

Approval Date: January 9, 2009

Revision Dates: July 1, 2009; October 1, 2010; December 1, 2015,
September 15, 2020; December 30, 2020; June 19, 2023,
September 2, 2025

鲁迈®



Notice d'emballage de l'Ifosfamide pour injection

Veuillez lire attentivement cette notice et utiliser ce produit sous la surveillance d'un médecin.

[Nom du médicament]

Dénomination générique : Ifosfamide pour injection

Nom en français : Ifosfamide pour injection

Pinyin : Zhushheyong Yihuanlinxian'an

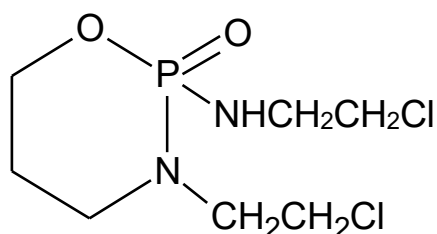
[Ingrédients]

Ingrédients principaux : Le principe actif de ce produit est l'ifosfamide.

Excipients : Glycine et mannitol

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

Formule chimique développée :



Formule moléculaire : $C_7H_{15}Cl_2N_2O_2P$

Poids moléculaire : 261,08

[Description]

Ce produit se présente sous la forme d'un gâteau ou d'une poudre lyophilisée de couleur blanche ou blanc cassé.

[Indications]

Indiqué dans le traitement du cancer des testicules, du cancer de l'ovaire, du cancer du sein, du sarcome, du lymphome malin et du cancer du poumon.

[Teneur] (1) 0,5 g; (2) 1,0 g

[Posologie et administration]

Ce produit doit être reconstitué dans de l'eau stérile pour injection, puis dilué dans 500 à 1000 mL de solution injectable de chlorure de sodium à 0,9 % ou de solution injectable de dextrose à 5 %, et administré par perfusion intraveineuse lente pendant au moins 30 minutes.

Traitement en monothérapie : Administrer par voie intraveineuse à une dose de 1,2 à 2,5 g/m² de surface corporelle pendant 5 jours consécutifs, ce qui constitue un cycle.

Traitement en association : Administrer par voie intraveineuse à une dose de 1,2 à 2,0 g/m² de surface corporelle pendant 5 jours consécutifs, ce qui constitue un cycle.

Le cycle suivant doit être entamé après un intervalle de 3 à 4 semaines ou une fois que la toxicité hématologique s'est résorbée (numération plaquettaire $\geq 100\ 000/\mu\text{L}$ et numération leucocytaire $\geq 4\ 000/\mu\text{L}$). Afin de prévenir la toxicité vésicale, une hydratation adéquate est nécessaire, avec un apport quotidien en liquides de 2 L, administré par voie orale ou intraveineuse. Un agent protecteur contre la cystite hémorragique, tel que le Mesna, doit être co-administré. Le Mesna dissous dans une solution saline normale doit être administré par voie intraveineuse en même temps que l'ifosfamide, puis à nouveau 4 et 8 heures après l'administration. La dose habituelle de Mesna correspond à 20 % de la dose quotidienne totale d'ifosfamide. Aucun ajustement posologique n'a été établi pour les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale.

[Effets indésirables]

Chez les patients traités par l'ifosfamide en monothérapie, les toxicités limitant la dose sont la myélosuppression et la toxicité urinaire. L'administration fractionnée, un apport hydrique adéquat et l'utilisation d'agents protecteurs tels que le Mesna peuvent réduire considérablement l'incidence de la cystite hémorragique compliquée d'hématurie, en particulier d'hématurie macroscopique. À une dose quotidienne de 1,2 g/m², administrée pendant 5 jours consécutifs, la leucopénie, lorsqu'elle survient, est généralement légère à modérée. Parmi les autres effets indésirables notables figurent l'alopécie, les nausées, les vomissements et la toxicité neurologique. Sur la base des données issues d'études en monothérapie portant sur 2 070 patients et rapportées dans 30 publications étrangères, les taux d'incidence des différents effets indésirables sont présentés dans le tableau suivant :

Effets indésirables	Incidence (%)	Effets indésirables	Incidence (%)
Alopécie	83	Coagulopathie	< 1
Nausées et vomissements	58	Constipation	< 1
Hématurie	46	Dermatite	< 1
Hématurie macroscopique	12	Diarrhée	< 1
Toxicité neurologique	12	Fatigue	< 1
Infection	8	Hypertension	< 1
Insuffisance rénale	6	Hypotension	< 1
Dysfonctionnement hépatique	3	Malaise	< 1
Phlébite	2	Polyneuropathie	< 1
Pyrexie (fièvre)	1	Symptômes pulmonaires	< 1
Réaction allergique	< 1	Sialorrhée	< 1
Anorexie	< 1	Stomatite	< 1
Cardiotoxicité	< 1		

