SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Cyclofosfamide Seacross 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Cyclofosfamide Seacross 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie
Cyclofosfamide Seacross 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke flacon Cyclofosfamide Seacross 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat 534,5 mg cyclofosfamide monohydraat, overeenkomend met 500 mg cyclofosfamide.
Elke flacon Cyclofosfamide Seacross 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat 1069,0 mg cyclofosfamide monohydraat, overeenkomend met 1000 mg cyclofosfamide.
Elke flacon Cyclofosfamide Seacross 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie bevat 2138,0 mg cyclofosfamide monohydraat, overeenkomend met 2000 mg cyclofosfamide.

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor oplossing voor injectie/infusie

Wit kristal of kristallijn poeder

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Cyclofosfamide kan als monotherapie worden gebruikt of in combinatie met andere chemotherapeutische middelen, afhankelijk van de indicatie. Cyclofosfamide is geïndiceerd voor de behandeling van:

- chronische lymfatische leukemie (CLL)
- acute lymfatische leukemie (ALL)
- als voorbereiding op beenmergtransplantatie, bij de behandeling van acute lymfatische leukemie, chronische myeloïde leukemie en acute myeloïde leukemie in combinatie met totale lichaamsbestraling of busulfan
- Hodgkin-lymfoom, non-Hodgkin-lymfoom en multipel myeloom
- gemetastaseerd ovarium- en mammacarcinoom
- adjuvante behandeling van mammacarcinoom
- Ewing-sarcoom
- kleincellig longcarcinoom
- gevorderd of gemetastaseerd neuroblastoom
- levensbedreigende auto-immuunziekten: ernstige progressieve vormen van lupus nefritis en Wegener-granulomatose.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Cyclofosfamide Seacross mag uitsluitend worden toegediend door artsen die ervaring hebben met de toepassing van chemotherapie bij kanker.

Cyclofosfamide Seacross mag uitsluitend worden toegediend waar er faciliteiten zijn voor de regelmatige monitoring van klinische, biochemische en hematologische parameters vóór, tijdens en na toediening en onder supervisie van een gespecialiseerd oncologieteam.

Dosering
De dosering moet op de individuele patiënt worden afgestemd. De doseringen en de duur van de behandeling en/of de behandelingsintervallen zijn afhankelijk van de therapeutische indicatie, het schema van een combinatietherapie, de algemene gezondheidstoestand en orgaanfunctie van de patiënt en de uitkomsten van laboratoriumonderzoek (in het bijzonder van bloedcellen).

In combinatie met andere cytostatica met een vergelijkbare toxiciteit kan een dosisverlaging of verlenging van de behandelingsvrije intervallen nodig zijn.

Gebruik van hematopoëse-stimulerende middelen (kolonie-stimulerende factoren en erytropoëse-stimulerende middelen) kan worden overwogen om het risico op myelosuppressieve complicaties te verlagen en/of te helpen de toediening van de beoogde dosis te vergemakkelijken.

Voorafgaand aan, tijdens en onmiddellijk na toediening moet een voldoende hoeveelheid vocht worden ingenomen of via een infuus worden toegediend om diurese te forceren en zo het risico op toxiciteit voor de urinewegen te verlagen. Daarom moet Cyclofosfamide Seacross 's morgens worden toegediend (zie rubriek 4.4).

Het is de verantwoordelijkheid van de arts om een beslissing te nemen over het gebruik van cyclofosfamide overeenkomstig de geldende behandelingsrichtlijnen.
De onderstaande doseringen kunnen als algemene richtlijnen worden beschouwd:

Hematologische en vaste tumoren
a. Voor dagelijkse behandeling:
   3–6 mg/kg lichaamsgewicht (= 120–240 mg/m^2 lichaamsoppervlak), intraveneus geïnjecteerd

b. Voor intermitterende behandeling:
   10–15 mg/kg lichaamsgewicht (= 400–600 mg/m^2 lichaamsoppervlak), intraveneus geïnjecteerd, met therapievrije intervallen van 2 tot 5 dagen.

c. Voor hoog gedoseerde intermitterende behandeling:
   20–40 mg/kg lichaamsgewicht (= 800–1600 mg/m^2 lichaamsoppervlak), intraveneus geïnjecteerd, met therapievrije intervallen van 21 tot 28 dagen.

Als voorbereiding op een beenmergtransplantatie
2 dagen 60 mg/kg lichaamsgewicht of 4 dagen 50 mg/kg lichaamsgewicht intraveneus geïnjecteerd. Als een behandelschema met busulfan en cyclofosfamide (Bu/Cy) wordt toegepast, mag de eerste dosis cyclofosfamide niet eerder dan 24 uur na de laatste dosis busulfan worden toegediend (zie rubriek 4.4 en 4.5).

Auto-immuunziekten
Per maand 500–1000 mg/m^2 lichaamsoppervlak.

Patiënten met een leverfunctiestoornis
Een ernstige leverfunctiestoornis kan gepaard gaan met een verminderde activering van cyclofosfamide. Dit kan invloed hebben op de effectiviteit van de behandeling met cyclofosfamide en hiermee moet rekening worden gehouden bij de selectie van de dosis en de interpretatie van de respons op de geselecteerde dosis (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis moet de dosis worden verlaagd.

Patiënten met een nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, in het bijzonder een ernstige nierfunctiestoornis, kan een verminderde renale uitscheiding leiden tot verhoogde plasmaspiegels van cyclofosfamide en zijn metabolieten. Dit kan leiden tot een verhoogde toxiciteit en hiermee moet bij het vaststellen van de dosering

bij dergelijke patiënten rekening worden gehouden (zie rubriek 4.4). Bij een glomerulaire filtratiesnelheid van minder dan 10 ml/min wordt een dosisverlaging met 50% aanbevolen.

Cyclofosfamide en zijn metabolieten kunnen worden gedialyseerd, hoewel er afhankelijk van het gebruikte dialysesysteem verschillen in klaring kunnen zijn. Bij patiënten die dialyse nodig hebben, moet een constant interval tussen de toediening van cyclofosfamide en dialyse in acht worden genomen (zie rubriek 4.4).

Ouderen
Bij oudere patiënten moet de controle op toxiciteiten en de noodzaak van dosisaanpassing een afspiegeling vormen van de hogere frequentie van verminderde lever-, nier-, hart- of andere orgaanfunctie en van bijkomende aandoeningen of andere medicamenteuze behandelingen in deze populatie.

Pediatrische patiënten
Cyclofosfamide is aan kinderen toegediend. Het veiligheidsprofiel van cyclofosfamide bij pediatrische patiënten komt overeen met dat in de volwassen populatie.

Dosisaanpassing vanwege myelosuppressie
Tijdens behandeling met cyclofosfamide moet regelmatig een leukocyten- en trombocytentelling plaatsvinden. Het wordt aanbevolen indien nodig de dosis aan te passen als tekenen van myelosuppressie zichtbaar worden. Zie de onderstaande tabel.
Het urinesediment moet eveneens regelmatig worden gecontroleerd op de aanwezigheid van erytrocyten.

Leukocytentelling/µl	**Trombocytentelling/µl**	**Dosering**
> 4000	> 100.000	100% van de geplande dosis
2500 – 4000	50.000 – 100.000	50% van de geplande dosis
< 2500	< 50.000	Onderbreek de behandeling tot de waarden normaliseren of neem een beslissing per individuele patiënt.

In geval van combinatiebehandeling kan het nodig zijn verdere dosisverlagingen te overwegen.

