

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg.
ENDOXAN omhulde tablet, omhulde tabletten, 50 mg.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

1 injectieflacon ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) bevat :

ENDOXAN	200 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg
Cyclofosfamide.1H ₂ O	214 mg	535 mg	1070 mg	2138 mg
Overeenkomend met : watervrije cyclofosfamide	200 mg	500 mg	1000 mg	2000 mg

Sterkte na reconstitutie : 20 mg cyclofosfamide (watervrij)/ml oplossing. (voor reconstitutievolume, zie 6.6.)

1 omhulde tablet ENDOXAN bevat : 53,5 mg cyclofosfamide 1H₂O overeenkomend met 50 mg watervrije cyclofosfamide.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat).

Omhulde tablet.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

a.

- Chronische lymfatische leukemie.
- Acute lymfatische leukemie (ALL), als onderdeel van consolidatietherapie. Bij de subtypes rijpe B-ALL en T-ALL kan cyclofosfamide ook bij de remissie-inductiebehandeling worden toegepast.
- Als voorbereiding op beenmergtransplantatie, bij acute lymfoblastische leukemie, chronische myeloïde leukemie en acute myeloïde leukemie.
- Ziekte van Hodgkin, non-Hodgkin-lymfoom en multipel myeloom (in combinatie met andere chemotherapeutica).

b.

- Gemetastaseerd ovarium-, mamma-, kleincellig bronchuscarcinoom, Ewing-sarcoom, in alle gevallen in combinatie met andere chemotherapeutica.
- Adjuvantbehandeling bij mammacarcinoom en kleincellig bronchuscarcinoom, in combinatie met andere chemotherapeutica.
- Inductie- en consolidatietherapie van gevorderd of gemetastaseerd neuroblastoom, in combinatie met andere chemotherapeutica.

c.

- Auto-immuunziekten zoals lupus erythematodes als systeemziekte, auto-immuunhemolytische anemie, ziekte van Goodpasture en Wegener.
- Toepassing uitsluitend op vitale indicatie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

ENDOXAN mag enkel worden toegediend door clinici die ervaring hebben in het toepassen van chemotherapie bij kanker.

ENDOXAN mag enkel worden toegediend waar er uitrusting voorhanden is voor de regelmatige opvolging van klinische, biochemische en hematologische parameters voor, tijdens en na de toediening en onder de supervisie van een gespecialiseerde oncologieafdeling.

Dosering

De dosering moet op individuele basis gebeuren.

De doseringen en de duur van de behandeling en/of de behandelingsintervallen zijn afhankelijk van de therapeutische indicatie en het schema van een combinatietherapie, van de algemene gezondheidstoestand en het functioneren van de organen van de patiënt en van de resultaten van de laboratoriummonitoring (in het bijzonder de monitoring van de bloedcellen).

In combinatie met andere cytostatica met een gelijkaardige toxiciteit kan een verlaging van de dosering of het verlengen van de behandelingsvrije intervallen noodzakelijk zijn.

Er wordt aangenomen dat het gebruik van hematopoëse-stimulerende agentia (koloniestimulerende factoren en erythropoëse-stimulerende agentia) het risico op myelo-onderdrukkende complicaties kan verlagen en/of de toediening van de beoogde dosering makkelijker kan maken.

Tijdens of onmiddellijk na de toediening moeten voldoende hoeveelheden vloeistof ingenomen of via een infuus toegediend worden om de afscheiding van urine te bevorderen en zo het risico op toxiciteit in de urinewegen te verlagen. Daarom moet ENDOXAN 's morgens worden toegediend. Zie rubriek 4.4. ENDOXAN omhulde tabletten kunnen eveneens, als orale dosis, toegediend worden. De tabletten moeten op hun geheel ingenomen worden en mogen niet in stukken verdeeld of geplet worden. De tabletten kunnen met of zonder voedsel ingenomen worden, 's morgens en met een ruime hoeveelheid water.

De activering van cyclofosfamide vereist een hepatisch metabolisme; daarom wordt de voorkeur gegeven aan orale en intraveneuze toedieningen.

Onderstaande doseringen kunnen worden beschouwd als algemene aanwijzingen :

Hematologische en solide tumoren

Poeder voor oplossing voor injectie :

- a. Dagelijkse therapie bij volwassenen en kinderen :
3 – 6 mg/kg lichaamsgewicht (= 120 – 240 mg/m² lichaamsoppervlak), i.v. injecteren.
- b. Intervaltherapie :
10 – 15 mg/kg lichaamsgewicht (= 400 – 600 mg/m² lichaamsoppervlak), i.v. injecteren, met intervallen van 2 tot 5 dagen.
- c. Hoge-dosis-intervaltherapie :
20 – 40 mg/kg lichaamsgewicht (= 800 – 1600 mg/m² lichaamsoppervlak), i.v. injecteren, met intervallen van 21 tot 28 dagen.

Omhulde tabletten :

Voor de onderhoudsbehandeling dagelijks 50 mg – 200 mg (1 – 4 omhulde tabletten).

Indien nodig kunnen meer tabletten genomen worden.

Als voorbereiding op beenmergtransplantatie

2 dagen 60 mg/kg of 4 dagen 50 mg/kg lichaamsgewicht i.v. injecteren.

Wanneer het busulfan-cyclofosfamide (Bu/Cy) schema gebruikt wordt, moet de eerste dosis cyclofosfamide ten minste 24 uur na de laatste dosis busulfan worden gegeven (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Auto-immuunziekten

Per maand 500 – 1000 mg/m² lichaamsoppervlak.

Wijze van toediening

Cyclofosfamide is inert tot het wordt geactiveerd door enzymen in de lever. Echter, zoals bij alle cytostatica, wordt aanbevolen om de reconstitutie te laten uitvoeren door daartoe opgeleid personeel, in een specifiek daarvoor voorziene ruimte.

Diegenen die de bereiding hanteren, moeten veiligheidshandschoenen dragen. Men moet uiterst zorgvuldig tewerk gaan en vermijden dat er materiaal in de ogen opspat. Het materiaal mag niet worden behandeld door vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Parenterale geneesmiddelen moeten, alvorens ze worden toegediend, visueel worden gecontroleerd op de aanwezigheid van partikels en op verkleuring telkens de oplossing en verpakking dit toelaten.

Intraveneuze toediening gebeurt bij voorkeur via een infuus.

Om de kans op ongewenste bijwerkingen die te maken hebben met de snelheid van toediening (bijv. opzwellen van gezicht, hoofdpijn, neusverstopping, brandende hoofdhuid) te reduceren, moet cyclofosfamide zeer langzaam geïnjecteerd of via een infuus toegediend worden.