1. Toxicité hématologique : La myélosuppression est une toxicité dose-dépendante et limitant la dose, se manifestant principalement par une leucopénie, suivie d'une thrombocytopénie. Chez les patients recevant de l'ifosfamide en monothérapie à raison de 1,2 g/m² par jour pendant 5 jours consécutifs, 50 % présentent un nombre de globules blancs inférieur à 3 000/μL. À cette posologie, environ 20 % des patients présentent une thrombocytopénie (< 100 000/μL). À des doses plus élevées, une leucopénie survient dans presque tous les cas. Pour des doses cumulées totales de 10 à 12 g/m² par cycle, 50 % des patients présentent un nombre de globules blancs inférieur à 1 000/μL, et 8 % ont un nombre de plaquettes inférieur à 50 000/μL. La myélosuppression est généralement réversible, ce qui permet de reprendre le traitement toutes les 3 à 4 semaines. Lorsque l'ifosfamide est administré en association avec d'autres agents myélosuppresseurs, une adaptation de la posologie est nécessaire. Les patients présentant une myélosuppression sévère peuvent être exposés à un risque accru d'infection.

2. Système digestif : Des nausées et des vomissements ont été observés chez 58 % des patients traités par ce médicament et ont généralement pu être maîtrisés par un traitement antiémétique standard. Parmi les autres effets indésirables gastro-intestinaux figurent l'anorexie, la diarrhée et, dans certains cas, la constipation.

3. Système urinaire : L'urotoxicité peut se manifester par une cystite hémorragique, une dysurie, une pollakiurie et d'autres symptômes d'irritation vésicale. Une hématurie survient chez 6 % à

92 % des patients recevant ce médicament. L'incidence et la gravité de l'hématurie peuvent être considérablement réduites grâce à un apport hydrique adéquat, à une administration fractionnée et à l'utilisation d'agents protecteurs tels que le Mesna. À une dose quotidienne de 1,2 g/m² administrée pendant 5 jours consécutifs sans agent protecteur, environ la moitié des patients développent une hématurie microscopique, et environ 8 % présentent une hématurie macroscopique.

Environ 6 % des patients traités par l'ifosfamide en monothérapie développent une néphrotoxicité. Les manifestations cliniques comprennent une élévation de l'azote uréique sanguin (BUN) ou de la créatinine sérique, ou une diminution de la clairance de la créatinine, généralement transitoires. Ces anomalies peuvent être associées à une atteinte tubulaire rénale. Un cas isolé d'acidose tubulaire rénale évoluant vers une insuffisance rénale chronique a été rapporté ; des cas de protéinurie et d'acidose ont également été observés, bien que très rarement. Une étude a rapporté qu'à des doses quotidiennes de 2 à 2,5 g/m² pendant 4 jours, 31 % des patients ont développé une acidose métabolique. Des cas d'acidose tubulaire rénale, de syndrome de Fanconi et de rachitisme néphrogénique ont également été signalés. Par conséquent, une surveillance étroite des paramètres biochimiques sériques et urinaires est recommandée, notamment le phosphore, le potassium, la phosphatase alcaline, ainsi que d'autres analyses de laboratoire appropriées. Un traitement de substitution approprié doit être administré au besoin.

4. Système nerveux central : Des effets indésirables touchant le système nerveux central ont été observés chez 12 % des patients traités par ce médicament. Les manifestations les plus courantes comprennent la somnolence, la confusion, la psychose dépressive et les hallucinations. Parmi les symptômes plus rares figurent les vertiges, la désorientation et un dysfonctionnement des nerfs crâniens. Des convulsions et des cas de coma mortel ont été rarement rapportés. Les patients présentant une insuffisance rénale présentent une fréquence plus élevée de toxicité neurologique.

5. Autres : Une alopécie est survenue chez environ 83 % des patients traités par l'ifosfamide en monothérapie. Lorsqu'il est utilisé en association avec d'autres agents, l'incidence peut atteindre 100 %, selon le schéma de chimiothérapie concomitant. Une élévation des enzymes hépatiques et/ou du taux de bilirubine a été observée chez 3 % des patients. Parmi d'autres effets indésirables rares figurent la phlébite, des symptômes pulmonaires, une fièvre d'origine inconnue, une réaction allergique, une stomatite, une toxicité cardiaque et une polyneuropathie.