Wijze van toediening
Cyclofosfamide is inert tot het door enzymen in de lever wordt geactiveerd. Zoals geldt voor alle cytotoxische middelen, wordt echter aanbevolen reconstitutie te laten uitvoeren door speciaal opgeleid personeel in een daartoe aangewezen ruimte.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan verwerking of toediening van het geneesmiddel
Degenen die belast zijn met de bereiding, moeten beschermende handschoenen dragen. Voorzichtigheid is geboden om spatten van materiaal in de ogen te voorkomen. Het materiaal mag niet worden verwerkt door vrouwen die zwanger zijn of die borstvoeding geven.

De keuze van het oplosmiddel voor reconstitutie van Cyclofosfamide Seacross is afhankelijk van de beoogde toedieningsweg.

Infusie:
Als de oplossing gebruikt gaat worden voor i.v. infusie, wordt Cyclofosfamide Seacross (dat cyclofosfamide bevat) gereconstitueerd door steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toe te voegen.

Gereconstitueerd Cyclofosfamide Seacross moet voorafgaand aan infusie verder worden verdund in 5% glucose of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie vóór infusie.

Rechtstreekse injectie:
Als de oplossing gebruikt gaat worden voor rechtstreekse injectie, wordt Cyclofosfamide Seacross (dat cyclofosfamide bevat) gereconstitueerd door natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie toe te

voegen. N.B. Alleen Cyclofosfamide Seacross gereconstitueerd in natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie is geschikt voor bolusinjectie.

In water gereconstitueerd Cyclofosfamide Seacross (dat cyclofosfamide bevat) is hypotoon en mag niet rechtstreeks worden geïnjecteerd.

Intraveneus gebruik
Intraveneuze toediening dient bij voorkeur plaats te vinden als infusie.

Om het risico te verlagen op bijwerkingen die afhankelijk lijken te zijn van de toedieningssnelheid (bijv. zwelling in het gezicht, hoofdpijn, neusverstopping, branderige hoofdhuid), moet cyclofosfamide zeer langzaam worden geïnjecteerd of geïnfundeerd. De duur van de infusie (van 30 minuten tot 2 uur) moet passend zijn voor het volume en het type dragervloeistof dat wordt geïnfundeerd.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het medicijn voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Cyclofosfamide Seacross is gecontra-indiceerd bij patiënten met:

- overgevoeligheid voor cyclofosfamide of voor één van zijn metabolieten;
- acute infecties;
- beenmergaplasie of beenmergdepressie voorafgaand aan behandeling;
- urineweginfectie;
- acute urotheliale toxiciteit door cytotoxische chemotherapie of radiotherapie;
- obstructie van de urine-uitstroom;
- borstvoeding (zie rubriek 4.6).

Cyclofosfamide mag niet worden gebruikt bij de behandeling van niet-maligne ziekte, met uitzondering van immunosuppressie in levensbedreigende situaties.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

WAARSCHUWINGEN
Anafylactische reacties, kruisgevoeligheid met andere alkylerende middelen
Er is melding gemaakt van anafylactische reacties in samenhang met cyclofosfamide, waaronder met fatale afloop. Mogelijke kruisgevoeligheid met andere alkylerende middelen is gemeld.

Myelosuppressie, immunosuppressie, infecties
Behandeling met cyclofosfamide kan myelosuppressie (anemie, leukopenie, neutropenie en trombocytopenie) veroorzaken evenals aanzienlijke onderdrukking van de immuunrespons, wat kan leiden tot ernstige, soms fatale infecties, sepsis en septische shock. Gemelde infecties bij gebruik van cyclofosfamide zijn onder meer pneumonieën en andere bacteriële, virale, protozoaire en parasitaire infecties en mycosen.

Latente infecties kunnen opnieuw worden geactiveerd. Reactivering is gemeld voor diverse bacteriële, virale, protozoaire en parasitaire infecties en mycosen.

Infecties die tijdens de behandeling met cyclofosfamide optreden, met inbegrip van neutropene koorts, moeten op de juiste manier worden behandeld. Antimicrobiële profylaxe kan in sommige gevallen van neutropenie geïndiceerd zijn (afhankelijk van het oordeel van de behandelend arts). In geval van neutropene koorts moeten antibiotica en/of antimycotica worden gegeven. Cyclofosfamide moet met de nodige

voorzichtigheid (of helemaal niet) worden toegediend bij patiënten met een ernstige beenmergfunctiestoornis en patiënten met ernstige immunosuppressie.

Bij alle patiënten is tijdens de behandeling nauwgezette hematologische monitoring noodzakelijk. Hematologische parameters moeten voorafgaand aan elke toediening en regelmatig tijdens de behandeling worden gecontroleerd. Frequentere monitoring kan nodig zijn als de leukocytentelling tot onder de 3000 cellen/µl (cellen/mm^3) daalt. Bij myelosuppressie wordt dosisaanpassing aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Tenzij het absoluut noodzakelijk is, mag cyclofosfamide niet worden toegediend aan patiënten met een leukocytentelling lager dan 2500 cellen/µl (cellen/mm^3) en/of een trombocytentelling lager dan 50.000 cellen/µl (cellen/mm^3).

In principe kunnen de daling van het aantal perifere bloedcellen en trombocyten en de tijd die nodig is voor herstel toenemen met hogere doses cyclofosfamide.

De dieptepunten (nadirs) van de leukocyten- en trombocytentelling worden doorgaans bereikt in week 1 en 2 van de behandeling. Beenmerg herstelt betrekkelijk snel, en het aantal perifere bloedcellen normaliseert doorgaans na ongeveer 20 dagen.

Behandeling met cyclofosfamide is mogelijk niet geïndiceerd, moet worden onderbroken of de dosis ervan moet worden verlaagd, bij patiënten die een ernstige infectie hebben of ontwikkelen.

Ernstige myelosuppressie moet met name worden verwacht bij patiënten die gelijktijdige chemotherapie en/of radiotherapie krijgen en/of hiermee zijn voorbehandeld.

Toxiciteit van de urinewegen en nieren
Bij behandeling met cyclofosfamide is melding gemaakt van hemorragische cystitis, pyelitis, ureteritis en hematurie. Er kan ulceratie/necrose, fibrose/contractuur en secundaire kanker van de blaas optreden. Urotoxiciteit kan onderbreking van de behandeling noodzakelijk maken. Er zijn gevallen gemeld van urotoxiciteit met fatale afloop.

Urotoxiciteit kan optreden met kort- en langdurig gebruik van cyclofosfamide. Hemorragische cystitis is gemeld na toediening van enkelvoudige doses cyclofosfamide. Als gevolg van fibrose, bloeding of secundaire maligniteit kan cystectomie noodzakelijk worden. Eerdere of gelijktijdige radiotherapie of behandeling met busulfan kan het risico op door cyclofosfamide geïnduceerde hemorragische cystitis verhogen. Cystitis is in het algemeen in eerste instantie abacterieel, maar secundaire bacteriële kolonisatie kan hier mogelijk op volgen.

Vóór instelling van de behandeling is het noodzakelijk eventuele obstructies van de urinewegen uit te sluiten of te corrigeren (zie rubriek 4.3). Het urinesediment moet regelmatig worden gecontroleerd op de aanwezigheid van erytrocyten en andere tekenen van uro-/nefrotoxiciteit. Adequate behandeling met Mesna en/of sterke hydratie om diurese te forceren kan de frequentie en ernst van blaastoxiciteit sterk verminderen. Het is belangrijk te zorgen dat patiënten met regelmatige tussenpozen de blaas ledigen. Hematurie verdwijnt gewoonlijk binnen enkele dagen na stopzetting van de behandeling met cyclofosfamide, maar kan ook aanhouden. Bij ernstige hemorragische cystitis is stopzetting van de behandeling met cyclofosfamide doorgaans noodzakelijk.

