

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ENDOXAN 50 mg, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cyclophosphamide.....	53,500
mg	
(Quantité correspondante en cyclophosphamide anhydre.....	50,000
mg)	

Pour un comprimé enrobé.

Excipients :

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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 aigu disséminés, de néphropathies auto-immunes cortico-résistantes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Le cyclophosphamide doit être administré uniquement sous le contrôle d'un médecin qualifié dans l'utilisation des chimiothérapies anticancéreuses.

Le cyclophosphamide par voie orale est essentiellement indiqué dans les affections auto-immunes. Toutefois, les comprimés figurent dans certains protocoles de chimiothérapie antinéoplasique.

La posologie du cyclophosphamide, la durée du traitement et/ou des intervalles thérapeutiques sont fonction de l'indication thérapeutique (traitement antitumoral ou immunodépresseur, type et localisation de la tumeur, traitement initial ou d'entretien) et de la place du médicament dans le traitement entrepris (utilisé seul ou en association avec d'autres médicaments cytostatiques).

Elle est individuelle et doit tenir compte de l'état clinique et hématologique du patient (voir rubrique 4.4).

La posologie habituelle, pour l'adulte et l'enfant, est de 100 à 200 mg/m²/jour (soit 2,5 à 5 mg/kg/jour) par cycles courts de 1 à 14 jours. L'administration est répétée toutes les 2 à 4 semaines. Des posologies plus faibles de 40 à 100 mg/m²/jour (soit 1 à 2,5 mg/kg/jour) peuvent être utilisées, sans interruption, en traitements prolongés.

Mode d'administration

Les comprimés doivent être administrés le matin à jeun en associant une absorption suffisante de boisson au moment de la prise et immédiatement après, afin de réaliser une diurèse forcée et prévenir ainsi le risque de toxicité des voies urinaires. Ne pas casser ou écraser les comprimés pour éviter tout contact direct avec le principe actif et l'exposition d'un tiers.

En association avec d'autres cytostatiques de toxicité similaire, il peut être nécessaire de réduire la posologie ou de prolonger l'intervalle entre deux cycles.

L'utilisation d'agents stimulant l'hématopoïèse (facteurs de croissance granulocytaire et facteurs de croissance de l'érythropoïèse) doit être envisagée pour réduire le risque de complications liées à la myélosuppression et/ou faciliter l'administration de la posologie voulue.

Dans la mesure où le cyclophosphamide est activé par métabolisme hépatique, celui-ci est administré de préférence par voie orale ou intraveineuse.

4.3. Contre-indications

Ce médicament est contre-indiqué dans les cas suivants :

- en association avec le vaccin contre la fièvre jaune ;
- insuffisance médullaire sévère ;
- infection urinaire aiguë, cystite hémorragique préexistante ;
- obstruction des voies urinaires ;
- hypersensibilité connue au cyclophosphamide ou à l'un de ses métabolites ou à l'un des excipients ;
- femme en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace (voir rubriques 4.4 et 4.6) ;
- grossesse ;
- allaitement.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les facteurs de risque de toxicités liés au cyclophosphamide et leurs séquelles décrits dans la présente rubrique et dans d'autres rubriques peuvent constituer des contre-indications lorsque le cyclophosphamide n'est pas utilisé pour traiter une maladie menaçant le pronostic vital. Dans ce contexte, une évaluation individuelle des risques et des bénéfices attendus est nécessaire.

Myélosuppression, immunosuppression, infections

La chimiothérapie contenant du cyclophosphamide peut induire une myélosuppression et une diminution significative des réponses immunitaires.

La myélosuppression induite par le cyclophosphamide peut conduire à une leucopénie, une neutropénie, une thrombocytopénie (associée à un risque accru d'événements hémorragiques) et une anémie.

Une immunosuppression sévère a été à l'origine de graves infections, parfois même d'évolution fatale. Un sepsis et un choc septique ont également été rapportés. Les infections observées sous cyclophosphamide incluent des pneumonies et d'autres infections bactériennes, fongiques, virales, protozoaires et parasitaires.

Des infections latentes peuvent être réactivées. La réactivation de différentes infections bactériennes, fongiques, virales, protozoaires et parasitaires a été rapportée.

Les infections doivent être traitées de façon appropriée.

Une prophylaxie antimicrobienne peut être indiquée dans certains cas de neutropénie, à la discrétion du médecin.

En cas de neutropénie fébrile, l'administration d'antibiotiques et/ou d'antimycotiques doit être mise en œuvre.

Le cyclophosphamide doit être utilisé avec prudence, voire ne pas être utilisé du tout, chez les patients présentant une insuffisance médullaire sévère et ceux présentant une immunosuppression sévère (voir rubrique 4.3).

Sauf cas de nécessité absolue, le cyclophosphamide ne doit pas être administré à des patients ayant une numération leucocytaire inférieure à 2500 cellules/microlitre (cellules/mm³) et/ou une numération plaquettaire inférieure à 50 000 cellules/microlitre (cellules/mm³).

Le traitement à base de cyclophosphamide n'est pas indiqué ou doit être interrompu ou nécessite une réduction de la posologie chez les patients présentant ou développant une infection grave.

En principe, la diminution du nombre de cellules sanguines périphériques et de thrombocytes et le délai nécessaire pour retourner à un niveau normal peuvent être amplifiés en cas d'augmentation des doses de cyclophosphamide.

Le nadir des leucocytes et plaquettes apparaît habituellement pendant les première et deuxième semaines de chaque cycle ou cure de traitement. La moelle osseuse récupère relativement vite et en règle générale, les taux de cellules sanguines périphériques se normalisent approximativement dans un délai de 20 jours.