De duur van de infusie (van 30 minuten tot 2 uur) moet ook aangepast zijn aan het volume en het type van dragervloeistof dat moet worden geïnfuseerd.

ENDOXAN I.V. gereconstitueerd in water is hypotonisch en mag niet rechtstreeks worden geïnjecteerd.

Voor de parenterale toediening moet de substantie volledig opgelost zijn.

Voor het oplossen van ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat), wordt water voor injecties gebruikt (zie ook rubriek 6.6).

De oplossing is geschikt voor intraveneuze toediening, bij voorkeur als infuus. Voor een kortdurende infusie kan de cyclofosfamideoplossing worden toegevoegd aan een Ringeroplossing, zout- of dextroseoplossing.

Patiënten met een leveraandoening

Een ernstige leveraandoening kan worden geassocieerd met een gereduceerde werking van cyclofosfamide. Dit kan een negatieve impact hebben op de effectiviteit van de behandeling met cyclofosfamide en moet mee in overweging worden genomen bij het selecteren van de dosis en de interpretatie van de respons op de geselecteerde dosis (zie rubriek 4.4).

Bij ernstige leverinsufficiëntie moet de dosering worden verminderd. Een dosisvermindering van 25 % wordt aanbevolen bij een serumbilirubinegehalte van 3,1 – 5 mg/100 ml (= 0,053 – 0,086 mmol/l).

Patiënten met een nieraandoening

Bij patiënten met een nieraandoening, vooral bij patiënten met een ernstige nieraandoening, kan een verlaagde nieruitscheiding resulteren in verhoogde plasmaniveaus van cyclofosfamide en zijn metabolieten. Dit kan leiden tot een verhoogde toxiciteit en moet mee in overweging worden genomen bij het bepalen van de dosis voor deze patiënten (zie rubriek 4.4).

Cyclofosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar alhoewel er verschillen in eliminatie zijn afhankelijk van het gebruikte dialysesysteem. Bij patiënten die een dialyse moeten ondergaan, moet een consistent interval tussen de toediening van cyclofosfamide en de dialyse in overweging worden genomen. Zie rubriek 4.4.

Ouderen

Bij oudere patiënten moet de opvolging van de toxiciteitsniveaus en de nood aan het aanpassen van dosissen rekening houden met de hogere frequentie van een verminderd functioneren van lever, nieren, hart of andere

organen en met de daarmee gepaard gaande ziektes of behandelingen met andere geneesmiddelen in deze bevolkingsgroep.

Kinderen

Geen specifieke informatie. Kinderen hebben reeds ENDOXAN toegediend gekregen. Er zijn voor deze groep geen specifieke ongewenste bijwerkingen gerapporteerd.

4.3. Contra-indicaties

ENDOXAN is niet aangewezen bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor cyclofosfamide, een van zijn metabolieten of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen,
- acute infecties,
- beenmergplasie of beenmergdepressie voor de behandeling,
- infectie van de urinewegen,
- acute urotheliumtoxiciteit door cytotoxische chemotherapie of bestralingstherapie,
- obstructie van de urine-uitscheiding.

Vrouwen mogen tijdens een behandeling met ENDOXAN geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.6).

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWINGEN

Myelosuppressie, immunosuppressie, infecties

- De behandeling met cyclofosfamide kan myelosuppressie (leukopenie, neutropenie en trombocytopenie) en een aanzienlijke onderdrukking van de responsen van het immuunsysteem veroorzaken, hetgeen kan leiden tot ernstige, soms fatale infecties, sepsis en septische shock.
- Tijdens de behandeling is voor alle patiënten een goede hematologische opvolging nodig. Hematologische parameters moeten worden bepaald voor elke toediening en ook regelmatig tijdens de behandeling. Een meer frequente opvolging kan noodzakelijk zijn wanneer het aantal leukocyten onder de 3000 cellen/microliter (cellen/mm³) daalt.
- Latente infecties kunnen opnieuw actief worden. Een dergelijke reactivering is gerapporteerd voor verschillende bacteriële, virale, schimmel-, protozoïsche en parasitische infecties.
- Infecties tijdens de behandeling met cyclofosfamide, inclusief neutropene koorts, moeten gepast behandeld worden. Een antimicrobiële profylaxe kan in bepaalde gevallen van neutropenie aangewezen zijn (te beoordelen door de behandelende geneesheer). Cyclofosfamide moet met de nodige voorzichtigheid (of helemaal niet) worden gebruikt bij een ernstige aantasting van de beenmergfunctie en bij patiënten met een ernstige immunosuppressie. Met een ernstige myelosuppressie moet men vooral rekening houden bij patiënten die eerder en/of gelijktijdig chemotherapie en/of radiotherapie kregen en/of krijgen.

Toxiciteit aan urinewegen en nieren

Urotoxiciteit kan een onderbreking van de behandeling noodzakelijk maken. Er zijn gevallen van urotoxiciteit met fatale afloop gerapporteerd. Urotoxiciteit kan voorkomen bij kort- en langdurig gebruik van cyclofosfamide. Hemorragische cystitis na enkelvoudige dosissen cyclofosfamide is gerapporteerd. Voor preventie van cystitis zie ook rubriek 'VOORZORGSMATREGELEN'.

- Een cystectomie kan noodzakelijk worden bij fibrose, bloedingen of een secundaire tumor.
- Een eerdere of samenvallende bestralingstherapie of behandeling met busulfan kan het risico op een door cyclofosfamide geïnduceerde hemorragische cystitis verhogen.
- Cystitis is in een eerste fase doorgaans abacterieel. Een secundaire bacteriële kolonisatie is mogelijk.
- Alvorens te starten met een behandeling is het noodzakelijk om eventuele obstructies van de urinewegen uit te sluiten of te corrigeren. Zie rubriek 4.3.
- Het urinebezinksel moet regelmatig worden gecontroleerd op de aanwezigheid van erythrocyten en andere tekenen van uro-/nefrotoxiciteit.