Une utilisation à long terme peut entraîner une immunosuppression, un hypopituitarisme, une infertilité et l'apparition de tumeurs malignes secondaires.

[Contre-indications]

Contre-indiqué chez les patients présentant une myélosuppression sévère, une hypersensibilité à ce produit, une obstruction urétérale bilatérale, ainsi que chez les femmes enceintes et allaitantes.

[Précautions]

1. Système urinaire : L'utilisation de l'ifosfamide est fréquemment associée à des effets indésirables touchant les voies urinaires, en particulier à une cystite hémorragique. Par conséquent, une analyse d'urine doit être effectuée avant chaque administration. Si une hématurie microscopique est détectée (plus de 10 globules rouges par champ à fort grossissement), le traitement doit être interrompu jusqu'à la disparition complète de l'hématurie. La reprise du traitement doit s'accompagner d'une hydratation adéquate, soit par voie orale, soit par perfusion intraveineuse de grands volumes de solution aqueuse.

2. Système hématologique : Lorsque l'ifosfamide est utilisé en association avec d'autres agents chimiothérapeutiques, une myélosuppression sévère survient fréquemment ; une surveillance étroite des paramètres hématologiques est recommandée. La numération leucocytaire, la numération plaquettaire et le taux d'hémoglobine doivent être évalués avant chaque administration, puis à des intervalles appropriés par la suite. L'ifosfamide ne doit pas être administré aux patients présentant une numération leucocytaire inférieure à 2 000/ μL et/ou une numération plaquettaire inférieure à 50 000/ μL , sauf nécessité clinique.

3. Système nerveux central : Les symptômes neurologiques signalés à la suite d'un traitement par l'ifosfamide comprennent la somnolence, la confusion et les hallucinations ; dans certains cas, un coma a été observé. Le traitement doit être interrompu dès l'apparition de ces symptômes. Ces effets sont généralement réversibles et peuvent être pris en charge par des soins de soutien symptomatiques jusqu'à leur disparition complète.

4. L'ifosfamide doit être utilisé avec prudence dans les situations suivantes : insuffisance hépatique ou rénale ; altération de la fonction médullaire, telle qu'une leucopénie ou une granulocytopenie ; métastases médullaires étendues ; patients ayant déjà reçu une radiothérapie ou d'autres agents cytotoxiques ; hypoprotéïnémie ; femmes en âge de procréer.

5. Analyses de laboratoire : Pendant le traitement, les paramètres hématologiques, en particulier la numération des neutrophiles et des plaquettes, doivent être surveillés régulièrement afin d'évaluer le degré de myélosuppression. La présence de globules rouges dans les urines doit être également contrôlée périodiquement, car elle peut précéder l'apparition d'une cystite hémorragique.

6. La solution aqueuse de ce produit est instable et doit être préparée immédiatement avant utilisation. Il convient de porter des gants lors de la manipulation. En cas de contact accidentel avec la peau, susceptible de provoquer des réactions cutanées, il convient de laver immédiatement et soigneusement la zone concernée à l'eau et au savon.

【Utilisation pendant la grossesse et l'allaitement】

Des études menées chez l'animal ont montré que ce produit est mutagène et tératogène, pouvant entraîner la mort fœtale ou des malformations congénitales. Son utilisation est contre-indiquée chez les femmes enceintes. L'ifosfamide étant excrété dans le lait maternel, l'allaitement doit être interrompu dès le début du traitement.

【Utilisation chez l'enfant】

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les enfants.

【Utilisation chez les personnes âgées】

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les personnes âgées.

【Interactions médicamenteuses】

(1) L'administration préalable de la cisplatine aggrave la myélosuppression, la neurotoxicité et la néphrotoxicité induites par l'ifosfamide.

(2) L'utilisation concomitante avec des anticoagulants peut entraîner des saignements.

(3) L'utilisation concomitante avec des hypoglycémifiants peut potentialiser les effets hypoglycémifiants.

(4) Une réduction de dose doit être envisagée, le cas échéant, lors de l'utilisation en association avec d'autres agents cytotoxiques.

(5) L'administration de vaccins vivants (p. ex., vaccin contre le rotavirus) pendant le traitement augmente le risque d'infection liée au vaccin vivant; les vaccins vivants ne doivent pas être administrés aux patients recevant une chimiothérapie immunosuppressive.