Un risque de myélosuppression accrue peut s'observer en cas de traitement antérieur par une chimiothérapie ou une radiothérapie ou en cas d'une insuffisance rénale associée. Dans ce cas, une numération globulaire et plaquettaire est recommandée.

Une surveillance régulière de l'hémogramme est nécessaire pendant toute la durée du traitement (avant chaque cycle) : l'hémogramme doit être contrôlé régulièrement tous les 5 à 7 jours, puis tous les 2 jours si les leucocytes chutent en dessous de 3000/mm³. Des contrôles quotidiens peuvent être nécessaires selon les cas. Chez les patients recevant un traitement au long cours, ce contrôle peut être espacé toutes les 2 semaines.

Une numération plaquettaire et une mesure du taux d'hémoglobine doivent être effectuées avant chaque administration et à intervalles appropriés après l'administration du traitement.

Toxicité rénale et urinaire

L'utilisation à court ou à long terme du cyclophosphamide peut entraîner une urotoxicité. Des cas de cystite hémorragique ont été rapportés après l'administration de doses uniques de cyclophosphamide.

Une cystite hémorragique, une pyélite, une urétérite et une hématurie ont été rapportées sous cyclophosphamide. Une ulcération/nécrose vésicale, une fibrose/contracture et un cancer secondaire peuvent se développer.

Une urotoxicité peut imposer l'interruption du traitement.

Une cystectomie peut être nécessaire en raison d'une fibrose, d'une hémorragie ou d'une tumeur maligne secondaire.

Des cas d'urotoxicité d'évolution fatale ont été rapportés.

La radiothérapie et le traitement par Busulfan, antérieurs ou concomitants, peuvent augmenter le risque de cystite hémorragique induite par le cyclophosphamide.

La cystite initiale est en général abactérienne, mais une colonisation bactérienne secondaire peut apparaître par la suite.

Avant de commencer le traitement, il faut corriger ou supprimer toutes obstructions des voies urinaires, les cystites, ainsi que les infections et les troubles électrolytiques. Voir rubrique 4.3.

La présence de globules rouges dans les urines doit être recherchée régulièrement ainsi que tous autres signes de toxicité urinaire ou rénale.

Le cyclophosphamide doit être utilisé avec prudence, voire ne pas être utilisé, chez les patients présentant une infection urinaire active.

Il est recommandé d'assurer une hydratation abondante pouvant être associée à une prise d'Uromitexan (Mesna) pour obtenir une diurèse forcée et entraîner une réduction marquée de la fréquence et la gravité de la toxicité vésicale (voir rubrique 4.2). Il convient également de s'assurer que la diurèse du patient est bonne et de rechercher une éventuelle hématurie microscopique.

L'hématurie disparaît habituellement en quelques jours après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide, mais il arrive qu'elle persiste.

En cas d'apparition d'une cystite hémorragique avec hématuries microscopiques ou macroscopiques, il convient d'interrompre Endoxan jusqu'à normalisation des signes cliniques et biologiques.

Le cyclophosphamide a également été associé à une néphrotoxicité, notamment à une nécrose tubulaire rénale.

Des cas d'hyponatrémie accompagnée d'une augmentation du volume d'eau totale, d'une intoxication aiguë par l'eau et de pseudo-sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) ont été décrits. Des issues fatales ont été rapportées.

Cardiotoxicité et utilisation chez les patients atteints de pathologies cardiaques

Des cas de myocardite et de myopéricardite, parfois associées à un épanchement péricardique important et à une tamponnade cardiaque, ont été signalés sous cyclophosphamide. Ils ont entraîné une insuffisance cardiaque congestive grave et parfois fatale.

L'examen histopathologique a essentiellement mis en évidence une myocardite hémorragique. Des cas d'hémopéricarde secondaire à la myocardite hémorragique ou à la nécrose myocardique ont été signalés.

Une toxicité cardiaque aiguë a été rapportée avec une dose unique de cyclophosphamide inférieure à 20 mg/kg.

Des arythmies supraventriculaires (notamment fibrillation auriculaire et flutter) et des arythmies ventriculaires (notamment prolongation importante de l'intervalle QT associée à une tachyarythmie ventriculaire) ont été rapportées, chez des patients présentant ou non d'autres signes de cardiotoxicité, après une exposition à des traitements incluant du cyclophosphamide.

Le risque de cardiotoxicité du cyclophosphamide peut, par exemple, être augmenté après des doses élevées de cyclophosphamide, chez les patients ayant un âge avancé et chez les patients traités précédemment par radiothérapie dans la région cardiaque et/ou traités précédemment ou de manière concomitante par d'autres agents cardiotoxiques. Voir rubrique 4.5.

Une prudence particulière s'impose chez les patients présentant des facteurs de risque de cardiotoxicité et chez les patients ayant des antécédents cardiaques.

Toxicité pulmonaire

Des cas de pneumopathies interstitielles voire de fibroses pulmonaires peuvent se rencontrer pendant et après le traitement par cyclophosphamide. Le risque de fibrose pulmonaire est potentialisé par une radiothérapie antérieure ou associée. Des cas de maladie veino-occlusive pulmonaire et d'autres formes de toxicité pulmonaire ont également été rapportés.

Une toxicité pulmonaire entraînant une insuffisance respiratoire a également été décrite.

Bien que la toxicité pulmonaire associée au cyclophosphamide soit peu fréquente, elle est de mauvais pronostic chez les patients affectés.

La survenue tardive d'une pneumopathie (plus de 6 mois après l'instauration du cyclophosphamide) semble associée à une mortalité particulièrement élevée. La pneumopathie peut se développer des années après le traitement par cyclophosphamide.

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

Tumeurs malignes secondaires

Comme pour tout traitement cytotoxique à doses cumulées élevées, le traitement par le cyclophosphamide peut être responsable de tumeurs secondaires comme séquelle tardive.