- Cyclofosfamide moet met de nodige voorzichtigheid (of helemaal niet) worden gebruikt bij patiënten met actieve urineweginfecties.
- Een gepaste behandeling met mesna en/of sterke hydratatie om de urineafscheiding te forceren, kan de frequentie en ernst van blaastoxiciteit aanzienlijk reduceren. Het is belangrijk te verzekeren dat patiënten de blaas regelmatig ledigen.
- Hematurie verdwijnt doorgaans binnen enkele dagen na het stoppen van de cyclofosfamidebehandeling maar kan ook aanhouden.
- Het is meestal noodzakelijk om de cyclofosfamidetherapie stop te zetten bij ernstige hemorragische cystitis.
- Cyclofosfamide is ook geassocieerd met nefrotoxiciteit, met inbegrip van tubulaire necrose.
- Hyponatremie geassocieerd met een verhoogd totaal lichaamswatergehalte, acute waterintoxicatie en een syndroom dat lijkt op SIADH (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon) is gerapporteerd in samenhang met de toediening van cyclofosfamide. Er zijn gevallen met fatale afloop gerapporteerd.

Cardiotoxiciteit, gebruik bij patiënten met hartaandoening

- Myocarditis en myopericarditis, welke gepaard kunnen gaan met een aanzienlijke pericardiale effusie en cardiale tamponade, zijn gerapporteerd bij een cyclofosfamidetherapie en hebben geleid tot ernstig, soms fataal congestief hartfalen.
- Haemopericardium is gerapporteerd als secundaire aandoening voortvloeiend uit hemorragische myocarditis en myocardiale necrose.
- Acute cardiale toxiciteit is gerapporteerd met een enkelvoudige dosis van minder dan 20 mg/kg cyclofosfamide.
- Het risico op cardiotoxiciteit ingevolge het gebruik van cyclofosfamide kan, bijvoorbeeld, hoger worden bij toediening van hoge dosissen cyclofosfamide, bij patiënten op gevorderde leeftijd en bij patiënten met een voorafgaande bestralingstherapie van de hartstreek en/of een voorafgaande of samenvallende behandeling met andere cardiotoxische agentia. Zie rubriek 4.5.
- Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor cardiotoxiciteit en bij patiënten met een reeds bestaande hartziekte.

Pulmonaire toxiciteit

- Een late uitbraak van pneumonitis (meer dan 6 maanden na de start van de cyclofosfamidebehandeling) lijkt gepaard te gaan met een bijzonder hoge mortaliteit. Pneumonitis kan zich zelfs jaren na de behandeling met cyclofosfamide ontwikkelen.
- Acute pulmonaire toxiciteit is gerapporteerd na een enkelvoudige cyclofosfamidedosis.

Secundaire tumoren

- Zoals bij elke cytostatische therapie houdt een behandeling met cyclofosfamide het risico op de ontwikkeling van secundaire tumoren en hun precursors als complicaties in.
- Het risico op urinewegkanker en op myelodysplastische alteraties, deels evoluerend naar acute leukemieën, is verhoogd. Andere gerapporteerde tumoren na het gebruik van cyclofosfamide of regimes met cyclofosfamide betreffen lymfomen, schildklierkanker en sarcomen.
- In een aantal gevallen ontwikkelde de secundaire tumor zich verschillende jaren nadat met de cyclofosfamidebehandeling was gestopt. Een tumor is ook gerapporteerd na blootstelling in de baarmoeder.
- Het risico op blaaskanker kan aanzienlijk worden gereduceerd door het voorkomen van hemorragische cystitis.

Veno-occlusieve leverziekte

- Een veno-occlusieve leverziekte (VOLD) is gerapporteerd bij patiënten die cyclofosfamide toegediend kregen, voornamelijk bij patiënten die een cytoreductief regime toegediend kregen ter voorbereiding van een beenmergtransplantatie in combinatie met een gehele lichaamsbestraling, busulfan of andere agentia (zie rubriek 4.5).
- Een fatale afloop van door cyclofosfamide geïnduceerde VOLD, resulterend in het hepatorenaal syndroom en een multi-orgaanfalen, is gerapporteerd.

- Risicofactoren die een patiënt gevoelig maken voor het ontwikkelen van VOLD zijn ondermeer vooraf bestaande storingen in de leverfunctie, voorafgaande bestralingstherapie van de buik, en een lage prestatiescore.
- De incidentie van VOD lijkt te dalen indien een tijdsinterval van tenminste 24 uur in acht wordt genomen tussen de laatste toediening van busulfan en de eerste toediening van cyclofosfamide (zie rubriek 4.2 en 4.5).

Effecten op de vruchtbaarheid

- Cyclofosfamide verstoort de ovogenese en spermatogenese. Het kan onvruchtbaarheid bij beide geslachten veroorzaken.
- Mannen die worden behandeld met cyclofosfamide, moeten vóór de behandeling worden geïnformeerd over de mogelijkheid van het opslaan en in conditie houden van vooraf geproduceerd sperma.
- Zie ook rubriek 4.6.

Anafylactische reacties, kruisgevoeligheid met andere alkylerende agentia

- Anafylactische reacties, ook met fatale afloop, zijn gerapporteerd in samenhang met cyclofosfamide. Een mogelijke kruisgevoeligheid met andere alkylerende agentia is gerapporteerd.

Verzwakking van wondgenezing

- Cyclofosfamide kan de normale wondgenezing verstoren.

VOORZORGSMAATREGELEN

Misselijkheid en braken

- De huidige richtlijnen inzake het gebruik van anti-emetica voor de preventie en verbetering van misselijkheid en de neiging tot braken moeten worden opgevolgd.
- Het gebruik van alcohol kan de door cyclofosfamide geïnduceerde misselijkheid en braakneigingen verergeren.

Paraveneuze toediening

- Het risico op weefselletsel door een accidentele paraveneuze toediening is laag.
- Bij een accidentele paraveneuze toediening van cyclofosfamide moet de infusie onmiddellijk worden gestopt, de extravasculaire cyclofosfamideoplossing moet worden opgezogen met de canule op zijn plaats en andere maatregelen die zich opdringen moeten worden opgestart. Het gebied moet daarna worden gespoeld met een fysiologische zoutoplossing, en de arm of het been moet rusten.

Gebruik bij patiënten met een nieraandoening

Bij patiënten met een nieraandoening, vooral bij patiënten met een ernstige nieraandoening, kan een verlaagde nieruitscheiding resulteren in verhoogde plasmaniveaus van cyclofosfamide en zijn metabolieten. Dit kan leiden tot een verhoogde toxiciteit en moet mee in overweging worden genomen bij het bepalen van de dosis voor deze patiënten. Zie rubriek 4.2.

Gebruik bij patiënten met een leveraandoening

Een ernstige leveraandoening kan worden geassocieerd met een gereduceerde werking van cyclofosfamide. Dit kan een negatieve impact hebben op de effectiviteit van de behandeling met cyclofosfamide en moet mee in overweging worden genomen bij het selecteren van de dosis en de interpretatie van de respons op de geselecteerde dosis. Zie rubriek 4.2.

