

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Endoxan 100 mg / 200 mg / 500 mg / 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie/infusie  
Endoxan 200 mg / 500 mg / 1000 mg, lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

### Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

#### **Injectieflacons van 100 mg:**

cyclofosfamide (equivalent met 100 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

#### **Injectieflacons van 200 mg:**

cyclofosfamide (equivalent met 200 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

#### **Injectieflacons van 500 mg:**

cyclofosfamide (equivalent met 500 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

#### **Injectieflacons van 1000 mg:**

cyclofosfamide (equivalent met 1000 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

### Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie

#### **Injectieflacons van 200 mg:**

cyclofosfamidemonohydraat (equivalent met 200 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

#### **Injectieflacons van 500 mg:**

cyclofosfamidemonohydraat (equivalent met 500 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

#### **Injectieflacons van 1000 mg:**

cyclofosfamidemonohydraat (equivalent met 1000 mg waterrijke cyclofosfamide) – per dosis

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie.

Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1. Therapeutische indicaties

Endoxan is geïndiceerd voor gebruik in de volgende gevallen:

Antineoplastische behandeling van:

- maligne Hodgkin- en non-Hodgkinlymfomen,
- multipole myelomen,
- acute leukemieën,
- niet-holle tumoren en hun metastasen. Voornamelijk: kleincellige longkanker, borstkanker, eierstokkanker, prostaatkanker en sarcomen.

Endoxan wordt ook (zelden) gebruikt voor immunosuppressieve behandelingen bij zeer ernstige gevallen van niet-kwaadaardige ziekten (uitzonderlijk gebruik bij een vitale indicatie en na mislukking van de klassieke behandeling).

### 4.2. Dosering en wijze van toediening

Endoxan moet worden gebruikt door medici die ervaring hebben in het toepassen van chemotherapie bij kanker.

Endoxan kan enkel worden toegediend waar de nodige infrastructuur beschikbaar is voor de regelmatige opvolging van klinische, biochemische en hematologische parameters vóór, tijdens en na de toediening en onder leiding van een gespecialiseerde oncologieafdeling.

#### *Dosering*

De dosering moet op individuele basis gebeuren.

Doses en behandelingsduur en/of behandelingsintervallen zijn afhankelijk van de therapeutische indicatie, het schema van een combinatietherapie, van de algemene gezondheidstoestand en de orgaanfunctie van de patiënt, en van de resultaten van de laboratoriummonitoring (in het bijzonder de hematologische monitoring).

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

Het gebruik van hematopoëse-stimulerende agentia (hemopoëtische groeifactoren en erythropoëtines of erythropoëtine-analogen) kan worden overwogen om het risico op complicaties van myelosuppressie te verminderen en/of de toediening van de beoogde dosis te vergemakkelijken.

Inductiebehandeling: Doorgaans wordt de inductiebehandeling met Endoxan, gemiddeld 925 tot 1100 mg/m<sup>2</sup> om de 10 tot 20 dagen, uitgevoerd via parenterale weg (langzame rechtstreekse injectie via intraveneuze weg).

Als Endoxan niet intraveneus kan worden toegediend (vanwege ontoegankelijke aders), mag het product intramusculair worden toegediend, bij voorkeur verdeeld over twee verschillende toedieningsplaatsen.

Onderhoudsbehandeling: De dagelijkse dosis bedraagt 50 tot 200 mg (dit zijn 1 tot 4 omhulde tabletten per dag). Omhulde tabletten worden bij voorkeur 's morgens in één keer en met een grote hoeveelheid vloeistof ingenomen.

#### *Wijze van toediening*

Cyclofosfamide is inert tot het geactiveerd wordt door enzymen in de lever. Er wordt echter aanbevolen om, zoals bij alle cytotoxische stoffen, de reconstitutie te laten uitvoeren door daartoe opgeleid personeel, in een specifiek daartoe voorzien ruimte.

Personen die de bereiding hanteren, moeten veiligheidshandschoenen dragen. Er moet op worden gelet dat het product niet in de ogen opspat. Het product mag niet worden gehanteerd door vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden gecontroleerd op de afwezigheid van deeltjes en verkleuring, wanneer de oplossing en de verpakking dit toelaten.

Intraveneuze toediening gebeurt bij voorkeur via een infusie.

Om de kans op ongewenste effecten die lijken af te hangen van de snelheid van de toediening (bv. zwelling van het aangezicht, hoofdpijn, neusverstopping, hoofdhuid) te verminderen, moet cyclofosfamide zeer langzaam worden geïnjecteerd of via een infuus worden toegediend.

De duur van de infusie moet ook worden aangepast aan het volume en het type infusievloeistof.

Bij rechtstreekse injectie moet Endoxan worden gereconstitueerd met fysiologische zoutoplossing (0,9% natriumchloride).

Endoxan gereconstitueerd met water is hypotonisch en kan niet direct worden geïnjecteerd.

Voor aanwijzingen voor reconstitutie van het geneesmiddel vóór toediening, zie rubriek 6.6.

### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie**

Per 100 mg Endoxan moet 5 ml pyrogeenvrije fysiologische zoutoplossing worden toegevoegd voor de bereiding van de oplossing. De Endoxan-oplossing kan worden toegediend via een langzame rechtstreekse intraveneuze injectie of via infusie. In geval van infusie kan de Endoxan-oplossing worden toegevoegd aan bijvoorbeeld een sorbitol- of glucoseoplossing. Tijdens de injectie van het oplosmiddel in de injectieflacon ontstaat een abnormaal hoge druk die daarna verdwijnt zodra een tweede steriele injectienaald door de rubberen stop van de injectieflacon wordt gestoken. Het product lost gemakkelijk op wanneer de injectieflacon goed geschud wordt om een heldere oplossing te verkrijgen.

De oplossing moet zo snel mogelijk na bereiding worden geïnjecteerd (zie rubriek 6.3).