Cyclofosfamide is eveneens in verband gebracht met nefrotoxiciteit, met inbegrip van tubulusnecrose.

In samenhang met de toediening van cyclofosfamide is melding gemaakt van hyponatriëmie gerelateerd aan een verhoogde totale hoeveelheid lichaamsvocht, acute watervergiftiging en een syndroom dat lijkt op SIADH (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon). Er zijn fatale uitkomsten gemeld.

Cardiotoxiciteit, toepassing bij patiënten met een hartziekte
Bij behandeling met cyclofosfamide is melding gemaakt van myocarditis en myopericarditis, die gepaard kunnen gaan met aanzienlijke pericardeffusie en harttamponnade, en hebben geleid tot ernstig, soms fataal congestief hartfalen. Histopathologisch onderzoek heeft voornamelijk hemorragische myocarditis

aangetoond. Er zijn meldingen geweest van hemopericard, secundair aan hemorragische myocarditis en myocardnecrose. Acute cardiotoxiciteit is gemeld bij toediening van enkelvoudige doses van slechts 20 mg/kg cyclofosfamide.

Na blootstelling aan behandelschema's met cyclofosfamide zijn supraventriculaire ritmestoornissen (waaronder atriumfibrilleren en -flutter) evenals ventriculaire ritmestoornissen (waaronder ernstige QT-verlenging in samenhang met ventriculaire tachyaritmie) gemeld bij patiënten met of zonder andere tekenen van cardiotoxiciteit.

Het risico op cyclofosfamide cardiotoxiciteit als gevolg van behandeling met cyclofosfamide kan bijvoorbeeld verhoogd zijn na hoge doses cyclofosfamide, bij patiënten op gevorderde leeftijd en bij patiënten met eerdere radiotherapie van de cardiale regio en/of eerdere of gelijktijdige behandeling met andere cardiotoxische middelen (zie rubriek 4.5).
Bijzondere voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor cardiotoxiciteit en bij patiënten met reeds bestaande hartziekte.

Pulmonale toxiciteit
Pneumonitis en longfibrose zijn gemeld tijdens en na behandeling met cyclofosfamide. Ook zijn er meldingen van pulmonale veno-occlusieve ziekte en andere vormen van pulmonale toxiciteit. Er is ademhalingsinsufficiëntie als gevolg van pulmonale toxiciteit gemeld. Hoewel de incidentie van met cyclofosfamide samenhangende pulmonale toxiciteit laag is, is de prognose voor de betroffen patiënten slecht. Laat optreden van pneumonitis (meer dan 6 maanden na aanvang van behandeling met cyclofosfamide) lijkt gepaard te gaan met een bijzonder hoge mortaliteit. Pneumonitis kan zelfs jaren na behandeling met cyclofosfamide ontstaan. Er is acute pulmonale toxiciteit gemeld na een enkelvoudige dosis cyclofosfamide.

Secundaire maligniteiten
Net als geldt voor andere cytotoxische behandelingen, gaat behandeling met cyclofosfamide gepaard met een risico op secundaire tumoren, en de voorlopers hiervan, als nasleep.
Het risico op kanker van de urinewegen is verhoogd, evenals het risico op myelodysplastische veranderingen, die gedeeltelijk verergeren tot acute leukemieën. Andere maligniteiten die zijn gemeld na gebruik van cyclofosfamide of behandelingen die cyclofosfamide bevatten, zijn onder meer lymfomen, schildklierkanker en sarcomen.
In sommige gevallen ontwikkelde de tweede maligniteit zich pas een aantal jaren na beëindiging van de cyclofosfamidebehandeling. Ook is maligniteit gemeld na blootstelling in utero.
Het risico op blaaskanker kan aanzienlijk worden verminderd door profylaxe voor hemorragische cystitis.

Veno-occlusieve leverziekte
Veno-occlusieve leverziekte (VOLZ) is gemeld bij patiënten die cyclofosfamide kregen, voornamelijk bij patiënten met een cytoreductieve behandeling als voorbereiding op beenmergtransplantatie in combinatie met totale lichaamsbestraling, busulfan of andere middelen (zie rubriek 4.5). Na cytoreductieve behandeling ontwikkelt het klinische syndroom zich doorgaans 1 tot 2 weken na transplantatie; het wordt gekenmerkt door plotselinge gewichtstoename, pijnlijke hepatomegalie, ascites en hyperbilirubinemie/geelzucht. Bij patiënten die langdurig worden behandeld met lage immunosuppressieve doses cyclofosfamide is echter ook gemeld dat VOLZ geleidelijk ontstaat. Als complicatie bij VOLZ kunnen hepatorenaal syndroom en multiorgaanfalen ontstaan. Daarnaast zijn er meldingen van een fatale afloop van door cyclofosfamide geïnduceerde VOLZ. Risicofactoren die een patiënt predisponeren voor het ontstaan van VOLZ zijn onder meer reeds bestaande leverfunctiestoornissen, eerdere radiotherapie van de buik en een lage prestatiescore. Gemeld is dat de incidentie van VOLZ daalt als een wachttijd van ten minste 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).

Genotoxiciteit
Cyclofosfamide is genotoxisch en mutageen, zowel in somatische cellen als in mannelijke en vrouwelijke kiemcellen. Daarom mogen vrouwen niet zwanger worden en mannen geen kind verwekken tijdens behandeling met cyclofosfamide.
Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het beëindigen daarvan.
Mannen mogen geen kind verwekken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na beëindiging daarvan.

Uit gegevens van dieronderzoek blijkt dat blootstelling van oöcyten tijdens de folliculaire ontwikkeling kan leiden tot minder implantaties en levensvatbare zwangerschappen en tot een verhoogd risico op malformaties. Met dit effect moet rekening worden gehouden wanneer na stopzetting van behandeling met cyclofosfamide bevruchting of zwangerschap wordt gepland. De precieze duur van folliculaire ontwikkeling bij de mens is niet bekend, maar kan langer zijn dan 12 maanden. Seksueel actieve vrouwen en mannen moeten gedurende deze perioden effectieve anticonceptiemethoden toepassen (zie rubriek 4.6).

Vruchtbaarheid
Cyclofosfamide verstoort de oögenese en spermatogenese. Het kan bij beide geslachten steriliteit veroorzaken. Mannen die met cyclofosfamide behandeld worden, moeten informatie krijgen over spermapreservatie voor de behandeling (zie rubriek 4.6).

Verstoorde wondgenezing
Cyclofosfamide kan de normale wondgenezing verstoren.

VOORZORGSMAATREGELEN

Alopecie
Alopecie is gemeld en kan zich vaker voordoen bij oplopende doses. Alopecie kan verergeren tot kaalheid. Het is waarschijnlijk dat het haar na behandeling met het geneesmiddel of zelfs tijdens gecontinueerde behandeling weer teruggroeit, hoewel mogelijk met een andere structuur of kleur.

Misselijkheid en braken
Toediening van cyclofosfamide kan misselijkheid en braken veroorzaken. De huidige richtlijnen inzake het gebruik van anti-emetica voor de preventie en verlichting van misselijkheid en braken moeten aangehouden worden.
Alcoholconsumptie kan door cyclofosfamide geïnduceerd braken en misselijkheid verergeren.

Stomatitis
Toediening van cyclofosfamide kan stomatitis (orale mucositis) veroorzaken. De huidige richtlijnen inzake maatregelen voor de preventie en verlichting van stomatitis moeten aangehouden worden.