Gebruik bij patiënten die een adrenolectomie hebben ondergaan

Patiënten met een bijnierfalen hebben mogelijk een hogere corticoïdevervangende dosis nodig wanneer ze worden blootgesteld aan stress door toxiciteit veroorzaakt door cytostatica, waaronder cyclofosfamide.

Gebruik bij patiënten met diabetes mellitus

Tevens is voorzichtigheid geboden bij patiënten met diabetes mellitus, aangezien cyclofosfamide kan interageren met insuline en andere hypoglycemische agentia (zie ook rubriek 4.5).

Gebruik bij patiënten die een recent chirurgische ingreep hebben ondergaan

In het algemeen is het aan te bevelen geen cytostatica (waaronder cyclofosfamide) toe te dienen kort (10 tot 14 dagen) na een chirurgische ingreep.

Cystitis en preventie van cystitis

Ter preventie van cystitis kan de cyclofosfamidebehandeling worden gecombineerd met UROMITEXAN (INN : mesna). Deze combinatie moet in elk geval worden toegediend bij gebruik van een booster-dosis cyclofosfamide (10 mg/kg en meer) en bij risicopatiënten zoals :

1. patiënten bij wie cystitis opgetreden is bij een vroegere therapie met cyclofosfamide, ifosfamide (HOLOXAN) of trofosfamide (Ixoten);
2. patiënten bij wie in het verleden het kleine bekken bestraald is;
3. patiënten met mictieklachten en klachten van de urinewegen.

Ter preventie van cystitis is het eveneens aan te bevelen tijdens de cyclofosfamidetherapie veel vocht toe te dienen en verhoogde diurese zorgen. Verder vindt de behandeling, vooral bij injectie van hoge eenmalige doses, 's morgens plaats. Bij toediening van hoge doses cyclofosfamide moet minstens 3 l vocht per 24 uur intraveneus worden toegediend, eventueel in combinatie met UROMITEXAN (mesna). Controle van urinesediment is aanbevolen.

Indien zich een geval van hemorrhagische cystitis voordoet, moet de behandeling onmiddellijk worden stopgezet. In geval conventionele maatregelen niet werken, kunnen urologische ingrepen noodzakelijk zijn (zoals transurethrale elektrocoagulatie, supravescicale urineafleiding).

Indien een acute ernstige blaasbloeding optreedt kan die onder meer worden behandeld door instillatie van 200 – 300 ml van een 5 % formaldehyde-Ed-VI-oplossing, die 1,75 % methanal bevat, in de blaas. De oplossing blijft 15 minuten in de blaas, waarna met 1 l water voor injecties wordt nagespoeld. Andere therapeutische mogelijkheden omvatten onder meer behandeling met intravesicaal toegediende prostaglandines (zoals alprostadil, dinoprostone, carboprost). Afhankelijk van de ernst van hematurie kunnen de dosering en de duur van de therapie verschillen.

Leukocyten- en bloedplaatjescontrole

Tijdens de behandeling moet regelmatig een leukocyten- en bloedplaatjes-controle plaatsvinden. Wanneer verschijnselen van myelosuppressie optreden wordt het aanbevolen om, indien nodig, de dosis aan te passen. Zie hiervoor onderstaande tabel. Tevens moet het urinesediment regelmatig worden gecontroleerd op de aanwezigheid van erythrocyten.

Aantal leucocyten/ μ l	Aantal bloedplaatjes/ μ l	Dosis
> 4000	> 100 000	100 % van de voorgenomen dosis
2500 – 4000	50 000 – 100 000	50 % van de voorgenomen dosis
< 2500	< 50 000	aanpassing tot de waarden normaliseren of een specifiek besluit genomen is

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Cyclofosfamide is inactief, maar wordt in de lever, voornamelijk door CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 en 3A4, omgezet tot in onder meer twee actieve metabolieten.

Een geplande gelijktijdige of latere toediening van andere substanties of behandelingen die het risico op of de ernst van toxische effecten zouden kunnen verhogen (als gevolg van farmacodynamische of farmacokinetische interacties) vergt een zorgvuldige individuele evaluatie van het verwachte voordeel en de risico's. Patiënten die dergelijke combinaties ontvangen, moeten van nabij worden gevolgd en op symptomen van toxiciteit worden gecontroleerd om een tijdige tussenkomst mogelijk te maken. Patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide en stoffen die de activering ervan reduceren, moeten worden gevolgd om een mogelijke verzwakking van de therapeutische effectiviteit en de nood aan een dosis-aanpassing te kunnen detecteren.

Interacties met een negatieve impact op de farmacokinetiek van cyclofosfamide en zijn metabolieten

Verminderde activering van cyclofosfamide kan de effectiviteit van een cyclofosfamidebehandeling wijzigen. Substanties die de activering van cyclofosfamide vertragen zijn o.a.:

- Aprepitant
- Bupropion
- Busulfan: een verminderde eliminatie van cyclofosfamide en een langere halfwaardetijd bij patiënten die een hoge dosis cyclofosfamide ontvangen minder dan 24 uur na een hoge dosis busulfan is gerapporteerd.
- Ciprofloxacine: Bij toediening voorafgaand aan de behandeling met cyclofosfamide (gebruikt voor conditionering voorafgaand aan beenmergtransplantatie), zou ciprofloxacine kunnen leiden tot een terugkeer van de onderliggende ziekte.
- Chlooramphenicol
- Fluconazole
- Itraconazole
- Prasugrel
- Sulfonamiden, zoals sulfadiazine, sulfamethoxazol en sulfapyridine
- Thiotepa: een sterke afremming van de biologische activering van cyclofosfamide bij toediening van thiotepa in chemotherapieregimes met hoge dosissen is gerapporteerd wanneer thiotepa 1 uur voor cyclofosfamide werd toegediend.
- Ondansetron: er zijn rapporten van een farmacokinetische interactie tussen ondansetron en hoge dosissen cyclofosfamide resulterend in een verminderde cyclofosfamide-AUC.
- grapefruit of pomelo, grapefruit- of pomeloessap

Een verhoging van de concentratie van cytotoxische metabolieten kan voorkomen bij gebruik van:

- Allopurinol: een toename van beenmergsuppressie is gerapporteerd
- Chloorhydraat
- Cimetidine
- Disulfiram
- Glycerinaldehyde
- inducerders van menselijke hepatische en extrahepatische microsomale enzymen (bijv. cytochroom P450-enzymen): de mogelijke hepatische en extrahepatische inductie van microsomale enzymen moet in overweging worden genomen bij een voorafgaande of samenvallende behandeling met stoffen waarvan men weet dat ze dergelijke enzymen induceren, zoals bijvoorbeeld rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, Sint-Janskruid, benzodiazepinen en corticosteroiden.
- Proteaseremmers: Het gelijktijdige gebruik van proteaseremmers kan de concentratie van cytotoxische metabolieten verhogen. Men heeft geconstateerd dat het gebruik van regimes op basis van proteaseremmers gepaard gaat met een hogere incidentie van infecties en neutropenie bij patiënten die cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide-(CDE) krijgen dan de toepassing van een regime op basis van NNRTI.