### **Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

Tijdens de injectie van het oplosmiddel in de injectieflacon ontstaat een abnormaal hoge druk die daarna verdwijnt zodra een tweede steriele injectienaald door de rubberen stop van de injectieflacon wordt gestoken.

De oplossing moet zo snel mogelijk na bereiding worden geïnjecteerd (zie rubriek 6.3).

Per 100 mg Endoxan moet 5 ml water voor injecties worden toegevoegd voor de bereiding van de oplossing (fysiologische zoutoplossing wordt niet gebruikt). Het water mag worden vervangen door een gelijkaardige hoeveelheid glucose- of fructoseoplossing. In dat geval moet de injectie onmiddellijk na bereiding van de oplossing plaatsvinden. De Endoxan-oplossing kan worden toegediend via een langzame rechtstreekse intraveneuze injectie of via infusie. In geval van infusie kan de Endoxan-oplossing worden toegevoegd aan bijvoorbeeld een sorbitol- of glucoseoplossing.

Voorafgaand aan de parenterale toediening moet de stof volledig worden opgelost.

### **Leverfalen**

Een afgenomen leverfunctie kan worden geassocieerd met een verminderde activering 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.

### **Nierfalen**

Bij patiënten met een afgenomen nierfunctie, vooral bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, kan een verminderde uitscheiding via de nieren leiden tot 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 dosering voor deze patiënten.

Cyclofosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar, hoewel de klaring kan variëren afhankelijk van het gebruikte dialysesysteem. Bij patiënten die een dialyse moeten ondergaan, moet ervoor worden gezorgd dat er een consistent interval is tussen de toediening van cyclofosfamide en de dialyse. Zie rubriek 4.4.

### **Ouderen**

Bij oudere patiënten moet de opvolging van de toxiciteit en de noodzaak van dosisaanpassing een afspiegeling zijn van de verhoogde frequentie van een afgenomen functie van lever, nieren, hart en

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

#### Pediatrische patiënten

Bovenstaande geadviseerde doseringen kunnen ook worden gebruikt voor de cytostatische behandeling van kinderen, voor zover de dosering aangepast wordt aan het lichaamsgewicht van de patiënt.

Er zijn voor deze groep geen specifieke ongewenste effecten gemeld.

#### *Wijze van toediening*

Voor de activering van cyclofosfamide is een levermetabolisme nodig en daarom heeft orale en intraveneuze toediening de voorkeur.

Tijdens of onmiddellijk na de toediening moeten de juiste hoeveelheden vloeistoffen worden ingenomen of toegediend via infusie voor geforceerde diurese en zo het risico op toxiciteit van de urine te verminderen. Daarom moet Endoxan 's morgens worden toegediend. Zie rubriek 4.4.

### **4.3. Contra-indicaties**

Endoxan is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof, voor een van zijn metabolieten of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- acute infecties,
- beenmergaplasië,
- urineweginfecties,
- acute urotheliale toxiciteit door cytotoxische chemotherapie of radiotherapie,
- urinewegobstructies.

Endoxan kan niet worden gebruikt voor de behandeling van niet-kwaadaardige ziekten, behalve voor het doel van immuunsuppressie in situaties van leven of dood.

Endoxan is gecontra-indiceerd tijdens de borstvoeding.

### **4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik**

De risicofactoren voor cyclofosfamidetoxiciteit en complicaties die hieronder en in andere hoofdstukken zijn beschreven, kunnen een contra-indicatie vormen als cyclofosfamide niet wordt gebruikt voor het behandelen van een levensbedreigende aandoening. In deze situaties is een individuele beoordeling van het risico en de verwachte voordelen vereist.

#### **WAARSCHUWINGEN**

##### Myelosuppressie, immuunsuppressie, infecties

- Behandeling met cyclofosfamide kan leiden tot myelosuppressie en een aanzienlijke onderdrukking van de immuunresponsen.
- Cyclofosfamide-geïnduceerde myelosuppressie kan leukopenie, neutropenie, trombocytopenie (geassocieerd met een verhoogd risico op hemorragieën) en anemie veroorzaken.
- Ernstige immuunsuppressie heeft geleid tot zeer ernstige, soms fatale, infecties. Er zijn ook gevallen van septikemie en septische shock gemeld. De gemelde infecties met cyclofosfamide omvatten pneumonie, evenals andere bacteriële, mycotische, virale, protozoaire en parasitaire infecties.
- Latente infecties kunnen worden gereactiveerd. Deze reactivering is gemeld voor verschillende bacteriële, mycotische, virale, protozoaire en parasitaire infecties.
- Infecties moeten op passende wijze worden behandeld.

- In sommige gevallen van neutropenie kan antimicrobiële profylaxe volgens het oordeel van de behandelende arts aangewezen zijn.
- In geval van neutropene koorts zijn antibiotica en/of antimycotica vereist.
- Cyclofosfamide moet met voorzichtigheid worden gebruikt of zelfs helemaal niet bij patiënten met een ernstige insufficiëntie van de beenmergfunctie en bij patiënten met een ernstige immuunsuppressie.
- Behoudens hoogst noodzakelijk mag cyclofosfamide niet worden toegediend aan patiënten bij wie de leukocytentelling lager is dan 2500 cellen/microliter (cellen/mm<sup>3</sup> en/of met een plaatjestelling lager dan 50.000 cellen/microliter (cellen/mm<sup>3</sup>).
- Bij patiënten die een ernstige infectie hebben of ontwikkelen, is behandeling met cyclofosfamide mogelijk niet geïndiceerd, of moet mogelijk worden onderbroken, of de dosis moet mogelijk worden verlaagd.
- In principe kan de daling van de leukocyten- en trombocytentelling in perifeer bloed en de tijd tot herstel toenemen als de dosis cyclofosfamide verhoogt.
- De dip van de leukocyten- en trombocytentelling wordt doorgaans bereikt in de loop van de eerste of tweede week van de behandeling. Het beenmerg herstelt relatief snel, en het aantal perifere bloedcellen normaliseert zich meestal na ongeveer 20 dagen.
- Ernstige myelosuppressie is zeer waarschijnlijk, vooral bij patiënten die eerder of gelijktijdig met chemotherapie en/of radiotherapie zijn behandeld.
- Een strikte hematologische bewaking tijdens de behandeling is vereist bij alle patiënten.
- Er moet vóór elke toediening en regelmatig tijdens de behandeling een leukocytentelling worden uitgevoerd (met tussenpozen van 5 tot 7 dagen aan het begin van de behandeling, en om de 2 dagen als de telling onder de 3000 cellen/microliter (cellen/mm<sup>3</sup>) valt).
- De plaatjestelling en het hemoglobinegehalte moeten vóór elke toediening en met passende tussenpozen na de toediening worden gemeten.