Le risque de développer une tumeur du tractus urinaire ou un syndrome myélodysplasique pouvant évoluer en leucémie aiguë, est augmenté. Les autres affections malignes rapportées après l'administration de cyclophosphamide ou de traitements comprenant du cyclophosphamide incluent le lymphome, le cancer de la thyroïde et les sarcomes.

Dans certains cas, la tumeur secondaire est apparue plusieurs années après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide. Des affections malignes ont également été rapportées après une exposition in utero.

La prévention de la cystite hémorragique peut réduire nettement le risque de cancer de la vessie.

Maladie veino-occlusive du foie

On a pu observer une maladie veino-occlusive du foie (MVO) chez des patients recevant du cyclophosphamide, notamment à forte dose et en association au Busulfan ou à une radiothérapie corporelle totale ou à d'autres traitements dans le cadre d'un conditionnement pour une transplantation allogénique de moelle osseuse (voir rubrique 4.5). La MVO est observée rarement chez les patients souffrant d'anémie arégénérative et traités en monothérapie par forte dose de cyclophosphamide.

Le syndrome se développe typiquement 1 à 2 semaines après la transplantation et se caractérise par une augmentation de poids subite, une hépatomégalie douloureuse, une ascite, et une hyperbilirubinémie, un ictère, voire une insuffisance hépatique.

Un développement progressif de la MVO du foie a toutefois également été rapporté chez des patients recevant au long cours un traitement immunosuppresseur par faibles doses de cyclophosphamide.

Un syndrome hépatorénal et une défaillance multiviscérale peuvent venir compliquer la MVO du foie. Des issues fatales de la MVO du foie associée au cyclophosphamide ont été rapportées.

Les facteurs prédisposant au développement de la MVO sont des troubles hépatiques fonctionnels préexistants, des antécédents de radiothérapie abdominale, un indice de performance faible, un médicament hépatotoxique associé à une chimiothérapie à forte dose, en particulier quand le Busulfan est utilisé comme alkylant dans le protocole de conditionnement.

Térogénicité / Génotoxicité

Le cyclophosphamide est térogène chez l'animal et des cas de malformations avec un profil malformatif assez homogène sont rapportés en clinique. Par conséquent le cyclophosphamide est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas

de contraception efficace (voir rubriques 4.3 et 4.6). Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace, et il importe de vérifier par un test de grossesse l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide et de les informer du risque pour le fœtus en cas d'exposition au cours de la grossesse (voir rubrique 4.6).

Le cyclophosphamide est génotoxique et mutagène pour les cellules somatiques comme pour les cellules germinales mâles et femelles. En conséquence les femmes ne doivent pas débiter de grossesse et les hommes ne doivent pas concevoir pendant le traitement par cyclophosphamide. Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent utiliser une contraception efficace. Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement. Les données chez l'animal indiquent que l'exposition des ovocytes pendant le développement folliculaire peut réduire le taux d'implantations et de grossesses viables et augmenter le risque de malformation fœtale. Cet effet doit être pris en compte lorsqu'une fertilisation ou une grossesse est envisagée après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide. La durée exacte du développement folliculaire humain n'est pas connue, mais peut être supérieure à 12 mois. Voir également rubrique 4.6.

Effets sur la fertilité

Le cyclophosphamide interfère avec l'ovogenèse et la spermatogenèse. Il peut être à l'origine d'une stérilité pour les deux sexes. L'apparition éventuelle d'une stérilité semble dépendre de la dose de cyclophosphamide, de la durée du traitement et de l'âge des patientes à l'initiation du traitement. La stérilité induite par le cyclophosphamide peut être irréversible chez certains patients. Les patients traités par cyclophosphamide doivent être informés de ces risques et de la possibilité de conservation des gamètes avant l'initiation du traitement.

Femmes

Les études montrent qu'un pourcentage important des patientes traitées par cyclophosphamide présente des troubles de la fonction ovarienne, notamment une oligoménorrhée ou une aménorrhée transitoire ou permanente associée à une réduction de la sécrétion d'oestrogènes et à une augmentation de la sécrétion de gonadotrophine (insuffisance ovarienne prématurée). Chez certaines patientes, ces troubles peuvent être irréversibles à l'arrêt du traitement. Cette irréversibilité augmente notamment avec la dose administrée et l'âge de la patiente. Par conséquent, les patientes traitées par cyclophosphamide ont un risque accru de ménopause prématurée et de stérilité, ce qui a également été observé chez des patientes ne présentant pas de troubles de la fonction ovarienne à l'arrêt du traitement. Chez les patientes traitées par cyclophosphamide pendant la période prépubertaire, le développement des caractères sexuels secondaires est en général normal et les règles régulières. Des patientes traitées par cyclophosphamide pendant la période prépubertaire ont été enceintes par la suite.

Hommes

Les études montrent qu'un pourcentage important de patients traités par cyclophosphamide présente une oligozoospermie ou une azoospermie, qui peuvent être associées à une augmentation de la sécrétion de la gonadotrophine mais à une sécrétion normale de testostérone. Chez certains patients, ces troubles peuvent être irréversibles à l'arrêt du traitement ; de plus la réversibilité peut n'intervenir que plusieurs années après l'arrêt du traitement. Par conséquent, les patients traités par cyclophosphamide ont un risque accru de stérilité, et la possibilité de conservation du sperme est à envisager avant l'initiation du traitement. Un certain degré d'atrophie testiculaire peut être observé. Chez les patients traités par cyclophosphamide pendant la période prépubertaire, les caractères sexuels secondaires peuvent se développer normalement mais une oligospermie ou une azoospermie peuvent apparaître.

Réactions anaphylactiques, sensibilité croisée avec d'autres agents alkylants

Des réactions anaphylactiques, notamment avec une issue fatale, ont été rapportées.

