patte avant de chiens ont été bien tolérées.

### Carcinogénicité

Les études de carcinogénicité sur l'ifosfamide portant sur 35 souris mâles et 35 femelles (10 à 20 mg/kg par dose intrapéritonéale 3 fois par semaine x 52 semaines) ont montré une augmentation significative et liée à la dose de l'incidence de lymphomes malins chez les femelles.

Des études semblables effectuées auprès de 35 rats mâles et 35 rates (6 ou 12 mg/kg par dose intrapéritonéale 3 fois par semaine x 52 semaines) ont montré que le médicament était carcinogène. Il y avait une plus forte incidence de lymphomes malins et de leucémies granulocytaires chez les mâles. Ces différences n'étaient pas statistiquement significatives. À l'inverse, chez les femelles, il y avait une plus grande incidence de léiomyosarcomes et d'adénofibromes mammaires. Ces différences étaient statistiquement significatives.

## RÉFÉRENCES

1. Brock N., Stekar J., Pohl J., Niemeyer U and Scheffler G., Acrolein the Causative Factor of Urotoxic Side-effects of Cyclophosphamide, Ifosfamide, Trofosfamide and Sufosfamide. *Drug Res.* 1979; 29: 659-661
2. Cox PJ. Cyclophosphamide Cystitis & Identification of Acrolein as the Causative Agent. *Biochem. Pharmacol.* 1979; 28: 2045-9.
3. Hoefler-Jankar H., Scheef W., Gunther U. et Heels W. Erfahrungen Mit Der Fraktionierten Ifosfamid-stro Therapie Bei Generalisierten Malignen Tumoren. *Med. Welt* 1975; 26: 972-9.
4. Brock N., Pohl J. and Stekar J. Studies on the Urotoxicity of Oxazaphosphorine Cytostatics and its Prevention-I. Experimental Studies on the Urotoxicity of Alkylating Compounds. *Eur J Cancer* 1981; 17: 595-607.
5. Connors TA. Protection Against the Toxicity of Alkylating Agents by Thiols: The Mechanism of Protection and its Relevance to Cancer Chemotherapy. A Review. *Eur J Cancer* 1966; 2: 293-305.
6. Brock N., Pohl J. and Stekar J. Studies on the Urotoxicity of Oxazaphosphorine Cytostatics and its Prevention. Comparative Study on the Uroprotective Efficacy of Thiols and Other Sulfur Compounds. *Eur J Cancer* 1981; 17: 1155-1163.
7. Brade WP., Herdrich K. and Varini M. Ifosfamide & Pharmacology, Safety and Therapeutic Potential. *Cancer Treatment Reviews* 1985; 12: 1-47.
8. Buxton EJ., Meanwell CA., Hilton C., Mould JJ., et al. Combination Bleomycin, Ifosfamide and Cisplatin Chemotherapy in Cervical Cancer. *Journal of National Cancer Institute* 1989; 81: 5: 359-361.
9. Coleman RE., Harper PG., Gallagher C., Osborne, R., et al. A Phase II Study of Ifosfamide in Advanced and Relapsed Carcinoma of the Cervix. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 1986; 18: 280-283.
10. Buxton EJ., Blackledge G., Mould JJ., Monaghan J., et al. The Role of Ifosfamide in Cervical Cancer. *Seminars in Oncology* 1989; 16: 1: 3: 60-67.
11. Sutton GP, Blessing JA., Photopulos G., Berman L., Homesley HD. Phase II Experience with Ifosfamide/Mesna in Gynecologic Malignancies: Preliminary Report of Gynecologic Oncology Group Studies. *Seminars in Oncology* 1989; 16: 1: 3: 68-72.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR  
LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT**

**IFEX<sup>Pr</sup>**  
**(ifosfamide 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 d'IFEX, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet d'IFEX. Pour toute question au sujet de ce produit, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

**AU SUJET DE CE MÉDICAMENT**

**Les raisons d'utiliser ce médicament :**

IFEX (ifosfamide) sert à traiter :

- cancers des tissus mous
- cancer du pancréas chez les patients ayant déjà reçu des traitements anticancéreux
- cancer du col de l'utérus au stade avancé ou récidivant, seul ou en association avec le cisplatine ou la bléomycine

**Les effets de ce médicament :**

L'ifosfamide interfère avec la croissance des cellules cancéreuses et ralentit leur croissance et leur propagation dans le corps. L'ifosfamide peut aussi influencer la croissance des cellules normales du corps, ce qui peut entraîner des effets secondaires indésirables.

**Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :**

IFEX ne doit pas être utilisé si vous avez :

- une maladie des voies urinaires (obstructions du débit urinaire [difficulté à uriner], inflammation de la vessie)
- une suppression grave de la fonction de la moelle épinière
- des troubles rénaux graves
- des troubles hépatiques graves
- une infection active/un système immunitaire déprimé
- un durcissement des parois des artères dans le cerveau
- une allergie à l'ifosfamide

**L'ingrédient médicamenteux est :**

Ifosfamide

**Les ingrédients non médicamenteux importants sont :**

IFEX ne contient aucun ingrédient non médicamenteux.

**Les formes posologiques sont :**

IFEX est offert sous forme de poudre stérile en fioles de 1 g et de 3 g. Il est reconstitué puis dilué pour la perfusion intraveineuse.

**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

**Importantes mises en garde et précautions**  
**IFEX doit être utilisé sous la supervision d'un**  
**médecin ayant l'expérience des médicaments**  
**utilisés dans le traitement du cancer.**

**Les effets secondaires graves d'IFEX**  
**comprennent :**

- **Effets secondaires urototoxiques (sur les reins et la vessie urinaire), en particulier la cystite hémorragique (inflammation et saignement dans la vessie). IFEX doit toujours être utilisé avec un médicament appelé mesna qui aide à prévenir la cystite hémorragique.**
- **Diminution grave de la production de cellules sanguines (myélosuppression)**
- **Neurotoxicité, comme une confusion et un coma**
- **Les toxicités touchant le système nerveux central peuvent être graves et entraîner une encéphalopathie (fonction anormale du cerveau) et la mort**
- **Rarement, des maladies pulmonaires graves, comme la pneumonite interstitielle et la fibrose pulmonaire**

**Certains médicaments peuvent influencer la**  
**concentration sanguine d'IFEX et pourraient**  
**augmenter le risque de présenter des effets**  
**secondaires graves.**

AVANT de prendre IFEX, vous devez consulter votre médecin ou votre pharmacien si vous êtes dans une des situations suivantes :

- Vous avez reçu une radiothérapie par le passé ou tout traitement anticancéreux qui détruit ou endommage les cellules corporelles (cytotoxicité);
- Votre cancer s'est propagé au cerveau;
- Vous avez un faible nombre de globules blancs ou votre cancer s'est propagé à la moelle osseuse;
- Vous avez des troubles hépatiques;
- Vous avez des troubles rénaux;
- Vous avez des troubles cardiaques;
- Vous avez des troubles pulmonaires;
- Vous avez des infections ou une infection de la vessie (cystite);
- Vous avez un trouble du système nerveux;
- Vous devez subir une chirurgie ou en avez subi une dans les 2 dernières semaines. IFEX pourrait empêcher la guérison normale des plaies;
- Vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir;
- Vous allaitez.

IFEX peut provoquer d'autres types de cancer. IFEX peut être nocif pour un bébé à naître. Les femmes doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par IFEX. Les hommes ne doivent pas engendrer d'enfant pendant leur traitement par IFEX et jusqu'à 6 mois après la dernière dose d'IFEX.

Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez IFEX, le médicament peut passer dans le lait maternel et, par conséquent, au bébé.

### INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Avant de prendre IFEX et pendant le traitement, vous devez toujours dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, y compris ceux qui sont en vente libre.