#### Renale toxiciteit en toxiciteit van de urinewegen

- Er zijn meldingen van bloederige cystitis, pyelitis, ureteritis en hematurie tijdens de therapie met cyclofosfamide. Ontwikkeling van ulceratie/necrose, fibrose/contractie van de blaas en tweede primaire maligniteit zijn mogelijk.
- Urotoxiciteit kan een onderbreking van de behandeling noodzakelijk maken.
- Een cystectomie kan noodzakelijk worden in geval van fibrose, bloeding of een secundaire maligniteit.
- Er zijn gevallen van fatale urotoxiciteit gemeld.
- Urotoxiciteit kan optreden bij kortdurend of langdurig gebruik van cyclofosfamide. Er zijn gevallen gemeld van bloederige cystitis na een eenmalige dosis met cyclofosfamide.
- Eerdere of concomitante radiotherapie of behandeling met busulfan kan het risico op een door cyclofosfamide geïnduceerde bloederige cystitis vergroten.
- Doorgaans is cystitis in een eerste fase abacterieel. Een secundaire bacteriële kolonisatie is mogelijk.
- Alvorens een behandeling te starten, moet elke urinewegobstructie worden uitgesloten of gecorrigeerd (zie rubriek 4.3).
- Het unisesediment evenals het serumcreatininegehalte moeten 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 diurese te forceren, kan de frequentie en ernst van deze urineblaastoxiciteit aanzienlijk verkleinen. Het is belangrijk te verzekeren dat patiënten hun blaas regelmatig ledigen.
- Hematurie verdwijnt doorgaans binnen enkele dagen na het stopzetten van de behandeling met cyclofosfamide maar kan ook aanhouden.
- Over het algemeen moet de therapie met cyclofosfamide worden stopgezet bij ernstige bloederige cystitis.
- Cyclofosfamide is ook geassocieerd met nefrotoxiciteit, waaronder tubulaire niernecrose.

- Er zijn meldingen van hyponatriëmie geassocieerd met een verhoging van het totale lichaamswater, een acute waterintoxicatie en een syndroom geassocieerd met SIADH (syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon) in combinatie met de toediening van cyclofosfamide. Er zijn gevallen met fatale afloop gemeld.

#### Cardiotoxiciteit, gebruik bij patiënten met hartaandoening

- Myocarditis al dan niet geassocieerd met pericarditis, welke gepaard kunnen gaan met pericardeffusies en ernstige harttamponades, zijn gerapporteerd bij een cyclofosfamidetherapie en hebben geleid tot ernstig, soms fataal, falen van de hartfunctie.
- Histopathologisch onderzoek bracht vooral hemorrhagische pericarditis aan het licht. Hemopericard is gerapporteerd als secundaire aandoening voortvloeiend uit hemorrhagische pericarditis en myocardnecrose.
- Acute harttoxiciteit is gerapporteerd met een eenmalige dosis van minder dan 20 mg/kg cyclofosfamide.
- Na blootstelling aan behandelingsschema's waarin cyclofosfamide is opgenomen, zijn er gevallen gemeld van supraventriculaire aritmie (inclusief atriale flutter en atriale fibrillatie) en van ventriculaire aritmie (inclusief ernstige verlenging van het QT-interval geassocieerd met ventriculaire tachyarritmie) bij patiënten met en patiënten zonder andere tekenen van cardiotoxiciteit.
- Cyclofosfamide kan het risico op cardiotoxiciteit doen toenemen, bijvoorbeeld na hoge doses cyclofosfamide, bij patiënten op gevorderde leeftijd en bij patiënten die voorafgaand radiotherapie van de hartstreek hebben ondergaan en/of voorafgaande of gelijktijdige behandeling met andere cardiotoxische agentia hebben gekregen. Zie rubriek 4.5.
- Wees bijzonder voorzichtig bij patiënten met risicofactoren voor cardiotoxiciteit en bij patiënten met een reeds bestaande hartaandoening.

#### Longvergiftiging

- Er zijn gevallen gemeld van pneumonitis en longfibrose tijdens en na de behandeling met cyclofosfamide. Er zijn ook pulmonale veno-occlusieve ziekten en andere vormen van longvergiftiging gemeld.  
Er is melding gemaakt van longvergiftiging met als gevolg respiratoir falen.
- Alhoewel de incidentie van met cyclofosfamide geassocieerde longvergiftiging laag is, is de prognose voor getroffen patiënten slecht.
- Een late uitbraak van pneumonitis (meer dan 6 maanden na aanvang van de cyclofosfamidebehandeling) lijkt gepaard te gaan met een bijzonder hoge mortaliteit. Pneumonitis kan zich zelfs jaren na de behandeling met cyclofosfamide ontwikkelen.
- Er is acute longvergiftiging gemeld na een eenmalige dosis cyclofosfamide.

#### Secundaire tumoren

- Zoals bij elke cytotoxische therapie houdt een behandeling met cyclofosfamide het risico op de ontwikkeling van secundaire tumoren en hun precursoren als tardieve complicaties in.
- Het risico op kanker van de urinewegen en het risico 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 het primair maligne neoplasma zich verschillende jaren later nadat met de cyclofosfamidebehandeling was gestopt. Er werd ook melding gemaakt van een maligne tumor na blootstelling in utero.
- Het risico op blaaskanker kan aanzienlijk worden gereduceerd door de preventie van bloederige cystitis.