Paraveneuze toediening
Het cytostatische effect van cyclofosfamide treedt op na activering van het middel, wat voornamelijk plaatsvindt in de lever. Hierdoor is het risico op weefselletsel door accidentele paraveneuze toediening laag. In geval van accidentele paraveneuze toediening van cyclofosfamide moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet, moet de extravasculaire cyclofosfamideoplossing worden geaspireerd met de ter plekke ingebrachte canule en moeten andere passende maatregelen worden genomen. Het gebied moet vervolgens worden gespoeld met fysiologische zoutoplossing en de arm of het been moet rusten.

Gebruik bij patiënten met een nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een nierfunctiestoornis, in het bijzonder bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis, kan een verminderde renale uitscheiding leiden tot verhoogde plasmaspiegels van cyclofosfamide en zijn metabolieten. Dit kan leiden tot een verhoogde toxiciteit en hiermee moet bij het vaststellen van de dosering bij dergelijke patiënten rekening worden gehouden (zie rubriek 4.2).

Gebruik bij patiënten met een leverfunctiestoornis
Een ernstige leverfunctiestoornis kan gepaard gaan met een verminderd effect van cyclofosfamide. Dit kan de effectiviteit van de behandeling met cyclofosfamide negatief beïnvloeden en hiermee moet rekening worden gehouden bij het bepalen van de dosis en het interpreteren van de respons op de gekozen dosis (zie rubriek 4.2). Door het porfyrogene effect van cyclofosfamide moeten patiënten met acute porfyrie met voorzichtigheid worden behandeld.

Gebruik bij patiënten die een adrenalectomie hebben ondergaan
Patiënten met bijnierinsufficiëntie hebben mogelijk een hogere dosis corticoïdsubstitutie nodig bij stress door toxiciteit als gevolg van cytostatica, waaronder cyclofosfamide.

Gebruik bij patiënten met diabetes mellitus
Voorzichtigheid is ook geboden bij patiënten met diabetes mellitus, aangezien cyclofosfamide een interactie kan aangaan met insuline en andere hypoglykemische middelen (zie ook rubriek 4.5).

Gebruik bij patiënten die recentelijk een operatie hebben ondergaan
In het algemeen moeten cytostatica (waaronder middelen als cyclofosfamide) niet worden toegediend aan patiënten die minder dan 10 dagen eerder een operatie hebben ondergaan.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

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

Geplande gelijktijdige of sequentiële toediening van andere stoffen of behandelingen met cyclofosfamide, waardoor de kans op of ernst van toxische effecten zou kunnen toenemen (door farmacodynamische of farmacokinetische interacties), vereist zorgvuldige individuele beoordeling van de verwachte voordelen en risico's.

Patiënten die dergelijke combinaties krijgen toegediend, moeten nauwlettend worden gemonitord op tekenen van toxiciteit zodat tijdige interventie mogelijk is. Patiënten die worden behandeld met cyclofosfamide en met stoffen die de activering ervan verminderen, moeten worden gemonitord op een potentiële afname van de therapeutische effectiviteit en de noodzaak van dosisaanpassing.

Interacties die de farmacokinetiek van cyclofosfamide en zijn metabolieten negatief beïnvloeden
- Verminderde activering van cyclofosfamide kan de effectiviteit van een behandeling met cyclofosfamide veranderen. Stoffen die de activering van cyclofosfamide vertragen, zijn o.a.:
  - aprepitant
  - bupropion
  - busulfan: verminderde eliminatie van cyclofosfamide en een langere halfwaardetijd zijn gemeld bij patiënten die minder dan 24 uur na een hoge dosis busulfan een hoge dosis cyclofosfamide kregen toegediend. Bij gelijktijdige toediening is een verhoogde incidentie van veno-occlusieve leverziekte en mucositis gemeld (zie rubriek 4.2 en 4.4)
  - ciprofloxacine: bij toediening vóór behandeling met cyclofosfamide (gebruikt voor conditionering voorafgaand aan beenmergtransplantatie) kan ciprofloxacine regressie van de onderliggende ziekte veroorzaken
  - chlooramfenicol
  - azol antimycotica (fluconazol, itraconazol): het is bekend dat azol antimycotica cytochroom P450-enzymen remmen. Er zijn toegenomen hoeveelheden toxische afbraakproducten van cyclofosfamide gemeld in combinatie met itraconazol
  - remmers van CYP2B6 en CYP3A4 (nevirapine, ritonavir): gelijktijdige toediening kan de werkzaamheid van cyclofosfamide verminderen
  - prasugrel
  - sulfonamiden, bijv. sulfadiazine, sulfamethoxazol en sulfapyridine
  - thiotepa: er is melding gemaakt van een sterke remming door thiotepa van de biologische activering van cyclofosfamide in hooggedoseerde chemotherapeutische behandelschema's wanneer thiotepa 1 uur vóór cyclofosfamide werd toegediend.
  - ondansetron: er zijn meldingen van een farmacokinetische interactie tussen ondansetron en hooggedoseerd cyclofosfamide resulterend in een lagere AUC van cyclofosfamide
  - grapefruit of grapefruitsap, rifampicine, Sint-Janskruid: gelijktijdige toediening met remmers of inductoren van CYP3A4 kan de werkzaamheid van cyclofosfamide verminderen of de toxiciteit ervan versterken.

- Een toename van de concentratie van cytotoxische metabolieten kan optreden met de volgende middelen:
  - allopurinol: een toename van beenmergsuppressie is gemeld

- azathioprine: verhoogd risico op hepatotoxiciteit (levernecrose)
- chloralhydraat
- cimetidine
- disulfiram
- glyceraldehyde
- proteaseremmers: gelijktijdig gebruik van proteaseremmers kan de concentratie van cytotoxische metabolieten verhogen. Gebleken is dat toepassing van op proteaseremmers gebaseerde behandelschema's bij patiënten die cyclofosfamide, doxorubicine en etoposide (CDE) kregen, met een hogere incidentie van infecties en neutropenie gepaard gaat dan de toepassing van een op NNRTI gebaseerd behandelschema. Bij gecombineerde behandeling met cyclofosfamide (CDE) en saquinavir is een verhoogde incidentie van mucositis gemeld
- inductoren van humane hepatische en extrahepatische microsomale enzymen (bijv. cytochroom P450-enzymen): het potentieel voor hepatische en extrahepatische microsomale enzyminductie moet worden meegewogen in geval van eerdere of gelijktijdige behandeling met stoffen waarvan bekend is dat ze een verhoogde activiteit van dergelijke enzymen induceren, zoals rifampicine, fenobarbital, carbamazepine, fenytoïne, Sint-Janskruid, benzodiazepinen en corticosteroïden
- dabrafenib.

<u>Farmacodynamische interacties en interacties met een onbekend mechanisme die van invloed zijn op het gebruik van cyclofosfamide</u>
Gecombineerd of sequentieel gebruik van cyclofosfamide en andere middelen met vergelijkbare toxiciteit kan gecombineerde (versterkte) toxische effecten veroorzaken.

- Er kan verhoogde hematotoxiciteit en/of immunosuppressie optreden door een gecombineerd effect van cyclofosfamide en bijvoorbeeld
  - ACE-remmers: ACE-remmers kunnen leukopenie veroorzaken
  - natalizumab
  - paclitaxel: verhoogde hematotoxiciteit is gemeld wanneer cyclofosfamide werd toegediend na infusie van paclitaxel
  - thiazidediuretica (bijv. hydrochloorthiazide): er is een toename van beenmergsuppressie gemeld
  - zidovudine
  - clozapine.