Une potentielle sensibilité croisée avec d'autres agents alkylants a été rapportée.

Altération du processus de cicatrisation

Le cyclophosphamide peut interférer avec la cicatrisation normale des plaies.

La prudence est recommandée dans les cas suivants :

- patients en mauvais état général, âgés ou présentant une diminution des défenses immunitaires ;
- patients diabétiques ;
- notion de radiothérapie antérieure ;
- insuffisance hépatique ou rénale préexistante.

Alopécie

Des cas d'alopécie ont été rapportés et peuvent survenir plus fréquemment avec des doses croissantes.

L'alopécie peut progresser jusqu'à la calvitie.

Les cheveux repoussent généralement après le traitement médicamenteux, voire pendant la poursuite du traitement, mais parfois avec une texture et/ou une couleur différentes.

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

Nausées et vomissements

Certains patients peuvent présenter des nausées associées ou non à des vomissements qui peuvent être prévenus par les antiémétiques.

La consommation d'alcool est susceptible d'augmenter les nausées et vomissements induits par le cyclophosphamide.

Stomatite

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

Les recommandations actuelles sur les mesures de prévention et d'amélioration de la stomatite doivent être prises en compte

Utilisation chez les patients insuffisants rénaux

Chez les patients insuffisants rénaux, en particulier ceux atteints d'une insuffisance rénale grave, la réduction de l'excrétion rénale peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique en cyclophosphamide et en ses métabolites, et donc une toxicité accrue. Il convient d'en tenir compte lors de la détermination de la posologie à administrer chez ces patients. Voir également rubrique 4.2.

Utilisation chez les patients insuffisants hépatiques

L'insuffisance hépatique grave peut être associée à une réduction de l'activation du cyclophosphamide, ce qui peut altérer l'efficacité du traitement par cyclophosphamide. Il convient d'en tenir compte lors du choix de la dose et de l'interprétation de la réponse à la dose retenue.

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de l'adulte ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Ce médicament contient du saccharose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase.

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

Lorsque la coadministration ou l'administration séquentielle d'autres substances ou traitements susceptibles d'augmenter la probabilité ou la sévérité des effets toxiques (par des interactions pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques) sont envisagées, une évaluation individuelle attentive du rapport bénéfice-risque attendu s'impose. Les patients recevant ces associations doivent être étroitement surveillés pour dépister tout signe de toxicité et pouvoir intervenir rapidement. La surveillance est nécessaire chez les patients recevant du cyclophosphamide et des agents réduisant son activation, afin de détecter l'apparition d'une réduction potentielle de l'efficacité thérapeutique et la nécessité d'un ajustement posologique.

Associations contre-indiquées

+ Vaccin contre la fièvre jaune

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle - et pendant les 6 mois suivant l'arrêt de la chimiothérapie.

Associations déconseillées

+ Vaccins vivants atténués (sauf fièvre jaune)

Risque de maladie vaccinale généralisée éventuellement mortelle. Ce risque est majoré chez les sujets déjà immunodéprimés par la maladie sous-jacente. Utiliser un vaccin inactivé lorsqu'il existe (poliomyélite).

+ Phénytoïne

Risque de survenue de convulsions par diminution de l'absorption digestive de la phénytoïne par le cyclophosphamide ou risque d'augmentation de la toxicité ou de la perte d'efficacité du cyclophosphamide due à l'augmentation du métabolisme hépatique par la phénytoïne.

+ Pentostatine

Majoration du risque de toxicité pulmonaire pouvant être fatale.

Associations à prendre en compte

Interactions affectant la pharmacocinétique du cyclophosphamide et de ses métabolites

+ La réduction de l'activation du cyclophosphamide peut diminuer l'efficacité du traitement. Les substances qui retardent l'activation du cyclophosphamide incluent les suivantes :

- Aprépitant
- Bupropion
- Busulfan : la réduction de la clairance du cyclophosphamide et la prolongation de sa demi-vie ont été rapportées chez les patients recevant du cyclophosphamide à haute dose moins de 24 heures après du busulfan à haute dose.
- Ciprofloxacine : administrée avant le traitement par cyclophosphamide (utilisé comme traitement de conditionnement avant une greffe de moelle osseuse), la ciprofloxacine a entraîné des rechutes de la maladie sous-jacente.

- Chloramphénicol
- Fluconazole
- Itraconazole
- Prasugrel
- Sulfamides
- Thiotepa : une inhibition importante de la bioactivation du cyclophosphamide par les chimiothérapies par thiotepa à haute dose a été rapportée lorsque le thiotepa a été administré une heure avant le cyclophosphamide.
- pamplemousse (fruit ou jus), rifampicine et millepertuis .La coadministration avec des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 peut diminuer l'efficacité ou augmenter la toxicité du cyclophosphamide

+ Les produits suivants peuvent entraîner une augmentation de la concentration des métabolites cytotoxiques :

- Allopurinol
- Hydrate de chloral
- Cimétidine
- Disulfirame
- Glycéraldéhyde
- Inducteurs des enzymes microsomiales hépatiques et extra-hépatiques humaines (p. ex. les enzymes du cytochrome P450) : le potentiel d'induction d'enzymes microsomiales hépatiques et extra-hépatiques doit être pris en compte en cas de traitement antérieur ou concomitant par des substances connues pour augmenter les activités de ces enzymes, comme la rifampicine, le phénobarbital, la carbamazépine, la phénytoïne, le millepertuis et les corticoïdes.
- Inhibiteurs de la protéase : l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la protéase peut augmenter la concentration en métabolites cytotoxiques. L'utilisation de traitements à base d'inhibiteurs de la protéase s'est avérée entraîner, chez les patients recevant un protocole cyclophosphamide-doxorubicine-étoposide (CDE), une incidence d'infections et de neutropénies plus élevée que l'utilisation d'un traitement à base d'inhibiteurs non nucléosiques de la transcriptase inverse (INNTI).