#### Veno-occlusieve leverziekte

- Er zijn gevallen van hepatische veno-occlusieve ziekte (VOLD – *Veno-Occlusive Liver Disease*) gemeld bij patiënten die cyclofosfamide kregen toegediend.

- Een cytoreductief regime ter voorbereiding op een beenmergtransplantaat in combinatie met een systemische bestraling, busulfan of andere agentia, is geïdentificeerd als een belangrijk risico op het ontwikkelen van VOLD (zie rubriek 4.5). Na de cytoreductieve therapie ontwikkelt het klinische syndroom zich meestal 1 tot 2 weken na transplantaat en wordt het gekenmerkt door plotselinge gewichtstoename, pijnlijke hepatomegalie, ascites en hyperbilirubinemie/icterus.
- Er zijn echter ook gevallen gemeld van VOLD die zich geleidelijk ontwikkelt bij patiënten die lange tijd lage doses immunosuppressiva met cyclofosfamide toegediend kregen.
- Hepatorenale syndroom en multiorgaanfalen kunnen zich ontwikkelen als een complicatie van VOLD. Er zijn fatale gevallen van VOLD gemeld geassocieerd met cyclofosfamide.
- Risicofactoren die een patiënt gevoelig maken voor het ontwikkelen van VOLD na een hooggedoseerde cytoreductieve therapie zijn onder meer:
  - vooraf bestaande stoornissen in de leverfunctie,
  - voorafgaande radiotherapie van onderbuik en
  - een lage prestatiescore.

### Genotoxiciteit

Cyclofosfamide is genotoxisch en mutageen in somatische cellen en in mannelijke en vrouwelijke kiemcellen. Daarom mogen vrouwen niet zwanger worden en mogen mannen geen kind verwekken tijdens de therapie met cyclofosfamide en gedurende 6 maanden na het einde van de therapie.

- Uit gegevens van dieronderzoek blijkt dat blootstelling van eicellen tijdens de follikelontwikkeling kan leiden tot minder levensvatbare implantaties en zwangerschappen en tot een verhoogd risico op misvormingen. Dit effect moet worden overwogen in geval van in-vitrofertilisatie of geplande zwangerschap na het staken van de therapie met cyclofosfamide. De precieze duur van de folliculaire ontwikkeling bij de mens is onbekend, maar het kan langer zijn dan 12 maanden.
- Seksueel actieve vrouwen en mannen moeten tijdens deze periodes effectieve anticonceptiemethoden gebruiken.

Zie ook rubriek 4.6.

### Effecten op de vruchtbaarheid

- Cyclofosfamide verstoort de ovogenese en spermatogenese. Het kan steriliteit bij beide geslachten veroorzaken.
- Blijkbaar is de ontwikkeling van de steriliteit afhankelijk van de dosis cyclofosfamide, de duur van de therapie en de toestand van de gonadale functie op het moment van de behandeling.
- Door cyclofosfamide geïnduceerde steriliteit kan onomkeerbaar zijn bij sommige patiënten.

### Bij vrouwen

- Amenorroe, van voorbijgaande of permanente aard, geassocieerd met verminderde oestrogenniveaus en verhoogde secretie van gonadotrofine, komt voor bij een aanzienlijk deel van de vrouwen die een behandeling met cyclofosfamide ondergaan.
- Bij oudere vrouwen kan amenorroe permanent zijn.
- Er werd ook melding gemaakt van oligomenorrhoea in combinatie met een behandeling met cyclofosfamide.
- Meisjes behandeld met cyclofosfamide tijdens de prepuberteit ontwikkelen over het algemeen op normale wijze secundaire seksuele karakteristieken en hebben een normale menstruatie.
- Meisjes behandeld met cyclofosfamide tijdens de prepuberteit zijn op latere leeftijd kinderen zwanger geworden.
- Meisjes behandeld met cyclofosfamide die na de behandeling een ovariale functie hebben behouden lopen een hoger risico op het ontwikkelen van voortijdige menopauze (ophouden van de menstruatie voor de leeftijd van 40 jaar).

### Bij mannen

- Mannen die behandeld worden met cyclofosfamide kunnen oligospermie of azoöspermie ontwikkelen, wat normaal gesproken geassocieerd is met een verhoogde secretie van gonadotrofine, maar met een normale secretie van testosteron.
- Seksuele potentie en libido zijn over het algemeen niet aangetast bij deze patiënten.
- Jongens behandeld met cyclofosfamide tijdens de prepuberteit kunnen normale secundaire geslachtskenmerken ontwikkelen, maar met een risico op oligospermie of azoöspermie.
- Enige mate van testiculaire atrofie is mogelijk.
- Door cyclofosfamide geïnduceerde azoöspermie is bij sommige patiënten omkeerbaar, maar het kan enkele jaren tot na het einde van de therapie duren voordat deze omkeerbaarheid zich manifesteert.
- Mannen die tijdelijk steriel zijn geworden door cyclofosfamide hebben vervolgens kinderen gekregen.
- De behandeling bij mannen kan het risico op irreversibele infertiliteit verhogen. Daarom moeten zij voordat de behandeling wordt gestart, geïnformeerd worden over de mogelijkheid van het opslaan van sperma.

#### Anafylactische reacties, kruisgevoeligheid met andere alkylerende agentia

Er zijn anafylactische reacties, ook met fatale afloop, gemeld in combinatie met cyclofosfamide.

Er was melding van mogelijke kruisgevoeligheid met andere alkylerende agentia.

#### Verzwakking van wondgenezing

- Cyclofosfamide kan de normale wondgenezing vertragen.