- Er kan verhoogde cardiotoxiciteit optreden door een gecombineerd effect van cyclofosfamide en bijvoorbeeld
  - antracyclines
  - mitomycine
  - cytarabine
  - pentostatine
  - radiotherapie van het cardiale gebied of totale lichaamsbestraling in combinatie met hoge doses cyclofosfamide
  - trastuzumab.

- Er kan verhoogde pulmonale toxiciteit optreden door een gecombineerd effect van cyclofosfamide en bijvoorbeeld
  - amiodaron
  - G-CSF, GM-CSF (granulocyt-koloniestimulerende factor, granulocyt-macrofaag-koloniestimulerende factor): meldingen duiden op een verhoogd risico op pulmonale toxiciteit bij patiënten die behandeld worden met cytotoxische chemotherapie met onder meer cyclofosfamide en G-CSF of GMCSF.

- Er kan verhoogde nefrotoxiciteit optreden door een gecombineerd effect van cyclofosfamide en bijvoorbeeld
  - amfotericine B
  - indometacine: acute watervergiftiging is gemeld bij gelijktijdig gebruik van indometacine.

Andere interacties

- Alcohol

Er is een verminderde antitumoractiviteit waargenomen bij dieren met tumoren tijdens inname van alcohol (ethanol) en gelijktijdig oraal gebruik van laaggedoseerd cyclofosfamide. Bij sommige patiënten kunnen door cyclofosfamide geïnduceerd braken en misselijkheid door alcohol worden versterkt.

- Etanercept

Bij patiënten met Wegener-granulomatose ging de toevoeging van etanercept aan de standaardbehandeling, waaronder cyclofosfamide, gepaard met een hogere incidentie van niet-cutane vaste maligniteiten.

- Metronidazol

Acute encefalopathie is gemeld bij een patiënt die cyclofosfamide en metronidazol kreeg. Het oorzakelijke verband is onduidelijk.
In een dieronderzoek ging de combinatie van cyclofosfamide en metronidazol gepaard met een verhoogde toxiciteit van cyclofosfamide.

- Tamoxifen

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

Interacties die de farmacokinetiek en/of de werking van andere geneesmiddelen beïnvloeden

- Bupropion

De omzetting van cyclofosfamide door CYP2B6 kan de omzetting van bupropion remmen.

- Cumarines

Bij patiënten die warfarine en cyclofosfamide kregen, zijn zowel sterkere als zwakkere effecten van warfarine gemeld.

- Ciclosporine

Bij patiënten die een combinatie van cyclofosfamide en ciclosporine kregen, zijn lagere serumconcentraties van ciclosporine waargenomen dan bij patiënten die alleen ciclosporine kregen. Deze interactie kan leiden tot een verhoogde incidentie van graft-versus-hostziekte (GVHZ).

- Depolariserende spierrelaxantia

Behandeling met cyclofosfamide veroorzaakt een duidelijke en aanhoudende remming van cholinesteraseactiviteit. In geval van gelijktijdig gebruikte depolariserende spierrelaxantia (bijv. succinylcholine, suxamethonium) kan zich door een verlaagde spiegel van pseudocholinesterase langdurige apneu voordoen. Als een patiënt binnen 10 dagen vóór algehele anesthesie met cyclofosfamide behandeld is, moet de anesthesioloog hierop worden geattendeerd.

- Digoxine, β-acetyldigoxine

Er is een verstoorde absorptie van digoxine- en β-acetyldigoxinetabletten gemeld bij gelijktijdige cytotoxische behandeling.

- Vaccins

Door de immunosuppressieve effecten van cyclofosfamide kan een verminderde respons op vaccinatie worden verwacht. Het gebruik van levende vaccins kan tot vaccin geïnduceerde infectie leiden.

- Verapamil

Er is een verminderde intestinale absorptie van oraal toegediend verapamil gemeld.

- Sulfonylureumderivaten

De bloedsuikerspiegels kunnen dalen als cyclofosfamide en sulfonylureumderivaten gelijktijdig worden gebruikt.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd
Bij meisjes die tijdens de prepuberteit met cyclofosfamide behandeld zijn, ontwikkelen de secundaire geslachtskenmerken zich meestal normaal en is de menstruatie regelmatig.

Meisjes die tijdens de prepuberteit met cyclofosfamide behandeld zijn, zijn later zwanger geworden.

Met cyclofosfamide behandelde meisjes bij wie de ovariumfunctie na afloop van de behandeling behouden was gebleven, hebben een verhoogd risico op een voortijdige menopauze (het ophouden van de menstruatie voor de leeftijd van 40 jaar).

Anticonceptie bij mannen en vrouwen
Vrouwen mogen niet zwanger worden tijdens de behandeling en tot 6 maanden na het beëindigen daarvan. Mannen mogen geen kind verwekken tijdens de behandeling en tot 3 maanden na beëindiging daarvan. Seksueel actieve vrouwen en mannen moeten gedurende deze perioden effectieve anticonceptiemethoden toepassen.

Zwangerschap
Er zijn zeer beperkte gegevens voorhanden over het gebruik van cyclofosfamide bij zwangere vrouwen. Er zijn meldingen van ernstige multipele congenitale malformaties na gebruik in het eerste trimester. In dieronderzoek zijn teratogeniteit en reproductietoxiciteit waargenomen na toediening van cyclofosfamide (zie rubriek 5.3).
Op grond van resultaten van ziektebeschrijvingen bij de mens, dieronderzoek en het werkingsmechanisme, wordt gebruik van cyclofosfamide tijdens de zwangerschap, met name in het eerste trimester, niet aanbevolen.
De potentiële voordelen van de behandeling moeten in elk afzonderlijk geval tegen de potentiële risico's voor de foetus worden afgewogen.

Borstvoeding
Cyclofosfamide gaat over in de moedermelk. Bij kinderen kunnen zich neutropenie, trombocytopenie, laag hemoglobine en diarree voordoen. Cyclofosfamide is gecontra-indiceerd tijdens de periode van borstvoeding (zie rubriek 4.3).

Vruchtbaarheid
Cyclofosfamide verstoort de oögenese en spermatogenese. Het kan bij beide geslachten steriliteit veroorzaken. Cyclofosfamide kan bij vrouwen voorbijgaande of permanente amenorroe veroorzaken en bij jongens die tijdens de prepuberteit met cyclofosfamide behandeld zijn, oligospermie of azoöspermie. Mannen die met cyclofosfamide worden behandeld, kunnen oligospermie of azoöspermie ontwikkelen. Voorafgaand aan een behandeling met cyclofosfamide moeten mannen worden geïnformeerd over de mogelijkheid om sperma op te slaan en te bewaren.

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

Patiënten die met cyclofosfamide worden behandeld, kunnen bijwerkingen ondervinden (waaronder misselijkheid, braken, duizeligheid, wazig zien, verminderd gezichtsvermogen) die de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen kunnen beïnvloeden. De beslissing om een voertuig te besturen of machines te bedienen moet op individuele basis worden genomen.

4.8 Bijwerkingen

De frequentie van bijwerkingen in onderstaande tabel is afgeleid uit klinische onderzoeken en postmarketingervaring, en wordt gedefinieerd aan de hand van de volgende afspraken: zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100 tot <1/10), soms (≥1/1.000 tot <1/100), zelden (≥1/10.000 tot <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000), niet bekend.