(6) Une radiothérapie concomitante peut exacerber les réactions cutanées induites par les rayonnements.

【Surdosage】

Il n'existe aucun antidote spécifique connu pour l'ifosfamide.

La prise en charge du surdosage repose principalement sur des mesures de soutien général visant à atténuer les réactions toxiques potentielles.

【Pharmacologie et toxicologie】

Effets pharmacologiques

Ce produit ne présente aucune activité anticancéreuse *in vitro*. Après l'administration, il est hydrolysé par la phosphoamidase ou la phosphatase présentes dans le foie ou dans les tumeurs,

donnant naissance à une moutarde phosphoramidique active, responsable de l'effet thérapeutique. Son mécanisme d'action pourrait impliquer la formation de liaisons croisées dans l'ADN, l'inhibition de la synthèse de l'ADN et l'interférence avec la fonction de l'ARN. Il appartient à la catégorie des médicaments non spécifiques au cycle cellulaire. Ce produit est un agent antitumoral à large spectre et exerce une activité inhibitrice sur divers types de tumeurs.

Études toxicologiques

Génotoxicité : Des essais de mutation bactérienne *in vitro* et des tests réalisés sur des cellules de mammifères ont montré que ce produit possède des propriétés mutagènes. *In vivo*, il peut induire des mutations dans les cellules germinales de souris et de *Drosophila melanogaster*, et augmenter de manière significative les mutations létales dominantes chez les souris mâles ainsi que les mutations létales récessives liées au sexe chez la mouche drosophile.

Toxicité pour la reproduction : Chez les souris gravides, une augmentation de la résorption embryonnaire a été observée au 19^e jour après l'administration de 30 mg/m² d'ifosfamide au 11^e jour de gestation. Des effets embryotoxiques ont été observés chez les rats après l'administration de 54 mg/m² d'ifosfamide du 6^e au 15^e jour de gestation. L'ifosfamide est également embryotoxique chez les lapines recevant des doses de 88 mg/m² du 6^e au 18^e jour après l'accouplement. Le nombre d'anomalies avait significativement augmenté par rapport au groupe témoin.

Carcinogénicité : Des études chez le rat ont démontré la carcinogénicité de ce produit, les rates présentant une incidence nettement plus élevée de léiomyosarcomes et de fibroadénomes mammaires.

【Pharmacocinétique】

Une fois dans l'organisme, ce produit est largement métabolisé ; il est principalement activé dans le foie pour produire des métabolites actifs dont la nature peut varier selon les individus. Le métabolite actif ne traverse la barrière hémato-encéphalique que de manière limitée, les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien atteignant 20 % des concentrations plasmatiques. Une saturation métabolique survient à des doses élevées. Après une injection intraveineuse unique de 3,8 à 5,0 g/m² calculée en fonction de la surface corporelle, la concentration plasmatique présente une diminution biphasique, avec une demi-vie d'élimination terminale d'environ 15 heures. Après une injection intraveineuse unique de 1,6 à 2,4 g/m², la concentration plasmatique présente une diminution monophasique, avec une demi-vie d'élimination d'environ 7 heures. Environ 70 à 80 % de la dose sont excrétés par les reins ; À 5,0 g/m², 61 % sont excrétés sous forme inchangée. À 1,2 à 2,4 g/m², seuls 12 à 18 % sont excrétés sous forme inchangée. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 20 %.

【Conservation】 Conserver à l'abri de la lumière, bien fermé, dans un endroit frais.

【Conditionnement】 L'ifosfamide pour injection est présenté en flacons unidoses (5 flacons/boîte).

【Durée de conservation】 36 mois

【Norme appliquée】 Pharmacopée chinoise, édition 2025, Partie II; YBH00732009

【Numéro d'autorisation】 (1) GYZZ H20093077 ; (2) GYZZ H20093079

【Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché】

Nom de l'entreprise : Qilu Pharmaceutical (Hainan) Co., Ltd.

Adresse officielle : No. 273-A, Nanhai Avenue, National High-tech Zone, Haikou, Hainan, 570314, China.

【Fabricant】

Nom de l'entreprise : Qilu Pharmaceutical (Hainan) Co., Ltd.

Adresse du fabricant : No. 273-A, Nanhai Avenue, National High-tech Zone, Haikou, Hainan, 570314, China.

Code postal : 570314

Téléphone : 400-127-7799

Télécopieur (fax) : (0531) 83126288