#### VOORZORGSMAATREGELEN

##### Alopecia

- Er zijn gevallen van alopecia gemeld. Deze kunnen frequenter worden naarmate de dosis hoger is.
- Alopecia kan overgaan in kaalheid.
- Normaal gesproken groeit het haar terug na de behandeling of zelfs tijdens een langdurige behandeling met het geneesmiddel, maar de textuur en de kleur van het haar kunnen veranderen.

##### Misselijkheid en braken

- De toediening van cyclofosfamide kan misselijkheid en braken veroorzaken.
- De huidige richtlijnen voor het gebruik van anti-emetica ter preventie en verbetering van misselijkheid en braken moeten in aanmerking worden genomen.
- Het verbruik van alcohol kan oorzaak zijn van een toename van het braken en de misselijkheid veroorzaakt door cyclofosfamide.

##### Stomatitis

- De toediening van cyclofosfamide kan stomatitis (orale mucositis) veroorzaken.
- De huidige richtlijnen voor de maatregelen ter preventie en verbetering van stomatitis moeten in aanmerking worden genomen.

##### Paraveneuze toediening

- Het cytostatische effect van cyclofosfamide begint na de activering, die voornamelijk in de lever plaatsvindt. Daarom is het risico op weefselschade na een accidentele paraveneuze toediening laag.
- Bij een accidentele paraveneuze toediening van cyclofosfamide moet de infusie onmiddellijk worden gestopt, de extravasculaire cyclofosfamideoplossing moet worden opgezogen met de injectienaald of katheter ter plaatse en andere nodige maatregelen (bv. spoelen van onderhuids weefsel met een fysiologische zoutoplossing en de extremiteit immobiliseren) moeten worden genomen.

#### Gebruik bij patiënten met nierfalen

Bij patiënten met renaal falen, en vooral bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie, kan een verminderde uitscheiding via de nieren leiden tot 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 dosering voor deze patiënten. Zie ook rubriek 4.2.

#### Gebruik bij patiënten met leverfalen

Leverfalen 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.

#### Gebruik bij patiënten die een adrenalectomie 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.

#### **Onderzoeken**

De bloedglucosespiegels moeten regelmatig worden gecontroleerd bij diabetespatiënten, zodat de antidiabetische behandeling op tijd kan worden aangepast (zie ook rubriek 4.5)

#### **4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

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 toegediend krijgen, moeten van nabij worden gevolgd en op symptomen van toxiciteit worden gecontroleerd om een tijdige interventie 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 dosisaanpassing 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. Stoffen die de activering van cyclofosfamide vertragen zijn onder meer:
  - Aprepitant
  - Bupropion
  - Busulfan: er is melding van 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.
  - Ciprofloxacin: bij toediening voorafgaand aan de behandeling met cyclofosfamide (gebruikt voor conditionering voorafgaand aan beenmergtransplantaat), is er melding gemaakt dat ciprofloxacin leidt tot een terugkeer van de onderliggende kwaal.
  - Chlooramfenicol
  - Fluconazol
  - Itraconazol
  - Prasugrel
  - Sulfonamiden
  - Thiotepa: er is melding van een sterke afremming van de biologische activering van cyclofosfamide bij toediening van thiotepa in chemotherapieregimes met hoge dosissen wanneer thiotepa 1 uur voor cyclofosfamide werd toegediend.

- Een verhoging van de concentratie van cytotoxische metabolieten kan voorkomen bij gebruik van:
  - Allopurinol
  - Chloralhydraat
  - Cimetidine
  - Disulfiram
  - Glyceraldehyde
  - Induceerders van menselijke hepatische en extrahepatische microsomale enzymen (bv. 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 geassocieerd is met een hogere incidentie van infecties en neutropenieën bij patiënten die cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide-(CDE) toegediend krijgen ten opzichte van een regime op basis van NNRTI.
- Ondansetron  
er zijn gevallen gemeld van farmacokinetische interactie tussen ondansetron en hoge dosissen cyclofosfamide resulterend in een verminderde cyclofosfamide-AUC.

Farmacodynamische interacties en interacties met onbekende mechanismen met een impact op het gebruik 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 immuunsuppressie kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld:
  - ACE-remmers: ACE-remmers kunnen leukopenie veroorzaken.
  - Natalizumab
  - Paclitaxel: er is melding van een verhoogde hematotoxiciteit wanneer cyclofosfamide werd toegediend na een infusie met paclitaxel.
  - Thiazide diuretica
  - Zidovudine
- Een verhoogde cardiotoxiciteit kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld:
  - Anthracyclines
  - Cytarabine
  - Pentostatine
  - Radiotherapie van de hartstreek
  - Trastuzumab
- Een verhoogde longvergiftiging kan voortvloeien uit de gecombineerde werking van cyclofosfamide en, bijvoorbeeld:
  - Amiodarone
  - G-CSF, GM-CSF (colony stimulating factors): uit rapporten blijkt een verhoogd risico op longvergiftiging 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: er is melding van acute waterintoxicatie bij het gelijktijdige gebruik van indometacine.
- Verhoging van andere toxiciteit
  - Azathioprine: verhoogd risico op hepatotoxiciteit (levernecrose)
  - Busulfan: er is melding van een verhoogde incidentie van veno-occlusieve leverziekte en mucositis.
  - Proteaseremmers: verhoogde incidentie van mucositis.

#### Andere interacties

- Alcohol

Een gereduceerde antitumoractiviteit werd waargenomen bij tumordragende dieren tijdens de consumptie van ethanol (alcohol) en een gelijktijdige lage dosis cyclofosfamided medicatie. Bij sommige patiënten kan het verbruik van alcohol de door cyclofosfamide geïnduceerde misselijkheid en braakneigingen verergeren.

- Etanercept

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

- Metronidazole

Er is een geval gemeld van acute encefalopathie 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 gelijktijdige gebruik van tamoxifen en chemotherapie kan het risico op trombo-embolische complicaties verhogen.

- Hydrochloorthiazide

Een beenmergdepressie kan worden verergerd door de gelijktijdige toediening van hydrochloorthiazide.