Systeem-/orgaanklassen	Aanbevolen MedDRA-term	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infecties [1]	Vaak
	Pneumonie [2]	Soms
	Sepsis [1]	Soms
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)	Acute leukemie [3]	Zelden
	Myelodysplastisch syndroom	Zelden
	Secundaire maligniteiten	Zelden
	Blaascarcinoom	Zelden
	Uretercarcinoom	Zelden
	Tumorlysissyndroom	Zeer zelden
	Non-Hodgkinlymfoom	Niet bekend
	Sarcoom	Niet bekend
	Niercelcarcinoom	Niet bekend
	Nierbekkenkanker	Niet bekend
	Schildklierkanker	Niet bekend
	Neoplasie	Niet bekend
Bloed- en lymfestelsel-aandoeningen	Myelosuppressie [4]	Zeer vaak
	Leukopenie	Zeer vaak
	Neutropenie	Zeer vaak
	Febriele neutropenie	Vaak
	Trombocytopenie	Soms
	Anemie	Soms
	Diffuse intravasale stolling	Zeer zelden
	Hemolytisch-uremisch syndroom	Zeer zelden
	Agranulocytose	Niet bekend
	Lymfopenie	Niet bekend
	Hemoglobine verlaagd	Niet bekend
Immuunsysteemaandoeningen	Immunosuppressie	Zeer vaak
	Anafylactische/anafylactoïde reacties	Soms
	Overgevoeligheidsreactie	Soms
	Anafylactische shock	Zeer zelden
Endocriene aandoeningen	SIADH (syndroom van inadequate secretie van antidiuretisch hormoon)	Zelden
	Watervergiftiging	Niet bekend
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Anorexie	Soms
	Dehydratie	Zelden
	Hyponatriëmie	Zeer zelden
	Bloedglucose verhoogd	Niet bekend
	Bloedglucose verlaagd	Niet bekend
Psychische stoornissen	Verwardheid	Zeer zelden
Zenuwstelselaandoeningen	Perifere neuropathie	Soms
	Polyneuropathie	Soms
	Neuralgie	Soms
	Convulsie	Zelden
	Duizeligheid	Zelden
	Dysgeusie	Zeer zelden
	Hypogeusie	Zeer zelden
	Paresthesie	Zeer zelden
	Neurotoxiciteit [5]	Niet bekend
	Reversibel posterieur leuko-encefalopathiesyndroom [6]	Niet bekend
	Encefalopathie	Niet bekend
Oogaandoeningen	Wazig zien	Zelden
	Verminderd gezichtsvermogen	Zelden
	Conjunctivitis	Zeer zelden

	Oogoedeem [7]	Zeer zelden
	Toegenomen traanafscheiding	Niet bekend
Evenwichtsorgaan- en oor-aandoeningen	Doofheid	Soms
	Tinnitus	Niet bekend
	Slechthorend	Niet bekend
Hartaandoeningen:	Cardiomyopathie	Soms
	Myocarditis	Soms
	Hartfalen [8]	Soms
	Tachycardie	Soms
	Ventriculaire hartritmestoornissen	Zelden
	Supraventriculaire hartritmestoornissen	Zelden
	Ventrikelfibrillatie	Zeer zelden
	Angina pectoris	Zeer zelden
	Myocardinfarct	Zeer zelden
	Pericarditis	Zeer zelden
	Atriumfibrilleren	Zeer zelden
	Ventriculaire tachycardie	Niet bekend
	Cardiogene shock	Niet bekend
	Pericardeffusie	Niet bekend
	Bradycardie	Niet bekend
	Hartkloppingen	Niet bekend
	Elektrocardiogram: verlengde QT-tijd	Niet bekend
	Myocardbloeding	Niet bekend
	Hartfalen congestief	Niet bekend
	Linker ventrikel falen	Niet bekend
	Linkerkamer disfunctie	Niet bekend
	Carditis	Niet bekend
	Ejectiefractie verminderd	Niet bekend
Bloedvataandoeningen	Rood worden, blozen	Soms
	Hemorragie	Zelden
	Trombo-embolie	Zeer zelden
	Hypertensie	Zeer zelden
	Hypotensie	Zeer zelden
	Longembolie	Niet bekend
	Veneuze trombose	Niet bekend
	Vasculitis	Niet bekend
	Perifere ischemie	Niet bekend
	Opvlieger	Niet bekend
	Bloeddruk verlaagd	Niet bekend
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen [9]	Acuut ademnoodsyndroom (ARDS)	Zeer zelden
	Chronische interstitiële longfibrose	Zeer zelden
	Longoedeem	Zeer zelden
	Bronchospasmen	Zeer zelden
	Dyspneu	Zeer zelden
	Hypoxie	Zeer zelden
	Hoest	Zeer zelden
	Neusverstopping	Niet bekend
	Orofaryngeale pijn	Niet bekend
	Rinorroe	Niet bekend
	Niezen	Niet bekend
	Pulmonale veno-occlusieve ziekte	Niet bekend
	Bronchiolitis obliterans	Niet bekend
	Allergische alveolitis	Niet bekend
	Pneumonitis	Niet bekend
	Pleura-effusie	Niet bekend

	Falen van de ademhaling	Niet bekend
	Organiserende longontsteking	Niet bekend
	Ademhalingsmoeilijkheden	Niet bekend
	Pulmonale hypertensie	Niet bekend
Maagdarmstelselaandoeningen	Slijmvliesontsteking	Vaak
	Hemorragische enterocolitis	Zeer zelden
	Acute pancreatitis	Zeer zelden
	Ascites	Zeer zelden
	Stomatitis	Zeer zelden
	Diarree	Zeer zelden
	Braken	Zeer zelden
	Obstipatie	Zeer zelden
	Misselijkheid	Zeer zelden
	Buikpijn	Niet bekend
	Parotisontsteking	Niet bekend
	Gastro-intestinale bloeding	Niet bekend
	Ontsteking van het caecum	Niet bekend
	Colitis	Niet bekend
	Enteritis	Niet bekend
	Abdominaal ongemak	Niet bekend
Lever- en galaandoeningen	Abnormale leverfunctie	Vaak
	Hepatitis	Zelden
	Veno-occlusieve leverziekte	Zeer zelden
	Hepatomegalie	Zeer zelden
	Geelzucht	Zeer zelden
	Cholestatische hepatitis	Niet bekend
	Hepatotoxiciteit [10]	Niet bekend
	Cytolytische hepatitis	Niet bekend
	Cholestase	Niet bekend
Huid- en onderhuid-aandoeningen	Alopecie [11]	Zeer vaak
	Huiduitslag	Zelden
	Dermatitis	Zelden
	Nagelverkleuring	Zelden
	Huidverkleuring [12]	Zelden
	Stevens-Johnsonsyndroom	Zeer zelden
	Toxische epidermale necrolyse	Zeer zelden
	Bestralingserytheem	Zeer zelden
	Pruritus (inclusief jeuk door ontsteking)	Zeer zelden
	Erythema multiforme	Niet bekend
	Palmair-plantair erytrodysesthesiesyndroom (hand-voetsyndroom)	Niet bekend
	Urticaria	Niet bekend
	Erytheem	Niet bekend
	Zwelling in het gezicht	Niet bekend
	Hyperhidrose	Niet bekend
	Giftige huiduitslag	Niet bekend
	Blaar	Niet bekend
	Nagelafwijking	Niet bekend
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Rabdomyolyse	Zeer zelden
	Krampen	Zeer zelden
	Sclerodermie	Niet bekend
	Spierspasmen	Niet bekend
	Myalgie	Niet bekend
	Artralgie	Niet bekend
Nier- en urinewegaandoeningen	Cystitis	Zeer vaak