+ Ondansétron

Des cas d'interaction pharmacocinétique entre l'ondansétron et le cyclophosphamide à haute dose entraînant une réduction de l'aire sous la courbe (ASC) du cyclophosphamide, ont été rapportés.

Interactions pharmacodynamiques et interactions de mécanisme inconnu affectant l'utilisation du cyclophosphamide

L'utilisation combinée ou séquentielle du cyclophosphamide et d'autres agents présentant des toxicités similaires peut provoquer des effets toxiques combinés (accrus).

+ Une augmentation de l'hématotoxicité et/ou de l'immunosuppression peut être le résultat d'un effet combiné du cyclophosphamide et (par exemple) des agents suivants :

- Inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) : les inhibiteurs de l'ECA peuvent provoquer une leucopénie.
- Natalizumab
- Paclitaxel : des cas d'hématotoxicité accrue ont été rapportés lorsque le cyclophosphamide a été administré après une perfusion de paclitaxel.
- Diurétiques thiazidiques
- Zidovudine
- Clozapine

+ Une augmentation de la cardiotoxicité peut être le résultat d'un effet combiné du cyclophosphamide et (par exemple) des agents ou traitements suivants :

- Anthracyclines
- Cytarabine
- Pentostatine
- Radiothérapie de l'aire cardiaque
- Trastuzumab
- Mitomycine

+ Une augmentation de la pneumotoxicité peut être le résultat d'un effet combiné du cyclophosphamide et (par exemple) des agents suivants :

- Amiodarone
- G-CSF, GM-CSF (facteurs de croissance hématopoïétique) : des rapports suggèrent l'augmentation du risque de toxicité pulmonaire chez les patients recevant une chimiothérapie cytotoxique incluant du cyclophosphamide et un G-CSF ou un GM-CSF.

+ **Une augmentation de la néphrotoxicité peut être le résultat d'un effet combiné du cyclophosphamide et (par exemple) des agents suivants :**

- Amphotéricine B
- Indométacine : des cas d'intoxication aiguë par l'eau ont été observés lors de la prise simultanée d'indométacine.
- des cas d'intoxication aiguë par l'eau ont été observés lors de la prise simultanée d'indométacine.

+ **Augmentation des autres toxicités**

- Azathioprine : risque accru d'hépatotoxicité (nécrose hépatique)
- Busulfan : une incidence accrue des maladies veino-occlusives hépatiques et des mucites a été rapportée.
- Inhibiteurs de la protéase : augmentation de l'incidence des mucites.

Autres interactions

+ **Alcool**

Une réduction de l'activité antitumorale a été observée chez les animaux porteurs d'une tumeur ayant reçu de l'éthanol (alcool) et une faible dose de cyclophosphamide par voie orale. Chez certains patients, l'alcool peut amplifier les nausées et les vomissements induits par le cyclophosphamide.

+ **Étanercept**

Chez les patients atteints de granulomatose de Wegener, l'adjonction d'étanercept au traitement standard comprenant le cyclophosphamide a été associée à une incidence plus élevée de tumeurs solides malignes non cutanées.

+ **Métronidazole**

Une encéphalopathie aiguë a été rapportée chez un patient ayant reçu du cyclophosphamide et du métronidazole. Le lien de causalité n'a pas été clairement établi.

Dans une étude chez l'animal, l'administration concomitante de cyclophosphamide et de métronidazole a été associée à une toxicité accrue du cyclophosphamide.

+ **Tamoxifène**

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

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

+ **Bupropion**

Le métabolisme du cyclophosphamide par l'iso-enzyme CYP2B6 peut inhiber le métabolisme du bupropion.

+ **Coumarines**

En raison de l'augmentation du risque thrombotique lors des affections tumorales, le recours à un traitement anticoagulant est fréquent. La grande variabilité intra-individuelle de la

coagulabilité au cours de ces affections, à laquelle s'ajoute l'éventualité d'une interaction entre les anticoagulants oraux et la chimiothérapie anticancéreuse, imposent, s'il est décidé de traiter le patient par anticoagulants oraux, d'augmenter la fréquence des contrôles de l'INR (une augmentation et une diminution de l'activité de la warfarine ont été observées).

+ Ciclosporine (décrit pour doxorubicine, étoposide) et tacrolimus (par extrapolation à partir de la ciclosporine)

Immunodépression excessive avec risque de lymphoprolifération.

Les patients ayant reçu simultanément du cyclophosphamide et de la ciclosporine ont eu une concentration sérique de ciclosporine plus faible que les patients ayant reçu uniquement la ciclosporine. Cette interaction peut entraîner une incidence accrue de réactions du greffon contre l'hôte (GVHD).

+ Myorelaxants dépolarisants

Le traitement à base de cyclophosphamide est à l'origine d'une inhibition puissante et persistante de l'activité de la cholinestérase. L'administration concomitante de myorelaxants dépolarisants (par ex. la succinylcholine) peut conduire à une apnée durable. Si le patient a été traité avec du cyclophosphamide au cours des 10 derniers jours précédant une anesthésie générale, il convient d'en informer l'anesthésiste.

+ Digoxine, ?-acétyldigoxine

Une altération de l'absorption intestinale des comprimés de digoxine et de ?-acétyldigoxine a été rapportée avec les cytotoxiques.

+ Vaccins autres que les vaccins vivants atténués

On peut s'attendre à une diminution de la réponse aux vaccins en raison de l'effet immunosuppresseur du cyclophosphamide.

+ Vérapamil

Une altération de l'absorption intestinale du vérapamil administré par voie orale a été rapportée avec les cytotoxiques.