- Pompelmoes(sap)

Het eten van pompelmoes en het drinken van pompelmoessap worden afgeraden omdat deze vrucht een stof bevat die de activatie en bijgevolg de werkzaamheid van cyclofosfamide kan verstoren.

#### 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

Er zijn meldingen van zowel een verhoogd als een verlaagd warfarine-effect bij patiënten die warfarine en cyclofosfamide toegediend kregen.

- Cyclosporine

Er werden lagere serumconcentraties van ciclosporine waargenomen bij patiënten die een combinatie van cyclofosfamide en ciclosporine toegediend kregen ten opzichte van patiënten aan wie enkel ciclosporine werd toegediend. Deze interactie kan leiden tot een verhoogde incidentie van graft-versus-host ziekte.

- Depolariserende spierontspanners

De behandeling met cyclofosfamide veroorzaakt een duidelijke en persistente inhibitie van de cholinesterase-activiteit. Er kan langdurige apnoe optreden bij het gelijktijdige gebruik van depolariserende spierontspanners (bv. succinylcholine, suxamethonium). Wanneer een patiënt werd behandeld met cyclofosfamide binnen de 10 dagen voor een algemene anesthesie, moet de anesthesist worden verwittigd.

- Digoxine,  $\beta$ -acetyldigoxine

Er zijn meldingen van een verzwakking van de absorptie van digoxine- en  $\beta$ -acetyldigoxinetabletten door de cytotoxische behandeling.

- Vaccins

De immuno-onderdrukkende werking van cyclofosfamide kan de respons op vaccinaties reduceren. Het gebruik van levende vaccins kan leiden tot een door het vaccin geïnduceerde infectie. Gebruik een geïnactiveerd vaccin wanneer dit beschikbaar is.

- Verapamil

Er zijn meldingen van een verminderde intestinale absorptie van oraal toegediend verapamil door de cytotoxische behandeling.

- Sulfonylureumderivaten

Het hypoglycemisch effect van antidiabetica (sulfonylureum) kan worden versterkt.

- Barbituraten

Endoxan remt de stofwisseling van barbituraten en kan daardoor hun kalmerende werking vergroten.

#### **4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

##### Vrouwen die zwanger kunnen worden

- Over het algemeen ontwikkelen meisjes die tijdens de prepuberale fase met cyclofosfamide worden behandeld, op normale wijze secundaire geslachtskenmerken en hebben ze een regelmatige menstruatie.
- Meisjes die in de prepuberale fase met cyclofosfamide werden behandeld, hebben op latere leeftijd kinderen gekregen.
- Meisjes die met cyclofosfamide worden behandeld en die na de behandeling de ovariale functie hebben behouden, lopen een verhoogd risico op het ontwikkelen van voortijdige menopauze (ophouden van de menstruatie 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 anticonceptiemethoden gebruiken.

##### Zwangerschap

Er zijn zeer beperkte gegevens beschikbaar over het gebruik van cyclofosfamide tijdens de zwangerschap bij de mens. Er zijn gevallen van ernstige multiple congenitale misvormingen gemeld na het gebruik tijdens het eerste trimester. In dierstudies zijn teratogeniciteit en andere reproductietoxiciteiten waargenomen na toediening van cyclofosfamide (zie rubriek 5.3).

Op basis van de resultaten van dierstudies, menselijke waarnemingen en het werkingsmechanisme van de stof wordt het gebruik van cyclofosfamide afgeraden tijdens de zwangerschap, vooral in het eerste trimester.

Voor elk individueel geval moeten de verwachte voordelen van de behandeling worden afgewogen tegen het mogelijke risico voor de foetus.

Borstvoeding

Cyclofosfamide wordt uitgescheiden in de moedermelk. Er zijn gevallen gemeld van neutropenie, trombocytopenie, lage hemoglobinespiegel en diarree bij kinderen die borstvoeding kregen van vrouwen behandeld met cyclofosfamide. Vrouwen mogen tijdens de behandeling met cyclofosfamide geen borstvoeding geven (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid

Cyclofosfamide verstoort de ovogenese en spermatogenese. Het kan steriliteit bij beide geslachten veroorzaken. Cyclofosfamide kan bij vrouwen voorbijgaande of permanente amenorroe veroorzaken, en bij jongens in de prepubertijd oligospermie of azoöspermie. Mannen die worden behandeld met cyclofosfamide moeten voordat de behandeling wordt gestart, geïnformeerd worden over de mogelijkheid van het opslaan van 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, vertigo's, wazig gezichtsvermogen, verminderd gezichtsvermogen) 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 op basis van post-marketinggegevens is als volgt ingedeeld: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ); vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ) en frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Bijwerkingen		
Systeem/orgaanklassen (SOC)	Term volgen MedDRA	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	<sup>1</sup> Infecties Pneumonie Septikemie Septische shock	Vaak Soms Soms Zeer zelden
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Acute myeloïde leukemie Acute promyelocyttaire leukemie Myelodysplastisch syndroom Secundaire tumoren Blaaskanker Urethrakanker Tumorlyssyndroom Progressie van het canceruze neoplasma Non-Hodgkin-lymfoom Sarcoom Niercelcarcinoom Nierkelkkanker Schildklierkanker Carcinogeen effect in nageslacht	Zelden Zelden Zelden Zelden Zelden Zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Myelosuppressie Leukopenie Neutropenie Febriële neutropenie Trombocytopenie Anemie	Zeer vaak Zeer vaak Zeer vaak Vaak Soms Soms