Farmacodynamische interacties en interacties met onbekende mechanismen met een impact op de toepassing van cyclofosfamide

Het gecombineerde of latere gebruik van cyclofosfamide en andere agentia met een gelijkaardige toxiciteit kan gecombineerde (verhoogde) toxische effecten veroorzaken.

- Een verhoogde hematotoxiciteit en/of immunosuppressie kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld,
 - ACE-remmers: ACE-remmers kunnen leukopenie veroorzaken.
 - Natalizumab
 - Paclitaxel: een verhoogde hematotoxiciteit is gerapporteerd wanneer cyclofosfamide werd toegediend na een infusie met paclitaxel.
 - Thiazide diuretica (b.v. hydrochloorthiazide): een toename van beenmergsuppressie is gerapporteerd.
 - Zidovudine

- Een verhoogde cardiotoxiciteit kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld,
 - Anthracyclines
 - Cytarabine
 - Pentostatine
 - Bestralingstherapie van de hartzone of een totale lichaamsbestraling in combinatie met een hoge dosis cyclofosfamide
 - Trastuzumab
- Een verhoogde pulmonaire toxiciteit kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld,
 - Amiodarone
 - G-CSF, GM-CSF (granulocyt kolonie stimulerende factor, granulocyt macrofaag kolonie stimulerende factor): rapporten suggereren een verhoogd risico op pulmonaire toxiciteit bij patiënten behandeld met cytotoxische chemotherapie met toepassing van cyclofosfamide en G-CSF of GM-CSF.
- Een verhoogde nefrotoxiciteit kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld,
 - Amfotericine B
 - Indometacine: acute waterintoxicatie is gerapporteerd bij het gelijktijdige gebruik van indometacine.
- Verhoging van andere toxiciteit
 - Azathioprine: verhoogd risico op hepatotoxiciteit (levernecrose)
 - Busulfan: bij patiënten die werden behandeld met hoge doses busulfan en cyclofosfamide (Bu/Cy schema) kwamen veno-occlusieve leverziekte en andere schadelijke effecten gerelateerd aan dit regime minder voor, wanneer de eerste dosis van cyclofosfamide meer dan 24 uur na de laatste dosis van busulfan werd toegediend, in vergelijking met toediening van cyclofosfamide binnen 24 uur (zie sectie 4.2 en 4.4).
 - Proteaseremmers: verhoogde incidentie van mucositis is gerapporteerd bij combinatie van een cyclofosfamide bevattende therapie (CDE) en saquinavir

Andere interacties

- Alcohol

Een gereduceerde antitumoractiviteit werd waargenomen bij tumordragende dieren tijdens de consumptie van ethanol (alcohol) en een samenvallende lage dosis cyclofosfamidemedicatie.

Bij sommige patiënten kan het gebruik van alcohol de door cyclofosfamide geïnduceerde misselijkheid en braakneigingen verergeren.

- Etanercept

Bij patiënten met granulomatose van Wegener werd de toevoeging van etanercept aan de standaardbehandeling, met inbegrip van cyclofosfamide, geassocieerd met een hogere incidentie van niet-cutane vaste tumoren.

- Metronidazole

Acute encefalopathie werd gerapporteerd bij een patiënt die cyclofosfamide en metronidazole toegediend kreeg. De causale associatie is onduidelijk.

In een studie met dieren werd de combinatie van cyclofosfamide met metronidazole geassocieerd met een verhoogde toxiciteit van cyclofosfamide.

- Tamoxifen

Het samenvallende gebruik van tamoxifen en chemotherapie kan het risico op trombo-embolische complicaties verhogen.

Interacties met een impact op de farmacokinetiek en/of de werking van andere geneesmiddelen

- Bupropion

Het cyclofosfamidemetabolisme via CYP2B6 kan het metabolisme van bupropion afremmen.

- Coumarines

Zowel een verhoogd als een verlaagd warfarine-effect zijn gerapporteerd bij patiënten die warfarine en cyclofosfamide toegediend kregen.

- Ciclosporine

Lagere serumconcentraties van ciclosporine zijn waargenomen bij patiënten die een combinatie van cyclofosfamide en ciclosporine toegediend kregen in vergelijking met patiënten aan wie enkel ciclosporine werd toegediend. Deze interactie kan leiden tot een verhoogde incidentie van graft-versus-host ziekte (GVHD).

- Depolariserende spierontspanners

De behandeling met cyclofosfamide veroorzaakte een duidelijke en persistente inhibitie van de cholinesterase-activiteit. Een langdurige apnoe kan voorkomen bij het gelijktijdige gebruik van depolariserende spierontspanners (bijv. succinylcholine, suxamethonium) als gevolg van een verminderde pseudocholinesterase concentratie. Wanneer een patiënt werd behandeld met cyclofosfamide binnen de 10 dagen voor een algemene anesthesie, moet de anesthesist worden verwittigd.

- Digoxine, β -acetyldigoxine

Er zijn rapporten van een verzwakking van de absorptie van digoxine- en β -acetyldigoxinetabletten bij een samenvallende cytotoxische behandeling.

- Vaccins

Het valt te verwachten dat de immuno-onderdrukkende werking van cyclofosfamide de respons op vaccinaties zal reduceren. Het gebruik van levende vaccins kan leiden tot een door het vaccin geïnduceerde infectie.

- Verapamil

Er zijn rapporten van een verminderde absorptie van oraal toegediend verapamil.

- Sulfonylureumderivaten

Bij gelijktijdig gebruik van cyclofosfamide en sulfonylureumderivaten kan een versterkte bloedsuikerdaling optreden.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

- Meisjes behandeld met cyclofosfamide tijdens de prepuberteit ontwikkelen over het algemeen op normale wijze secundaire seksuele karakteristieken en hebben regelmatige maandstonden.
- Meisjes behandeld met cyclofosfamide tijdens de prepuberteit hebben op latere leeftijd kinderen gebaard.
- Meisjes behandeld met cyclofosfamide die na de behandeling een ovariale functie hebben behouden lopen een hoger risico op het ontwikkelen van een premature menopauze (ophouden van maandstonden voor de leeftijd van 40 jaar).