Les médicaments ou interventions suivants peuvent interagir avec IFEX :

- Alcool;
- Antibiotiques (aminoglycosides);
- Anticoagulant tel que la warfarine;
- Antidépresseurs, y compris le millepertuis;
- Antihistaminiques;
- Antiépileptiques (phénytoïne, carbamazépine);
- Antifongiques (kétoconazole, fluconazole);
- Antiviraux;
- Antihypertenseurs (inhibiteurs de l'ECA);
- Médicaments servant à traiter les troubles cardiaques (amiodarone);
- Corticostéroïdes;
- Médicaments servant à prévenir les vomissements (aprépitant);
- Médicaments servant à stimuler la moelle osseuse;
- Anticancéreux (docetaxel, cisplatine);
- Sédatifs;
- Natalizumab (ou Tysabri pour la sclérose en plaques);
- Vaccins, en particulier les vaccins vivants;
- Antécédents de radiothérapie dans la région cardiaque ou de la vessie urinaire.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

#### **Dose habituelle :**

Votre médecin déterminera quelle dose d'IFEX est adaptée à votre cas et à quelle fréquence vous devrez recevoir le médicament.

Dose habituelle : entre 2 000 et 2 400 mg/m<sup>2</sup> de surface corporelle par jour, administrée sous forme de perfusion intraveineuse (dans une veine) sur une période d'au moins 30 minutes, pendant 5 jours consécutifs. Ce traitement de 5 jours est appelé un cycle de traitement.

L'administration de perfusions de dose unique élevée est faisable, jusqu'à 5 000 à 8 000 mg/m<sup>2</sup> par 24 heures, avec la protection d'une perfusion continue de mesna pour réduire le risque d'urotoxicité.

Le cycle de traitement doit être répété toutes les 3 à 4 semaines.

IFEX doit toujours être administré avec le mesna pour prévenir les troubles de la vessie. Il est aussi important de boire une quantité supplémentaire de liquides pour aider à prévenir les troubles des reins et de la vessie.

#### **Surdose :**

Si vous pensez avoir reçu une dose trop élevée d'IFEX, vous devez communiquer avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison local immédiatement, même si vous n'avez pas de symptômes.

#### **Dose oubliée :**

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

### PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS

**L'ifosfamide peut parfois provoquer des effets indésirables, comme des troubles sanguins, la perte 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 ET PROCÉDURES À SUIVRE**

Symptôme/effet		Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Arrêtez la prise du médicament et communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien
		Uniquement dans un cas grave	Dans tous les cas	
<b>Très fréquent</b>	Anémie		√	
	Troubles rénaux		√	
	Présence de sang dans l'urine		√	
	Troubles du système nerveux central*		√	
	Perte des cheveux	√		
	Faible nombre de plaquettes		√	
	Faible nombre de globules blancs		√	
	Nausées/vomissements		√	
	Troubles urinaires		√	
<b>Fréquent</b>	Fièvre ou fièvre accompagnée d'un faible nombre de globules blancs		√	
	Infection		√	
	Troubles hépatiques		√	
	Perte d'appétit		√	
	Inflammation veineuse		√	

<b>Peu fréquent</b>	Diarrhée		√	
	Fatigue	√		
	Troubles cardiaques		√	
	Tension artérielle faible		√	
	Malaise	√		
	Inflammation de la bouche		√	
	Éruption cutanée papuleuse		√	
	Neuropathie périphérique*		√	
	Inflammation cutanée		√	

\* Par exemple, comportement anormal, comportement agressif, agitation, anxiété, trouble cognitif, coma, confusion, convulsions, dépression, désorientation, étourdissements, hallucinations, maux de tête, idéation, perte de l'équilibre, perte de compréhension, trouble de la mémoire, variation de l'humeur, spasmes musculaires, agitation, somnolence, tremblements, faiblesse.  
 \*\* Par exemple, un engourdissement des mains et des pieds.

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

**COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT**

Conserver à température ambiante contrôlée (20 °C à 25 °C). Protéger des températures supérieures à 30 °C.

**SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES**

**Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit de santé à Santé Canada en :**

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-eng.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais au 1 866 234-2345

***REMARQUE :** Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**POUR DE PLUS AMPLES 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 :

DES QUESTIONS OU PROBLÈMES  
Corporation Baxter  
Mississauga (Ontario) CANADA L5N 0C2  
1 888 719-9955

Ce dépliant a été préparé par Corporation Baxter.

Dernière révision : 27 juin 2018