+ Sulfamides

Une chute des taux sanguins de sucre est possible en cas d'utilisation simultanée de cyclophosphamide et de sulfamides

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez les hommes et les femmes

En raison du risque tératogène du cyclophosphamide et du potentiel génotoxique et mutagène, les femmes ne doivent pas débuter de grossesse et les hommes ne doivent pas concevoir pendant le traitement par cyclophosphamide. Les patients des deux sexes en période d'activité génitale doivent utiliser une contraception efficace. Chez les femmes en âge de procréer, l'absence de grossesse doit être vérifiée avant l'administration de cyclophosphamide (voir rubrique 4.4).

Les hommes ne doivent pas concevoir d'enfant pendant les 6 mois qui suivent la fin du traitement. Les données chez l'animal indiquent que l'exposition des ovocytes pendant le développement folliculaire peut réduire le taux d'implantations et de grossesses viables et augmenter le risque de malformation fœtale. Cet effet doit être pris en compte lorsqu'une fertilisation ou une grossesse est envisagée après l'arrêt du traitement par cyclophosphamide. La durée exacte du développement folliculaire humain n'est pas connue, mais peut être supérieure à 12 mois.

Grossesse

Les études effectuées chez l'animal, sur plusieurs espèces, ont mis en évidence un effet tératogène et embryolétal du cyclophosphamide (voir rubrique 5.3). Le cyclophosphamide traverse la barrière placentaire. Le cyclophosphamide a un effet génotoxique et peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes.

En clinique, des cas de malformations avec un tableau malformatif assez homogène (anomalies de membres, atteintes de l'œil, craniosténoses, dysmorphies faciales, atteintes du système nerveux central à type d'hydrocéphalie et microcéphalie) ainsi qu'un retard de croissance intra-utérin et staturo-pondéral ont été rapportés après exposition au cours de la grossesse, même lorsque le cyclophosphamide était utilisé comme immunosuppresseur. Des cas de morts intra-utérines ont été rapportés chez des femmes enceintes traitées par cyclophosphamide.

Des effets fœtotoxiques d'ordre hématologique ont été rapportés chez le nouveau-né (dont une anémie, une leucopénie, une thrombopénie, voire une pancytopenie ou une hypoplasie médullaire sévère) ainsi que des troubles respiratoires à la naissance. Il existe également un risque théorique de toxicité cardiaque (troubles du rythme, insuffisance cardiaque). Il est donc conseillé, chaque fois que cela est possible, de programmer la naissance, au moins 3 semaines après la dernière cure, et de réaliser une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

Les données issues de modèles animaux suggèrent que la majoration du risque de fausses couches et de malformations persiste à l'arrêt du cyclophosphamide, tant qu'il existe des ovocytes/follicules ayant été exposés au cyclophosphamide pendant leurs phases de maturation. Voir rubrique 4.4, Génotoxicité.

Par conséquent, le cyclophosphamide est contre-indiqué chez la femme enceinte et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception efficace. Ainsi, à l'instauration du traitement :

- les patientes doivent être informées du risque pour le fœtus en cas d'exposition au cours de la grossesse ;
- il importe de vérifier par un test de grossesse, l'absence de grossesse avant l'administration de cyclophosphamide ;
- les femmes en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace. En raison du potentiel génotoxique, l'homme traité (ou sa partenaire) doit utiliser une contraception efficace.

En cas de suspicion ou de survenue de grossesse au cours du traitement ou après le traitement (voir rubrique 4.4), il convient d'informer la patiente des effets que peut engendrer le traitement sur le fœtus, et de l'orienter vers un médecin spécialiste ou expérimenté en tératologie pour évaluation et conseil. En cas de poursuite de la grossesse, un dépistage prénatal spécialisé, ciblé sur les malformations décrites avec le cyclophosphamide est nécessaire ; ainsi qu'une surveillance néonatale (en particulier hématologique et cardiaque).

Allaitement

En raison du passage du cyclophosphamide dans le lait maternel et de la survenue possible d'effets indésirables graves pour le nouveau-né (plusieurs cas de neutropénie, de thrombocytopenie, de diminution du taux d'hémoglobine et de diarrhée ont été rapportés chez des enfants nourris au sein par des femmes traitées par le cyclophosphamide), l'allaitement est contre-indiqué.

Fertilité

Le cyclophosphamide interfère avec l'ovogénèse et la spermatogénèse. Il peut être à l'origine d'une stérilité pour les deux sexes. L'apparition éventuelle d'une stérilité semble dépendre de la dose de cyclophosphamide, de la durée du traitement et de l'âge des patientes à l'initiation du traitement. La stérilité induite par le cyclophosphamide peut être irréversible chez certains patients. Les patients traités par cyclophosphamide doivent être informés de ces risques et de la possibilité de conservation des gamètes avant l'initiation du traitement.

Femmes

Les études montrent qu'un pourcentage important des patientes traitées par cyclophosphamide présente des troubles de la fonction ovarienne, notamment une oligoménorrhée ou une aménorrhée transitoire ou permanente associée à une réduction de la sécrétion d'oestrogènes et à une augmentation de la sécrétion de gonadotrophine (insuffisance ovarienne prématurée) (voir rubrique 4.4).

Hommes

Les études montrent qu'un pourcentage important de patients traités par cyclophosphamide présente une oligozoospermie ou une azoospermie, qui peuvent être associées à une augmentation de la sécrétion de la gonadotrophine mais à une sécrétion normale de testostérone. Un certain degré d'atrophie testiculaire peut être observé (voir rubrique 4.4).

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

Certains effets secondaires tels que nausées et vomissements et/ou l'utilisation d'antiémétiques peuvent modifier l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables rapportés depuis la commercialisation du produit ont été listés selon le système de classe d'organe MedDRA.