Contraceptie bij mannen en vrouwen

- Zowel vrouwen als mannen mogen in de periode van 6 tot 12 maanden na het einde van de therapie geen kind verwekken.
- Seksueel actieve vrouwen en mannen moeten tijdens deze periodes effectieve contraceptiemethoden gebruiken.

Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens over het gebruik van cyclofosfamide tijdens de zwangerschap bij de mens. Er zijn meldingen van ernstige multipale congenitale afwijkingen na gebruik in het eerste trimester. In

experimenteel onderzoek bij dieren zijn, na toediening van cyclofosfamide, teratogeniteit en andere reproductietoxiciteit gezien (zie rubriek 5.3).

Op basis van de resultaten uit onderzoek bij dieren, human case reports en het werkingsmechanisme van de stof wordt het gebruik van cyclofosfamide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester afgeraden.

In ieder individueel geval moeten de te verwachten voordelen van de behandeling en het mogelijke risico voor de foetus worden afgewogen.

Borstvoeding

Cyclofosfamide wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan neutropenie, trombocytopenie, een laag hemoglobinegehalte en diarree bij kinderen veroorzaken. Cyclofosfamide is gecontra-indiceerd tijdens het geven van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Cyclofosfamide verstoort de ovogenese en spermatogenese. Het kan onvruchtbaarheid bij beide geslachten veroorzaken. Cyclofosfamide kan bij vrouwen voorbijgaande of permanente amenorroe veroorzaken, en bij jongens in de prepubertijd oligospermie of azoospermie. Mannen die worden behandeld met cyclofosfamide, worden vóór de behandeling geïnformeerd over de mogelijkheid van het opslaan en in conditie houden van vooraf geproduceerd sperma.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Patiënten die een behandeling met cyclofosfamide ondergaan, kunnen ongewenste effecten ervaren (waaronder misselijkheid, braken, duizeligheid, troebel zicht, visuele verzwakking) die het besturen van voertuigen of het bedienen van machines kunnen bemoeilijken. De beslissing om een voertuig te besturen of machines te bedienen moet op individuele basis worden genomen.

4.8. Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen uit klinische studies en post-marketing gegevens is gebaseerd op de volgende classificatie: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100 - <1/10$), soms ($\geq 1/1.000 - <1/100$), zelden ($\geq 1/10.000 - <1/1.000$), zeer zelden ($<1/10.000$), niet bekend.

Orgaansysteemcategorie (SOC)	Aanbevolen MedDRA term	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties ¹	Vaak
	Pneumonie	Soms
	Sepsis	Soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Acute leukemie	Zelden
	Myelodysplastisch syndroom	Zelden
	Secundaire tumoren	Zelden
	Blaaskanker	Zelden
	Ureterkanker	Zelden
	Tumorlytisch syndroom	Zeer zelden
	Non-Hodgkin lymfomen	Niet bekend
	Sarcoom	Niet bekend
	Niercelcarcinoom	Niet bekend
	Nierbekkenkanker	Niet bekend
Schildklierkanker	Niet bekend	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Myelosuppressie	Zeer vaak
	Leukopenie	Zeer vaak
	Neutropenie	Zeer vaak
	Febriële neutropenie	Vaak
	Trombocytopenie	Soms
	Anemie	Soms
	Uitgezaaide intravasculaire coagulatie	Zeer zelden

Orgaansysteemcategorie (SOC)	Aanbevolen MedDRA term	Frequentie
	Hemolytisch uremisch syndroom Agranulocytosis Lymfopenie Verlaagd hemoglobinegehalte	Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Anafylactische/anafylactoïde reactie Allergische reactie Anafylactische shock	Soms Soms Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	SIADH (syndroom van inadequate ADH-secretie)	Zeer zelden
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie Dehydratatie Hyponatremie Verhoogd bloedglucosegehalte Verlaagd bloedglucosegehalte	Soms Zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend
Psychische stoornissen	Verwardheid	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie Polyneuropathie Neuralgie Convulsie Dysgeusie Hypogeusie Duizeligheid Paresthesie Reversibele posterior leuko-encefalopatie-syndroom Myelopathie Hypo-esthesie Tremor Parosmie Encefalopathie	Soms Soms Soms Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig Gezichtsvermogen afgenomen Conjunctivitis Oogoeдем ² Verhoogde traanproductie	Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid Tinnitus	Soms Niet bekend
Hartaandoeningen	Cardiomyopathie Myocarditis Hartfalen ³ Tachycardie Ventriculaire aritmie Supraventriculaire aritmie Ventriculaire fibrillatie Angina pectoris Myocardinfarct Pericarditis Atriale fibrillatie Ventriculaire tachycardie Cardiogene shock Pericardiale effusie Bradycardie Hartkloppingen Verlengd QT-interval op	Soms Soms Soms Soms Zelden Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend

Orgaansysteemcategorie (SOC)	Aanbevolen MedDRA term	Frequentie
	elektrocardiogram	
Bloedvataandoeningen	Bloeding Trombo-embolisme Hypertensie Hypotensie Pulmonair embolisme Veneuze trombose Vasculitis Perifere ischemie Blozen	Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen ⁴	Acuut respiratoir distress syndroom (ARDS) Chronische pulmonaire interstitiële fibrose Pulmonair oedeem Bronchospasmen Dyspnoe Hypoxie Hoest Neusverstopping Orofaryngeale pijn Rhinorrhoe Niezen Pulmonale veno-occlusieve ziekte Obliteratieve bronchiolitis Allergische alveolitis Pneumonitis Pleurale effusie	Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Mucosale ontsteking Enterocolitis Acute pancreatitis Ascites Stomatitis Diarree Braken Constipatie Misselijkheid Buikpijn Parotisklier ontsteking Gastro-intestinale bloeding Cecitis	Vaak Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Verstoorde leverfuncties Hepatitis Veno-occlusieve leverziekte Hepatomegalie Geelzucht Hepatitis cholestatisch Leverinsufficiëntie Verhoogde leverenzymen	Zelden Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Huid- en onderhuidaandoeningen	Alopecie ⁵ Rash Dermatitis Stevens-Johnson syndroom Toxische epidermale necrolyse	Zeer vaak Zelden Zelden Zeer zelden Zeer zelden