	Gedissemineerde intravasale bloedstolling Hemolytisch-uremisch syndroom Pancytopenie Agranulocytose Granulocytopenie Lymfopenie Daling van hemoglobine	Zeer zelden  Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Immuunsuppressie Anafylactische/anafylactoïde reactie Overgevoeligheidsreactie Anafylactische shock	Zeer vaak Soms Soms Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	Ovulatieaandoening Vermindering van de spiegel van vrouwelijk geslachtshormoon Onomkeerbare ovulatieaandoening SIADH (syndroom van abnormale secretie van antidiuretisch hormoon) Waterintoxicatie	Soms Soms  Zelden Zeer zelden  Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie Dehydratie Hyponatriëmie Waterretentie Stijging van bloedglucose Daling van bloedglucose	Soms Zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend
Psychische stoornissen	Verwardheid	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie Polyneuropathie Neuralgie Insult Dysgeusie Hypogeusie Vertigo's Hepatische encefalopathie Paresthesie Reversibele posterior leukoencefalopathie-syndroom Myelopathie Dysesthesie Hypo-esthesie Tremor Parosmie Encefalopathie	Soms Soms Soms 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
Oogaandoeningen	Gezichtsvermogen wazig Verslechtering van het gezichtsvermogen Conjunctivitis *oedeem van het oog **Toegenomen traanvorming	Zelden Zeer zelden  Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Doofheid Verslechtering van het gehoor Tinnitus	Soms Niet bekend Niet bekend
Hartaandoeningen	Hartspierziekte Myocarditis	Soms Soms

	***Hartinsufficiëntie Tachycardie Ventriculaire aritmie Aritmie Supraventriculaire aritmie Hartstilstand Ventrikelfibrilleren Angina pectoris Myocardinfarct Pericarditis Atriale fibrillatie Ventriculaire tachycardie Cardiogene shock Pericardeffusie Hemorragie van het myocard Falen linkerventrikel Bradycardie Hartklopping Elektrocardiogram QT verlengd Verminderde ejectionfracctie	Soms Soms Zelden Zelden 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
Bloedvataandoeningen	Hemorragieën Trombo-embolie Hypertensie Hypotensie Longembolie Veneuze trombose Vasculitis Perifere ischemie Flush	Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	Acuut ademhalingsnoodsyndroom (ARDS) Chronische interstitiële pulmonale fibrose Pulmonaal oedeem Bronchospasme Dyspneu Hypoxie Hoesten Niet-specifieke longaandoeningen Neusverstopping Neusongemak Orofaryngeale pijn Rhinorroe Niezen Pulmonale veno-occlusieve ziekte Bronchiolitis obliterans Organiserende pneumonie Allergische alveolitis Pneumonitis Pleurale effusie	Zeer zelden 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 Niet bekend Niet bekend
Maagdarmsstelselaandoeningen	Enterocolitis hemorragica Acute pancreatitis Ascites Slijmvliesulceratie Stomatitis	Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden



	Macrohematurie Suburethrale bloeding Oedeem van de blaaswand Interstitiële ontsteking, fibrose en sclerose van de blaas Nierfalen Nierfunctiestoornis Bloed creatinine verhoogd Tubulaire niernecrose Niertubulusaandoening Toxische nefropathie Bloederige ureteritis Ulceratieve cystitis Contractie van de blaas Nefrogene diabetes insipidus Atypische epitheelcellen van de urineblaas Bloed ureum stikstof toegenomen	Vaak 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
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Vroegtijdige contracties	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Verzwakking van de spermatogenese Ovulatieaandoening **** Amenorroe **** Azoöspermie **** Oligospermie Infertiliteit Eierstokfalen Oligomenorrhoea Testiculaire atrofie Verminderd bloed oestrogeen Toegenomen bloed gonadotrofine	Vaak Soms Zelden Zelden Zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Intra-uteriene sterfte Foetale misvorming Foetale groeivertraging Foetale toxiciteit	Niet bekend Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts Koude rillingen Asthenie Vermoeidheid Misselijk gevoel Slijmvliesontsteking Borstkaspijn Hoofdpijnen Pijn Multi-orgaanfalen Reacties op de plaats van injectie / infusie (trombose, necrose, flebitis, ontsteking, pijn, zwelling, erytheem) Pyrexie Oedeem Influenza-achtige ziekte	Zeer vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Vaak Zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Zeer zelden Niet bekend Niet bekend Niet bekend
Onderzoeken	Toegenomen lactaatdehydrogenase in het bloed Toegenomen gehalte aan C-reactieve	Soms Soms

	proteïnen Veranderingen in ECG Verlaagde LVEF Gewichtstoename	Soms Soms Zeer zelden
--	--	-----------------------------

<sup>1</sup> Een verhoogd risico op en verhoogde ernst van pneumonie (ook met fatale afloop), andere bacteriële, mycotische, virale, protozoaire en parasitaire 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 shock (ook met fatale afloop)

\* waargenomen in samenhang met een overgevoeligheid

\*\* Er is melding gemaakt van transectie en -afscheiding na een snel infuus met cyclofosfamide.

\*\*\* met inbegrip van fatale gevallen

\*\*\*\* persistent

Bepaalde complicaties zoals een trombo-embolie, CIVD (gedissemineerde intravasale bloedstolling) of HUS (hemolytisch-uremisch syndroom) kunnen ook optreden als gevolg van een onderliggende aandoening maar de frequentie ervan kan toenemen door chemotherapie met Endoxan.

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

#### **België**

#### **Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten**

Afdeling Vigilantie

Postbus 97

B-1000 Brussel

Madou

Website: [www.fagg.be](http://www.fagg.be)

e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

#### **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 leverziekte 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.
- 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 infectie, myelosuppressie of een andere toxiciteit.

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

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1. Farmacodynamische eigenschappen**

Farmacotherapeutische categorie: Cyclofosfamide is een cytostaticum dat behoort tot de groep van alkylerende middelen. ATC-code: L01AA01.

Dit middel is *in vitro* inactief en wordt hoofdzakelijk in de lever gemetaboliseerd tot alkylerende verbindingen met een antitumorale werking. Cyclofosfamide en meer in het bijzonder zijn actieve metabolieten verhinderen de scheiding en replicatie van DNA door de vorming van zogenaamde 'alkylbruggen' tussen beide DNA-ketens. Het is belangrijk op te merken dat tussen de verschillende alkylerende middelen een kruisresistentie kan ontstaan.

Cyclofosfamide heeft ook een immunosuppressief effect.