INFECTIONS ET INFESTATIONS :

Les manifestations suivantes ont été associées à une myélosuppression et une immunosuppression induites par le cyclophosphamide : majoration du risque de pneumonie et augmentation de la sévérité des pneumonies (dont certaines d'évolution fatale), autres infections bactériennes, fongiques, virales, protozoaires, parasitaires ; réactivation d'infections latentes, y compris hépatite virale, tuberculose, leucoencéphalopathie multifocale progressive due au virus JC (dont certaines d'évolution fatale), infection par *Pneumocystis jiroveci*, herpès zoster, infection à strongyloïdes, sepsis et choc septique (parfois d'évolution fatale).

TUMEURS BÉNIGNES, MALIGNES ET NON PRÉCISÉES (Y COMPRIS KYSTES ET POLYPES) :

Leucémie aiguë (leucémie aiguë myéloïde, leucémie promyélocytaire aiguë), syndrome myélodysplasique, lymphome (lymphome non-hodgkinien), sarcome, carcinome rénal, cancer du bassinot, cancer de la vessie, cancer de l'uretère, cancer de la thyroïde, traitement d'une tumeur maligne secondaire, effet carcinogène sur la descendance, syndrome de lyse tumorale. En outre, une progression de tumeurs malignes sous-jacentes, parfois d'évolution fatale, a été rapportée.

AFFECTIONS HÉMATOLOGIQUES ET DU SYSTÈME LYMPHATIQUE :

Myélosuppression caractérisée par une insuffisance médullaire, une pancytopénie, une neutropénie, une agranulocytose, une granulocytopénie, une thrombocytopénie (complicée par des saignements), une leucopénie, une anémie ; neutropénie fébrile, lymphopénie, coagulation intravasculaire disséminée, syndrome hémolytique et urémique (avec microangiopathie thrombotique), diminution du taux d'hémoglobine.

AFFECTIONS DU SYSTÈME IMMUNITAIRE :

Immunosuppression, choc anaphylactique, réaction anaphylactique / anaphylactoïde (parfois d'évolution fatale), réactions d'hypersensibilité.

AFFECTIONS ENDOCRINIENNES :

Intoxication par l'eau, syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique.

TROUBLES DU MÉTABOLISME ET DE LA NUTRITION :

Hyponatrémie, rétention hydrique, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie.

AFFECTIONS PSYCHIATRIQUES :

Etat confusionnel.

AFFECTIONS DU SYSTÈME NERVEUX :

Encéphalopathie, convulsions, vertiges et neurotoxicité caractérisée par un syndrome de leucoencéphalopathie postérieure réversible, une myélopathie, une neuropathie périphérique, une polyneuropathie, une névralgie, une dysesthésie, une hypoesthésie, une paresthésie, des tremblements, une dysgueusie, une hypogueusie, une parosmie.

AFFECTIONS OCULAIRES :

Altération de la vision, vision trouble, conjonctivite, hypersécrétion lacrymale.

AFFECTIONS DE L'OREILLE ET DU LABYRINTHE :

Surdité, acouphènes.

AFFECTIONS CARDIAQUES :

Arrêt cardiaque, fibrillation ventriculaire, tachycardie ventriculaire, choc cardiogénique, épanchement péricardique ( voluant vers une tamponnade cardiaque), hémorrhagie myocardique, infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque congestive, insuffisance cardiaque (dont certaines d'évolution fatale), insuffisance ventriculaire gauche (dont certaines d'évolution fatale), dysfonction ventriculaire gauche, myocardiopathie, myocardite, péricardite, cardite, fibrillation auriculaire, arythmie supraventriculaire, arythmie ventriculaire, bradycardie, tachycardie, palpitations, prolongation de l'intervalle QT mesuré à l'électrocardiogramme, réduction de la fraction d'éjection.

AFFECTIONS VASCULAIRES :

Embolie pulmonaire, hémorrhagie, thrombose veineuse, vasculite, ischémie périphérique, hypertension artérielle, hypotension artérielle, bouffées vasomotrices, bouffées de chaleur, baisse de la pression artérielle.

AFFECTIONS RESPIRATOIRES, THORACIQUES ET MÉDIASTINALES :

Maladie veino-occlusive pulmonaire, syndrome de détresse respiratoire aiguë, pneumopathie interstitielle se caractérisant par une fibrose pulmonaire, une insuffisance respiratoire (parfois d'évolution fatale), une bronchiolite oblitrante, une pneumonie organisée, une alvéolite allergique, une pneumopathie ; détresse respiratoire, hypertension pulmonaire, ?d me pulmonaire, épanchement pleurale, bronchospasme, dyspnée, hypoxie, toux, congestion nasale, inconfort nasal, douleurs oropharyngées, rhinorrhée, éternuements.

AFFECTIONS GASTRO-INTESTINALES :

Entérocolite hémorrhagique, hémorrhagie gastro-intestinale, pancréatite aiguë, colite, entérite, typhlite, ulcération des muqueuses, stomatite, diarrhée, vomissements, constipation, nausées, douleurs abdominales, inconfort abdominal, parotidite.

AFFECTIONS HÉPATOBILIAIRES :

Maladie veino-occlusive hépatique, hépatite cholestatique, hépatite cytolytique, hépatite, cholestase ; hépatotoxicité, insuffisance hépatique, encéphalopathie hépatique, ascite, hépatomégalie, ictère, hyperbilirubinémie, troubles de la fonction hépatique, élévation des enzymes hépatiques (augmentation de l'aspartate aminotransférase, augmentation de l'alanine

aminotransférase, augmentation des phosphatases alcalines sériques, augmentation de la gamma-glutamyltransférase).