Orgaansysteemcategorie (SOC)	Aanbevolen MedDRA term	Frequentie
	Nagelverkleuring ⁶ Huidverkleuring Erytheem in het bestraalde veld Pruritus (inclusief jeuk als gevolg van ontsteking) Erythema multiforme Palmoplantaire erythrodysesthesie-syndroom (hand-voet syndroom) Urticaria Erytheem Gelaatszwelling Hyperhidrose	Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rhabdomyolyse Krampen Sclerodermie Spierspasmen Myalgie Artralgie	Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Cystitis Hematurie Hemorragische cystitis Suburethrale bloeding Oedeem van de blaaswand Blaasfibrose Nierinsufficiëntie Bloed creatinine verhoogd Tubulaire niernecrose Toxische nefropathie Ureteritis Blaasconstrictie Nefrogene diabetes insipidus Atypische epitheelcellen van de urineblaas Bloed ureum verhoogd	Zeer vaak Zeer vaak Vaak Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Vroegtijdige bevalling	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Verzwakking van de spermatogenese Ovulatiestoornis (zelden onomkeerbaar) Amenorrhoe ⁷ Azoöspermie/aspermie ⁷ Oligospermie ⁷ Onvruchtbaarheid Oligomenorrhoe Atrofie testis	Vaak Soms Zelden Zelden Zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Intra-uterine sterfte Foetale misvorming Foetale groeivertraging Foetale schade Carcinogeen effect bij nageslacht	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts Rillingen Asthenie Malaise Pijn aan de borst	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Zelden

Orgaansysteemcategorie (SOC)	Aanbevolen MedDRA term	Frequentie
	Hoofdpijn Multi-orgaanfalen Reacties op de plaats van injectie/infusie (trombose, necrose, flebitis, ontsteking, pijn, zwelling, erytheem)	Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden
Onderzoeken	Verhoogde lactaatdehydrogenase in het bloed Verhoogd gehalte aan C-reactieve proteïnen ECG wijzigingen Verlaagde LVEF Gewichtstoename Gereduceerde niveaus van vrouwelijke geslachtshormonen Verlaagd estrogeengehalte in het bloed Verhoogd gonadotropinegehalte in het bloed	Soms Soms Soms Soms Zeer zelden Soms Niet bekend Niet bekend

¹ Een verhoogd risico op en verhoogde ernst van longontstekingen (ook met fatale afloop), andere bacteriële, schimmel-, virale, protozoale en parasitische infecties; reactivering van latente infecties, met inbegrip van virale hepatitis, tuberculose, JC-virus met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (ook met fatale afloop), *pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsis en septische shocks (ook met dodelijke afloop)

² waargenomen in samenhang met allergische reactie

³ met inbegrip van fatale gevallen

⁴ Alhoewel de incidentie van met cyclofosfamide geassocieerde pulmonaire toxiciteit laag is, is de prognose voor getroffen patiënten slecht.

⁵ kan zich voortzetten tot kaalheid

⁶ van de handpalmen en hielen

⁷ persistent

Opmerking :

Bepaalde complicaties zoals trombo-embolieën, gedissemineerde intravasculaire coagulatie of het hemolytisch uremisch syndroom kunnen optreden als gevolg van de onderliggende aandoeningen, maar de frequentie ervan kan toenemen door chemotherapie met ENDOXAN.

4.9. Overdosering

- Ernstige gevolgen van overdosering zijn onder andere manifesteringen van dosisafhankelijke gevallen van toxiciteit zoals myelosuppressie, urotoxiciteit, cardiotoxiciteit (met inbegrip van hartfalen), veno-occlusieve hepatische ziekte en stomatitis. Zie rubriek 4.4.
- Patiënten die een overdosis hebben gekregen, moeten van nabij worden opgevolgd en gecontroleerd op de ontwikkeling van gevallen van toxiciteit en van hematotoxiciteit in het bijzonder.
- Er is geen specifiek tegengif voor cyclofosfamide gekend.
- In geval van inname van een acute overdosering tabletten kan absorptieverminderde therapie (maagspoelen binnen 1 uur na inname, toediening van geactiveerde kool in combinatie met laxans) worden toegepast.
- Cyclofosfamide en zijn metaboliëten zijn dialyseerbaar. Daarom is een snelle hemodialyse aangewezen bij de behandeling van een suïcidale of accidentele overdosis of intoxicatie.
- Overdosering moet worden behandeld met ondersteunende maatregelen, inclusief een gepaste behandeling volgens de meest recente medische inzichten van eventueel hiermee gepaard gaande infecties, myelosuppressie of een andere toxiciteit.

Cystitis-profylaxe met UROMITEXAN (mesna) kan helpen bij het voorkomen of beperken van urotoxische effecten bij een overdosering van cyclofosfamide.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

ATC-code : L01AA01.

De cytostatische werking van cyclofosfamide is aangetoond in een groot aantal verschillende tumoren. Cyclofosfamide grijpt waarschijnlijk aan op de G₂-of S-fase van de celcyclus. Het moet nog worden aangetoond of het cytostatische effect volledig afhankelijk is van alkylering van het DNA of ook andere mechanismen zoals remming van chromatinetransformatieprocessen of remming van DNA-polymerasen een rol spelen.

De immuunsuppressieve werking van cyclofosfamide berust op het feit dat cyclofosfamide een remmende werking heeft op B-cellen, CD4+-T-cellen en in mindere mate op CD8+-T-cellen. Daarnaast wordt aangenomen dat cyclofosfamide een remmende werking heeft op de suppressorcellen, die de IgG₂-klasse van antistoffen reguleren.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Cyclofosfamide wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd vanuit plaatsen waar het parenteraal toegediend is. Cyclofosfamide wordt ook na orale toediening bijna volledig geabsorbeerd. De plasmaconcentraties na intraveneuze en orale toediening zijn gelijkwaardig.

Distributie

Cyclofosfamide wordt voor <20% aan plasma eiwitten gebonden. De eiwitbinding van de metabolieten van cyclofosfamide is hoger doch minder dan 70%. In welke mate de actieve metabolieten eiwitgebonden zijn, is niet bekend.

Cyclofosfamide gaat over in de cerebrospinale vloeistof en de moedermelk. Cyclofosfamide en metabolieten kunnen de placenta passeren.

Metabolisme

Cyclofosfamide wordt toegediend als een inactieve prodrug die geactiveerd wordt in de lever tot de actieve metabolieten 4-hydroxy-cyclofosfamide en aldofosfamide (tautomere vorm van 4-hydroxy-cyclofosfamide) via fase I metabolisme door cytochroom P450 (CYP) enzymen. Verschillende CYP isoenzymen dragen bij tot de bioactivatie van cyclofosfamide, ondermeer CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 en 3A4, waarbij 2B6 de hoogste 4-hydroxylase activiteit vertoont. Detoxificatie gebeurt voornamelijk via glutathion-S-transferases (GSTA1, GSTP1) en alcohol dehydrogenase (ALDH1, ALDH3). Twee tot vier uur na toediening van cyclofosfamide (i.v., oraal) zijn de plasmaconcentraties van de actieve metabolieten maximaal, waarna een snelle afname van de plasmaconcentraties plaatsvindt.