### **5.2. Farmacokinetische eigenschappen**

De halfwaardetijd van cyclofosfamide in serum bedraagt vier tot acht uur. Cyclofosfamide en zijn metabolieten worden in weefsels en organen, inclusief de hersenen, gedistribueerd en hoofdzakelijk 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 chromosoomanomalieën waargenomen na toediening van cyclofosfamide. Dierexperimenten in ratten en muizen hebben carcinogene effecten van cyclofosfamide aangetoond.

#### Teratogeniciteit

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**

#### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie**

Niet van toepassing.

#### **Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

mannitol.

## **6.2. Gevallen van onverenigbaarheid**

Oplossingen met benzylalcohol kunnen de stabiliteit van cyclofosfamide verminderen.

## **6.3. Houdbaarheid**

### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie en lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

3 jaar.

Stabiliteit: De vervaldatum staat na de afkorting 'EXP' in twee groepen van cijfers. De eerste groep van twee cijfers is de eerste dag van de maand, terwijl de tweede groep van vier cijfers verwijst naar het jaar waarin de specialiteit vervalst.

De gereconstitueerde Endoxan-oplossing heeft een chemische stabiliteit tijdens een langdurige periode (6 dagen bij 5°C). Voor de microbiologische stabiliteit van Endoxan, dat geen bewaarmiddelen bevat, wordt het aanbevolen de gereconstitueerde oplossing te bewaren in de koelkast (beneden 8°C) en zo snel mogelijk te gebruiken (binnen 24 uur).

## **6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie**

Bewaren beneden 25°C.

### **Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

Bewaren bij kamertemperatuur (15°C - 25°C).

Tijdens transport en opslag kan het product onder invloed van de temperatuur eventueel vloeibaar worden. Injectieflacons waarin dat verschijnsel opgetreden is, kunnen visueel gemakkelijk worden herkend omdat vloeibare cyclofosfamide een kleurloze of geelachtige viskeuze oplossing is (doorgaans in de vorm van druppeltjes of een stroperige vloeistof). Injectieflacons met een dergelijke inhoud mogen niet worden gebruikt.

## **6.5. Aard en inhoud van de verpakking**

### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie**

Dozen met 10 injectieflacons van elk 100 mg.  
Dozen met 10 injectieflacons van elk 200 mg.  
Dozen met 5 injectieflacons van elk 500 mg.  
Dozen met 1 injectieflacon van 1000 mg.

### **Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

Dozen met 10 injectieflacons van elk 200 mg.  
Dozen met 5 injectieflacons van elk 500 mg.  
Dozen met 1 injectieflacon van 1000 mg.

## **6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Cytostatica moeten volgens strikt aseptische regels worden gehanteerd, bij voorkeur in een trekkast met verticale laminaire stroming.

De gebruiker moet inhalatie en rechtstreeks contact van het product met huid, ogen en slijmvliezen vermijden. Daarom is het noodzakelijk een masker, een beschermende bril, ondoordringbare handschoenen en beschermende kleding te dragen.

### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie**

Per 100 mg Endoxan moet 5 ml pyrogeenvrije fysiologische zoutoplossing worden toegevoegd voor de bereiding van de oplossing. De Endoxan-oplossing kan worden toegediend via een langzame rechtstreekse intraveneuze injectie of via infusie. In geval van infusie kan de Endoxan-oplossing worden toegevoegd aan bijvoorbeeld een sorbitol- of glucoseoplossing. Tijdens de injectie van het oplosmiddel in de injectieflacon ontstaat een abnormaal hoge druk die daarna verdwijnt zodra een tweede steriele injectienaald door de rubberen stop van de injectieflacon wordt gestoken. Het product lost gemakkelijk op wanneer de injectieflacon goed geschud wordt om een heldere oplossing te verkrijgen. De oplossing moet zo snel mogelijk na bereiding worden geïnjecteerd (zie rubriek 6.3).

### **Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

Tijdens de injectie van het oplosmiddel in de injectieflacon ontstaat een abnormaal hoge druk die daarna verdwijnt zodra een tweede steriele injectienaald door de rubberen stop van de injectieflacon wordt gestoken.

De oplossing moet zo snel mogelijk na bereiding worden geïnjecteerd (zie rubriek 6.3).

Per 100 mg Endoxan moet 5 ml water voor injecties worden toegevoegd voor de bereiding van de oplossing (fysiologische zoutoplossing wordt niet gebruikt). Het water mag worden vervangen door een soortgelijke hoeveelheid glucose- of levuloseoplossing. In dat geval moet de injectie onmiddellijk na bereiding van de oplossing plaatsvinden. De Endoxan-oplossing kan worden toegediend via een langzame rechtstreekse intraveneuze injectie of via infusie. In geval van infusie kan de Endoxan-oplossing worden toegevoegd aan bijvoorbeeld een sorbitol- of glucoseoplossing.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

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

**Baxter S.A.**, Bd René Branquart 80, 7860 Lessines, België

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

Endoxan 100 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	BE 000095.
Endoxan 200 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	BE 000122.
Endoxan 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	BE 000682.
Endoxan 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	BE 151207.
Endoxan 200 mg, lyofilisaat:	BE 158855.
Endoxan 500 mg, lyofilisaat:	BE 158864.
Endoxan 1000 mg, lyofilisaat:	BE 158873.

## **WIJZE VAN AFLEVERING**

### **Poeder voor oplossing voor injectie/infusie**

Op medisch voorschrift

### **Lyofilisaat voor oplossing voor injectie/infusie**

Op medisch voorschrift

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

Endoxan 100 mg en 200 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	24 april 1962.
Endoxan 500 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	18 januari 1965.
Endoxan 1000 mg, poeder voor oplossing voor injectie / infusie:	23 mei 1990.
Endoxan, lyofilisaat:	15 juli 1992.

Datum van laatste verlenging: 23 april 2010.

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

01/2021

Goedkeuringsdatum: 01/2021