	Microhematurie	Zeer vaak
	Hemorragische cystitis	Vaak
	Macrohematurie	Vaak
	Suburethrale bloeding	Zeer zelden
	Blaaswandoedeem	Zeer zelden
	Blaasfibrose en -sclerose	Zeer zelden
	Nierfunctiestoornis	Zeer zelden
	Nierfalen	Zeer zelden
	Bloedcreatinine verhoogd	Zeer zelden
	Tubulusnecrose	Zeer zelden
	Tubulusaandoening	Niet bekend
	Toxische nefropathie	Niet bekend
	Hemorragische ureteritis	Niet bekend
	Blaascontractuur	Niet bekend
	Nefrogene diabetes insipidus	Niet bekend
	Atypische epitheelcellen van de urineblaas	Niet bekend
	Bloedureumstikstof verhoogd	Niet bekend
	Blaasnecrose	Niet bekend
Zwangerschap, perinatale periode en puerperium	Premature weeën	Niet bekend
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	Verminderde spermatogenese	Vaak
	Ovulatiestoornis (zelden onomkeerbaar)	Soms
	Amenorroe [13]	Zelden
	Azoöspermie/aspermie [13]	Zelden
	Oligospermie [13]	Zelden
	Onvruchtbaarheid	Niet bekend
	Ovariumfalen	Niet bekend
	Oligomenorroe	Niet bekend
	Testikelatrofie	Niet bekend
	Ovariële stoornis	Niet bekend
	Oestrogeen in bloed verlaagd	Niet bekend
	Bloed gonadotropine verhoogd	Niet bekend
Congenitale, familiale en genetische aandoeningen	Intra-uteriene vruchtdood	Niet bekend
	Malformatie van de foetus	Niet bekend
	Groeivertraging van de foetus	Niet bekend
	Schade bij de foetus	Niet bekend
	Carcinogeen effect op nakomelingen	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Koorts	Zeer vaak
	Rillingen	Vaak
	Asthenie	Vaak
	Malaise	Vaak
	Pijn op de borst	Zelden
	Hoofdpijn	Zeer zelden
	Multiorgaanfalen	Zeer zelden
	Reacties op de plaats van injectie/infusie (trombose, necrose, flebitis, ontsteking, pijn, zwelling, erytheem)	Zeer zelden
	Algemene fysieke achteruitgang	Niet bekend
	Griepachtige ziekte	Niet bekend
	Pyrexie	Niet bekend
	Oedeem	Niet bekend
	Pijn	Niet bekend
	Vermoeidheid	Niet bekend
Onderzoeken	Lactaatdehydrogenase in bloed verhoogd	Soms
	C-reactief proteïne verhoogd	Soms

	ECG-veranderingen	Soms
	Verminderde LVEF	Soms
	Gewichtstoename	Zeer zelden
	Lagere hoeveelheid vrouwelijke geslachtshormonen	Soms
	Verlaagde oestrogeenspiegel in het bloed	Niet bekend
	Verhoogde gonadotropinespiegel in het bloed	Niet bekend

[1] Een verhoogd risico op en een toegenomen ernst van pneumonieën (waaronder met fatale afloop), andere bacteriële, virale, protozoaire en parasitaire infecties en mycosen; reactivering van latente infecties, waaronder virale hepatitis, tuberculose, JC-virus met progressieve multifocale leuko-encefalopathie (waaronder met fatale afloop), Pneumocystis jiroveci, herpes zoster, Strongyloides, sepsis en septische shock (waaronder met fatale afloop).
[2] Waaronder met fatale afloop.
[3] Waaronder acute myeloïde leukemie, acute promyelocytaire leukemie.
[4] Zich manifesterend als beenmergfalen, pancytopenie, neutropenie, agranulocytose, granulocytopenie, trombocytopenie (gecompliceerd door bloeding), leukopenie, anemie.
[5] Zich manifesterend als myelopathie, perifere neuropathie, polyneuropathie, neuralgie, dysesthesie, hypesthesie, paresthesie, tremor, dysgeusie, hypogeusie, parosmie.
[6] Zich manifesterend as hoofdpijn, veranderde mentale werking, toevallen en abnormaal zicht van wazig zien tot verlies van gezichtsvermogen
[7] Waargenomen in connectie met een allergische reactie.
[8] Waaronder met fatale afloop.
[9] Hoewel de incidentie van met cyclofosfamide samenhangende pulmonale toxiciteit laag is, is de prognose voor de betroffen patiënten slecht.
[10] Leverfalen, hepatische encefalopathie, ascites, hepatomegalie, geelzucht, bloedbilirubine verhoogd, leverenzymen verhoogd (ASAT, ALAT, alkalische fosfatase, gamma-GT).
[11] Kan verergeren tot kaalheid.
[12] Van handpalmen en hielen.
[13] Aanhoudend.

Opmerking:
Bepaalde complicaties, zoals trombo-embolie, diffuse intravasale stolling en hemolytisch-uremisch syndroom, kunnen optreden als gevolg van de onderliggende aandoeningen, maar de frequentie van deze complicaties kan toenemen door chemotherapie met Cyclofosfamide Seacross.

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 het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Ernstige gevolgen van overdosering zijn onder meer manifestaties van dosisafhankelijke toxiciteiten als myelosuppressie, urotoxiciteit, cardiotoxiciteit (met inbegrip van hartfalen), veno-occlusieve leverziekte en stomatitis (zie rubriek 4.4).

Patiënten die een overdosis hebben gekregen, moeten nauwlettend worden gecontroleerd op het optreden van toxiciteiten, en met name hematotoxiciteit.
Er bestaat geen specifiek antidotum voor overdosering met cyclofosfamide.
Cyclofosfamide en zijn metabolieten zijn dialyseerbaar. Daarom is snelle hemodialyse geïndiceerd bij de behandeling van een opzettelijke of accidentele overdosis of intoxicatie.

Overdosering moet worden behandeld met ondersteunende maatregelen, waaronder de allernieuwste passende behandeling van een eventuele gelijktijdige infectie, myelosuppressie of andere toxiciteit, mocht deze zich voordoen.

Profylaxe voor cystitis met Mesna kan helpen om in geval van overdosering van cyclofosfamide urotoxische effecten te voorkomen of te verminderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Oncolytica en immunomodulantia: oncolytica: alkylerende middelen: stikstofmosterdderivaten
ATC-code: L01AA01.

Er is aangetoond dat cyclofosfamide cytostatisch is bij een groot aantal verschillende tumoren. Aangenomen wordt dat cyclofosfamide inwerkt op de G2- of S-fase van de celcyclus.

Het is nog niet aangetoond of de cytotoxische werking volledig afhankelijk is van DNA-alkylering of dat ook andere mechanismen, zoals remming van chromatinetransformatieprocessen of remming van DNA-polymerases, een rol spelen. De metaboliet acroleïne heeft geen antineoplastische activiteit maar is verantwoordelijk voor de urotoxische werking.

De immunosuppressieve 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 antilichamen reguleren.

Het optreden van kruisresistentie kan niet worden uitgesloten, en dan vooral met structureel verwante cytotoxische middelen, bijv. ifosfamide, en andere alkylerende middelen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Cyclofosfamide wordt toegediend als een onwerkzame prodrug, die in de lever geactiveerd wordt.

Absorptie
Cyclofosfamide wordt snel en vrijwel volledig geabsorbeerd vanuit de locaties van parenterale toediening.

Distributie
Minder dan 20% van de dosis cyclofosfamide wordt aan plasmaeiwitten gebonden. De metabolieten van cyclofosfamide binden sterker aan eiwitten, maar minder dan 70%. In welke mate de actieve metabolieten aan eiwitten binden, is niet bekend.