AFFECTIONS DE LA PEAU ET DU TISSU SOUS-CUTANÉ :

Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, érythrodysesthésie palmo-plantaire (syndrome mains-pieds), radiodermite, éruption cutanée toxique, urticaire, dermatite, rash, phlyctène, prurit, érythème, altération de la couleur de la peau et des ongles, affection des ongles, alopecie, ?dème facial, hyperhidrose.

AFFECTIONS MUSCULO-SQUELETTIQUES ET SYSTEMIQUES :

Rhabdomyolyse, sclérodermie, spasmes musculaires, myalgie, arthralgie.

AFFECTIONS DU REIN ET DES VOIES URINAIRES :

Insuffisance rénale, nécrose tubulaire, troubles tubulaires rénaux, atteinte rénale, néphropathie toxique, cystite hémorragique, urétérite hémorragique, nécrose vésicale, cystite ulcéreuse, fibrose vésicale, contracture vésicale, hématurie, diabète insipide néphrogénique, cystite, cellules épithéliales vésicales atypiques, augmentation du taux de créatinine sanguin, augmentation du taux d'urée sanguin.

AFFECTIONS GRAVIDIQUES, PUERPERALES ET PERINATALES :

Accouchements prématurés.

AFFECTIONS DES ORGANES DE REPRODUCTION ET DU SEIN :

Stérilité, insuffisance ovarienne, troubles de la fonction ovarienne, troubles de l'ovulation, aménorrhée, oligoménorrhée, atrophie testiculaire, azoospermie, oligospermie, diminution du taux sérique d'œstrogènes, augmentation du taux sanguin de gonadotrophines.

AFFECTIONS CONGÉNITALES, FAMILIALES ET GÉNÉTIQUES :

Décès intra-utérin, malformation fœtale, retard de croissance intra-utérin, toxicité fœtale (notamment myélosuppression et gastro-entérite).

TROUBLES GÉNÉRAUX ET ANOMALIES AU SITE D'ADMINISTRATION :

Défaillance multi-viscérale, dégradation de l'état de santé général, maladies de type grippal, réactions au point d'injection / associées à la perfusion (thrombose, nécrose, phlébite, inflammation, douleur, ?dème, érythème), pyrexie, ?dème, douleurs thoraciques, inflammation des muqueuses, asthénie, douleurs, frissons, fatigue, malaise, céphalées.

INVESTIGATIONS :

Élévation de la LDH (lactate déshydrogénase) sanguine et de la protéine C-réactive.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

En cas de surdosage, des conséquences graves peuvent survenir incluant des toxicités dose-dépendantes telles qu'une myélosuppression, une urotoxicité, une cardiotoxicité (dont l'insuffisance cardiaque), une maladie veino-occlusive du foie et une stomatite. Voir rubrique 4.4. Il n'existe pas d'antidote spécifique du cyclophosphamide.

Les patients ayant reçu un surdosage doivent faire l'objet d'une étroite surveillance afin de prévenir la survenue de toxicités, en particulier d'ordre hématologique. En cas de surdosage, il

convient d'instaurer des mesures de soutien, et de traiter de façon appropriée et en l'état actuel des connaissances, si nécessaire, toute infection, myélosuppression ou autre toxicité concomitante.

Le cyclophosphamide et ses métabolites sont dialysables. Une hémodialyse rapide est donc indiquée pour traiter un surdosage ou une intoxication de nature suicidaire ou accidentelle.

Un traitement prophylactique de la cystite par Uromitexan (Mesna) est indiqué afin d'éviter ou de limiter les manifestations urotoxiques liées à un surdosage avec le cyclophosphamide.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Agent alkylant : Moutarde à l'azote, code ATC : L01AA01 (L : Antinéoplasique et immunomodulateur).

Agent alkylant bifonctionnel de type oxazaphosphorine appartenant à la famille des moutardes azotées agissant après transformation dans l'organisme.

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

Immunodépresseur.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La molécule initiale est une prodrogue inactive. Elle est hydroxylée dans le foie par les microsomes hépatiques aboutissant essentiellement à la formation du 4-hydroxy-cyclophosphamide et à son tautomère l'aldo-cyclophosphamide puis à la moutarde phosphoramide (métabolite actif) et à l'acroleïne (métabolite urotoxique).

Une voie métabolique accessoire conduit à une quantité négligeable des métabolites déchloréthylés.

Le temps moyen de demi-vie plasmatique du cyclophosphamide varie de 4 à 7 heures : il est plus court chez l'enfant (4 heures) que chez l'adulte (7 heures en moyenne).

Sous forme inchangée, il n'est pas lié de façon significative aux protéines plasmatiques (12 à 14%) alors que ses métabolites le sont davantage (52 à 60 %).

La barrière hémato-encéphalique est facilement traversée par le cyclophosphamide et un peu moins par ses métabolites (20 %) ce qui explique son intérêt dans le traitement de certaines tumeurs cérébrales. Son élimination à l'état inchangé ainsi que celle de ses métabolites est essentiellement urinaire.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseigné.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Amidon de maïs, lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium, gélatine, glycérol à 85 %, talc, stéarate de magnésium

Enrobage: saccharose, talc, dioxyde de titane (E 171), carbonate de calcium, macrogol 35 000, silice colloïdale anhydre (Aerosil 200), povidone (Kollidon 25), carmellose sodique (Typolur C 30), polysorbate 20 (Tween 20), cire de lignite

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température inférieure à 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée (PVC/PVDC/aluminium)

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

Baxter SAS

IMMEUBLE BERLIOZ
4 BIS RUE DE LA REDOUTE
78280 GUYANCOURT

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- 34009 303 589 0 0 : 50 comprimés enrobés sous plaquettes thermoformées (PVC/PVDC/aluminium)

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.