Eliminatie

De plasmahalfwaardetijd van cyclofosfamide bedraagt ongeveer 4 tot 8 uur. De plasmahalfwaardetijden van de actieve metabolieten zijn niet bekend.

Cyclofosfamide en de metabolieten worden voornamelijk uitgescheiden via de nieren

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit

De acute toxiciteit van cyclofosfamide is relatief laag en onder meer onderzocht bij ratten, muizen, cavia's, konijnen en honden.

Chronische toxiciteit

Langdurige toediening van toxische doseringen leidt tot leverbeschadigingen die zich manifesteren als een vette degeneratie gevolgd door necrose. Het darmslijmvlies wordt niet aangetast. Bij konijnen en honden zijn drempelwaarden van dit hepatotoxische effect vastgesteld.

Mutageniteit en carcinogeniteit

In verschillende *in-vitro*- en *in-vivotests* zijn mutagene effecten van cyclofosfamide aangetoond. Ook bij de mens zijn chromosoomafwijkingen waargenomen na toediening van cyclofosfamide.

Dierexperimenten in ratten en muizen hebben carcinogene effecten van cyclofosfamide aangetoond.

Teratogeniteit

In verschillende diersoorten (muizen, ratten, konijnen, resusapen en honden) zijn teratogene effecten van cyclofosfamide aangetoond. Het kan afwijkingen van het skelet en het weefsel alsook andere misvormingen veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) bevat mannitol (E 421).

ENDOXAN omhulde tabletten bevatten :

glycerol 85 %, gelatine, magnesiumstearaat, talk, calciumhydroxyfosfaat, lactose, maïszetmeel, was, polysorbaat 20, carboxymethylcellulosenatrium, povidon 25, siliciumdioxide, polyethyleenglycol 35000, calciumcarbonaat, titaandioxide (E 171) en saccharose.

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Oplossingen die benzylalcohol bevatten, kunnen de stabiliteit van cyclofosfamide negatief beïnvloeden.

6.3. Houdbaarheid

Lyofilisaat, poeder voor oplossing voor injectie: 200 mg: 3 jaar.

Lyofilisaat, poeder voor oplossing voor injectie: 500 mg, 1000 mg, 2000 mg: 2 jaar

De gereconstitueerde oplossing is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur wanneer die bewaard wordt bij een temperatuur niet hoger dan 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct na reconstitutie worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitutie microbiologische contaminaties uitsluit. In dat laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie en bedraagt de termijn normaal niet meer dan 24 uur bij 2°C – 8°C, tenzij reconstitutie plaatsgevonden heeft onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Omhulde tablet : 3 jaar.

De uiterste gebruiksdatum is vermeld op de verpakking.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Niet bewaren boven 25°C.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat), bestaat in de volgende verpakkingsgroottes :

Type I-glas 20 ml injectieflacon à 200 mg cyclofosfamide, per stuk verpakt.

Type II-glas 50 ml injectieflacon à 500 mg cyclofosfamide, per stuk verpakt.
Type II-glas 100 ml injectieflacon à 1000 mg cyclofosfamide, per stuk verpakt.
Type II-glas 100 ml injectieflacon à 2000 mg cyclofosfamide, per stuk verpakt.

5 pvc-/aluminium doordrukstrips van 10 omhulde tabletten van 50 mg cyclofosfamide.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Tabletten:

De coating van de tabletten verhindert rechtstreeks contact met het werkzaam bestanddeel door de personen die de tabletten hanteren. Om de ongewenste blootstelling door derden aan het werkzaam bestanddeel te voorkomen, dienen de tabletten niet in stukken verdeeld of geplet te worden.

Poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat):

Per 100 mg cyclofosfamide moet 5 ml oplosmiddel worden toegevoegd voor de bereiding van de oplossing.

Aan de injectieflacons met ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat), worden de hieronder genoemde hoeveelheden water voor injecties toegevoegd. Fysiologisch zout mag niet als oplosmiddel gebruikt worden.

Injectieflacon van 200 mg : 10 ml
Injectieflacon van 500 mg : 25 ml
Injectieflacon van 1000 mg : 50 ml
Injectieflacon van 2000 mg : 100 ml

Tijdens de injectie van het oplosmiddel in de injectieflacon ontstaat een abnormaal hoge druk die daarna verdwijnt zodra een tweede steriele naald door de rubber dop van de injectieflacon gestoken wordt. Het poeder lost gemakkelijk op wanneer de injectieflacon goed geschud wordt om een heldere oplossing te verkrijgen. Indien het poeder niet direct oplost, wordt geadviseerd de oplossing enige minuten te laten staan. De oplossing wordt zo snel mogelijk na de bereiding toegediend.

Deze ENDOXAN-oplossing kan worden toegediend via een langzame, directe intraveneuze injectie of via infusie. In geval van een infusie kan de ENDOXAN-oplossing worden toegevoegd aan bijvoorbeeld een glucoseoplossing.

Bij de reconstitutie en de toepassing van ENDOXAN gelden de voor cytostatica in het algemeen in acht te nemen regels. De reconstitutie vindt zo mogelijk plaats in een laminaire airflowkast. Gezichtsmasker en beschermende handschoenen moeten worden gedragen. Bij eventueel morsen grondig met water afspoelen. Indien ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat), is bewaard (bijvoorbeeld tijdens transport) boven de aangegeven bewaartemperatuur, dan kan dat leiden tot smelten van het cyclofosfamide. Injectieflacons waarvan het cyclofosfamide gesmolten is, zijn optisch herkenbaar. Cyclofosfamide is een wit poeder en gesmolten cyclofosfamide is een heldere of geelachtige viskeuze vloeistof (meestal waarneembaar als gecondenseerde druppels). Injectieflacons met gesmolten cyclofosfamide mogen niet meer worden gebruikt.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Baxter B.V., Kobaltweg 49, NL-3542 CE Utrecht, Nederland

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 01155 (ENDOXAN omhulde tablet, omhulde tabletten 50 mg).
RVG 08058 (ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) 200 mg, 500 mg, 1000 mg, 2000 mg).

9. **DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

De datum van inschrijving is 22 oktober 1981.

10. **DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 1,2,6.3, 6.5 en 6.6: 28-1-2013