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

Biotransformatie
Cyclofosfamide wordt in de lever geactiveerd tot de actieve metabolieten 4-hydroxycyclofosfamide en aldofosfamide (tautomere vorm van 4-hydroxycyclofosfamide) via fase I-metabolisering door cytochroom P450-enzymen (CYP-enzymen). Verschillende CYP-iso-enzymen dragen bij aan de bioactivatie van cyclofosfamide, waaronder de enzymen CYP2A6, 2B6, 2C9, 2C19 en 3A4, waarbij 2B6 de hoogste 4-hydroxylase-activiteit vertoont. Detoxificatie vindt voornamelijk plaats via glutathion-S-transferase (GSTA1, GSTP1) en alcoholdehydrogenase (ALDH1, ALDH3). Twee tot vier uur na toediening van cyclofosfamide zijn de plasmaconcentraties van de actieve metabolieten maximaal, waarna ze snel dalen.

Eliminatie
De plasmahalfwaardetijd van cyclofosfamide bedraagt bij volwassenen en kinderen ongeveer 4 tot 8 uur. De plasmahalfwaardetijd van de actieve metabolieten is niet bekend.

Na i.v. toediening van hoge doses in het kader van allogene beenmergtransplantatie volgt de plasmaconcentratie van zuiver cyclofosfamide een lineaire eerste-orde kinetiek. Vergeleken met de standaard cyclofosfamidebehandeling is er een toename van inactieve metabolieten, wat wijst op verzadiging van de activerende enzymsystemen maar niet van metabole stadia die leiden tot inactieve metabolieten. In de loop van een enkele dagen durende behandeling met hoge doses cyclofosfamide nemen de plasmaconcentratie-tijd-AUC's van de moederstof af, waarschijnlijk als gevolg van auto-inductie van microsomale biotransformatie-activiteit.

Cyclofosfamide en zijn metabolieten worden voornamelijk via de nieren uitgescheiden.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Acute toxiciteit
De acute toxiciteit van cyclofosfamide is betrekkelijk laag. Dit is aangetoond in onderzoeken met muizen, cavia's, konijnen en honden.

Chronische toxiciteit
Langdurige toediening van toxische doses leidde tot leverbeschadigingen die zich manifesteerden als een vettige degeneratie gevolgd door necrose. Het darmslijmvlies was niet aangetast. De drempelwaarde voor dit hepatotoxische effect was 100 mg/kg bij konijnen en 10 mg/kg bij honden.

Mutageniteit en carcinogeniteit
De mutagene effecten van cyclofosfamide zijn in verschillende in-vitro- en in-vivo-tests aangetoond. Na toediening van cyclofosfamide zijn ook bij de mens chromosoomafwijkingen waargenomen. De carcinogene effecten van cyclofosfamide zijn aangetoond in dieronderzoek met ratten en muizen.

Teratogeniteit
De teratogene effecten van cyclofosfamide zijn aangetoond bij verschillende dieren (muizen, ratten, konijnen, resusapen en honden). Cyclofosfamide kan malformaties van het skelet en ander weefsel, en andere malformaties veroorzaken.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Geen.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

Na reconstitutie/verdunning:
De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond gedurende 24 uur bij 2 °C – 8 °C voor de gereconstitueerde oplossing en voor de verdunde oplossing.
Vanuit microbiologisch oogpunt moet de gereconstitueerde oplossing en de verdunde oplossing onmiddellijk worden gebruikt, tenzij reconstitutie heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische

omstandigheden. Indien de oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker. Normaal zou de bewaartijd niet langer mogen zijn dan 24 uur bij 2 °C – 8 °C, tenzij reconstitutie/verdunning heeft plaatsgevonden in gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25 °C.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50 ml kleurloze type I glazen flacon, verzegeld met een butylrubberen stop en een aluminium flip-off sluiting met een rode polypropyleen kunststof knop, die 500 mg cyclofosfamide bevat.
100 ml kleurloze type I glazen flacon, verzegeld met een butylrubberen stop en een aluminium flip-off sluiting met een groene polypropyleen kunststof knop, die 1000 mg cyclofosfamide bevat.
100 ml kleurloze type I glazen flacon, verzegeld met een butylrubberen stop en een aluminium flip-off sluiting met een paarse polypropyleen kunststof knop, die 2000 mg cyclofosfamide bevat.

Verpakking van 1 flacon.
Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Per 100 mg cyclofosfamide moet 5 ml oplosmiddel worden toegevoegd voor reconstitutie.

De keuze van het verdunningsmiddel voor reconstitutie van Cyclofosfamide Seacross is afhankelijk van de beoogde toedieningsweg.

Rechtstreekse injectie:
Als de oplossing gebruikt gaat worden voor rechtstreekse injectie, wordt Cyclofosfamide Seacross (dat cyclofosfamide bevat) gereconstitueerd door toevoeging van natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie.

Infusie:
Als de oplossing gebruikt gaat worden voor i.v. infusie, wordt Cyclofosfamide Seacross (dat cyclofosfamide bevat) gereconstitueerd door toevoeging van steriel water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie.

De volgende hoeveelheden water voor injectie of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor injectie worden toegevoegd aan de flacons met Cyclofosfamide Seacross, poeder voor oplossing voor injectie/infusie:

flacon met 500 mg: 25 ml
flacon met 1000 mg: 50 ml
flacon met 2000 mg: 100 ml

Wanneer het oplosmiddel in de flacon wordt geïnjecteerd, ontstaat er een abnormaal hoge druk, die verdwijnt zodra een tweede steriele naald door de rubber stop van de flacon gestoken wordt. Het poeder lost gemakkelijk op wanneer de flacon krachtig wordt geschud en wordt dan een heldere oplossing. Als het

poeder niet onmiddellijk oplost, blijf dan de flacon gedurende enkele minuten krachtig schudden tot het poeder volledig is opgelost. De oplossing moet zo snel mogelijk na reconstitutie worden toegediend.

Na reconstitutie is de oplossing helder en kleurloos tot lichtgeel. Controleer de flacon voor gebruik. Alleen een heldere oplossing mag gebruikt worden.

Infusie
Gereconstitueerd Cyclofosfamide Seacross moet voor infusie verder verdund worden in 5% glucose of natriumchloride 9 mg/ml (0,9%) oplossing voor infusie vóór infusie, de oplossing moet worden verdund tot een minimumconcentratie van 2 mg per ml.

Bij reconstitutie van of het werken met Cyclofosfamide Seacross moeten de regels en voorschriften voor de verwerking van cytostatica in acht worden genomen. De reconstitutie moet, voor zover mogelijk, worden uitgevoerd in een laminaire airflowkast. De persoon die het product verwerkt, moet een beschermend masker en beschermende handschoenen dragen. Zwangere vrouwen mogen niet met dit geneesmiddel omgaan. In geval van morsen moet het gebied grondig met water worden afgespoeld. Als Cyclofosfamide Seacross, poeder voor oplossing voor injectie/infusie wordt bewaard bij een hogere temperatuur dan de maximumtemperatuur (bijvoorbeeld tijdens transport), kan cyclofosfamide smelten. Flacons met gesmolten cyclofosfamide kunnen visueel worden herkend. Cyclofosfamide is een wit poeder.

Gesmolten cyclofosfamide is een heldere of geelachtige viskeuze vloeistof (meestal waarneembaar als druppels in de getroffen flacons). Flacons met gesmolten cyclofosfamide mogen niet meer worden gebruikt.

Verwijdering
Cyclofosfamide Seacross is voor eenmalig gebruik.
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

Seacross Pharma (Europe) Limited
POD 13, The Old Station House
15A Main Street, Blackrock
Dublin, A94 T8P8
Ierland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Cyclofosfamide Seacross 500 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131346
Cyclofosfamide Seacross 1000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131347
Cyclofosfamide Seacross 2000 mg poeder voor oplossing voor injectie/infusie	RVG 131348

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 januari 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 6.3: 4 januari 2026