

ENDOXAN®

Cyclophosphamide

INDICATIONS AMM

Le *cyclophosphamide* est un agent alkylant bifonctionnel, antinéoplasique et immunomodulateur, appartenant à la famille des moutardes azotées, qui agit en empêchant la séparation et la réplication de l'ADN.

Il est indiqué dans le traitement :

- Traitement adjuvant et en situation métastatique des adénocarcinomes mammaires.
- Traitement des cancers ovariens, des cancers bronchiques notamment à petites cellules, des séminomes et carcinomes embryonnaires testiculaires, des cancers de la vessie, des sarcomes, des neuroblastomes, des lymphomes malins hodgkiniens et non hodgkiniens, des myélomes multiples, des leucémies aiguës notamment lymphoïdes.
- A faible dose, traitement des polyarthrites rhumatoïdes, granulomatose de Wegener, de certaines formes sévères de lupus érythémateux aigus disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Ce médicament peut être prescrit par un médecin hospitalier ou de ville (LISTE I). Il est disponible dans les pharmacies de ville sur ordonnance et remboursé par la SS à 100%.

PRESENTATION ET CARACTERISTIQUES

Une seule présentation est disponible, sous plaquettes thermoformées :

- boîte de 50 comprimés blancs enrobés dosés à 50 mg.

Conserver ce médicament dans un endroit frais et sec, à une température inférieure à 25°C, hors de la portée des enfants.

POSOLOGIE

La posologie est strictement personnelle. L'administration se fait **en une prise par jour le matin à jeun**. La posologie chez l'adulte et l'enfant est de :

- par cycles courts de 1 à 14 jours répétés toutes les 2 à 4 semaines (100 à 200 mg/m²/jour ou 2,5 à 5 mg/kg/jour habituellement).
- ou en traitement prolongé, sans interruption (40 à 100 mg/m²/jour).

Adaptation posologique nécessaire en cas d'insuffisance hépatique ou rénale.

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Contre-indiquées :

- Vaccin contre la fièvre jaune : risque de maladie vaccinale généralisée mortelle.

Déconseillées :

- Vaccins vivants atténués : risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle.
- Vaccins inactivés : il est préférable d'attendre un délai de 3 mois après la chimiothérapie (risque de diminution de l'activité du vaccin sans augmentation des effets indésirables).
- Phénytoïne : risque de survenue de convulsions ou risque d'augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cytotoxique due à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

A prendre en compte :

- Ciclosporine et Tacrolimus : immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES

Une aménorrhée ou une azoospermie peuvent survenir et sont parfois définitives..

L'alopecie est inconstante, transitoire et réversible (possibilité d'associer un casque réfrigérant).

Des modifications de la pigmentation des mains, des ongles et de la plante des pieds ont été signalées. De rares cas de Syndromes de Stevens Johnson ont été décrits : arrêter immédiatement le traitement en cas d'éruption bulleuse.

Effets indésirables	Prévention	Conduite à tenir
Nausées et vomissements	Boire entre les repas. Eviter les aliments frais, gras ou épicés. Manger lentement. Faire plusieurs petits repas légers.	Traitement anti-émétique standard à maintenir 24 heures après la prise.
Stomatite	Eviter les aliments épicés, chauds et acides. Maintenir une bonne hygiène buccale.	Bains de bouche éventuels.
Leucopénie Thrombopénie	Surveillance de l'hémogramme avant et après chaque administration.	En cas de leucopénies sévères, surveillance plus rapprochée de l'hémogramme (tous les 2 jours). Voir avec l'oncologue pour une diminution des posologies et des mesures prophylactiques (antibiotiques et/ou d'antifongiques, facteurs de croissance granulocytaires).
Cystite hémorragique, rétention hydrique.	Hydratation importante et alcalinisation urinaire (boissons type Vichy-St Yorre). Rechercher une éventuelle hématurie. Prévention possible par de l'Uromitexan® pour les fortes doses.	Les symptômes débutent habituellement entre J5 et J20 et peuvent persister une dizaine de jours. Une hyperhydratation et une diurèse forcée avec sondage vésical sont conseillées. Voir avec l'oncologue pour un arrêt du traitement jusqu'à la normalisation des signes cliniques et biologiques.
Réactions allergiques (cutanées ou choc anaphylactique)	Les réactions allergiques peuvent être prévenues par des antihistaminiques ou des corticoïdes.	Arrêter l'Endoxan®. Traitement par antihistaminiques ou corticoïdes. Voir avec l'oncologue pour la suite du traitement (diminution des posologies ou arrêt).
Toxicité pulmonaire (rare)	Le patient doit avertir le médecin en cas de dyspnée d'effort, de toux ou d'hyperthermie. Survenue plus fréquente en cas de radiothérapie, oxygénothérapie et chimiothérapies multiples.	Des radios pulmonaires sont nécessaires. Utilisation éventuelle d'antibiotiques et de corticoïdes. Risque de pneumopathie interstitielle ou de fibrose pulmonaire.

RECOMMANDATIONS A DONNER AUX PATIENTS

- L'ENDOXAN® se prend généralement en une prise par jour. Il doit être administré **le matin à jeun** avec un grand verre d'eau. Ne pas broyer les comprimés.
- Se laver soigneusement les mains avant et après chaque manipulation des comprimés.
- Ne pas jeter les emballages ni les comprimés à la poubelle. Les rapporter au pharmacien.
- Pendant le traitement, il est important de boire davantage pour maintenir le bon fonctionnement du rein, des boissons alcalines (Vichy St Yorre) sont recommandées.
- Une contraception efficace doit être maintenu au cours du traitement et un test de grossesse doit être effectué avant le traitement chez la femme en âge de procréer.
- Ne jamais arrêter le traitement ou modifier le rythme d'administration sans avis du médecin prescripteur.
- **En cas d'oubli d'une prise, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire ni doubler la prise suivante.** Prendre la dose habituellement prescrite le jour suivant et noter cet oubli dans le carnet de suivi.
- Conseiller aux hommes d'uriner en position assise.
- En cas de contamination des vêtements ou des draps (vomissures...), les laver immédiatement et séparément, en machine, à température élevée (60-90°C).

Contactez rapidement le médecin en cas de :

- difficulté à respirer ou de modification du rythme respiratoire (risque de pneumopathie interstitielle et de fibrose pulmonaire);
- anurie ou hématurie, douleur vésicale;
- fièvre/signes infectieux pour réaliser une NFS en urgence.
- apparition de bulles sur la peau

Pour une information complète, se reporter au RCP.