

BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIKER

**ENDOXAN omhulde tablet, omhulde tabletten 50 mg.
ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) 200 mg, 500 mg, 750 mg,
1000 mg, 2000 mg.**

Cyclofosfamide

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter :

1. Wat is ENDOXAN en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. WAT IS ENDOXAN EN WAARVOOR WORDT DIT MIDDEL GEBRUIKT?

ENDOXAN bevat cyclophosphamide, een cytotoxisch geneesmiddel of een antikankergeneesmiddel. Het doodt de kankercellen en wordt soms 'chemotherapie' genoemd.

ENDOXAN wordt gebruikt om verschillende vormen van kanker te behandelen vaak in combinatie met andere chemotherapeutica of radiotherapie:

- bij verschillende vormen van leukemie;
- als voorbereiding op beenmergtransplantatie bij verschillende vormen van leukemie;
- bij de ziekte van Hodgkin, het non-Hodgkin-lymfoom en multipel myeloom;
- bij uitzaaing van eierstokkanker, borstkanker, kleincellige longkanker en Ewing-saroom (een bepaalde vorm van botkanker);
- als ondersteunende behandeling bij borstkanker en kleincellig longkanker;
- bij behandeling van gevorderde of uitgezaaide tumor van het centraal zenuwstelsel;

Af en toe kunnen artsen ENDOXAN voorschrijven voor andere aandoeningen dan kanker:

- bij auto-immuunziekten : zoals de huidaandoening lupus erythematoses, een bepaalde vorm van bloedarmoede (AIHA), een bepaalde aandoening van de nieren en longen (ziekte van Goodpasture) en een aandoening gekenmerkt door algehele bindweefselontsteking (ziekte van Wegener).

2. WANNEER MAG U DIT MIDDEL NIET GEBRUIKEN OF MOET U ER EXTRA VOORZICHTIG MEE ZIJN?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- Als u allergisch bent voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6. Allergische reacties kunnen zijn: kortademigheid, piepende ademhaling, huiduitslag, jeuk of het opzwellen van gezicht en lippen;
- Als u een verminderde werking van het beenmerg heeft waardoor er een tekort aan bloedcellen ontstaat (vooral als u vroeger chemotherapie of radiotherapie hebt gehad). Men zal uw bloed onderzoeken om te zien hoe goed uw beenmerg werkt;
- Als u een infectie van de urinewegen hebt, die u kunt herkennen aan pijn bij het plassen (blaasontsteking);
- Als u nog infecties hebt;
- Als u eerder nier- of blaasproblemen hebt gehad als gevolg van vroegere chemotherapie of radiotherapie;
- Als u een verstopping van de lagere urinewegen heeft.
- Als u borstvoeding geeft (zie ook rubriek “Zwangerschap en borstvoeding”).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel gebruikt.

- Als u radiotherapie of chemotherapie krijgt of recent hebt gekregen;
- Als u suikerziekte (diabetes mellitus) hebt;
- Als u leverproblemen hebt;
- Als u nierproblemen hebt. Aan de hand van een bloedonderzoek zal uw arts controleren hoe goed uw lever en nieren werken;
- Als u hartproblemen hebt of in de hartstreek bestraald bent geweest;
- Als u een slechte algemene gezondheid hebt of zwak bent;
- Als u bejaard bent.
- Als u minder dan 10 dagen geleden geopereerd bent;

Invloed op uw bloed en uw immuunsysteem

- Bloedcellen worden in uw beenmerg aangemaakt.
Er worden drie verschillende soorten bloedcellen aangemaakt:
 - de rode bloedcellen die de zuurstof in uw lichaam vervoeren
 - de witte bloedcellen die infecties bestrijden en
 - bloedplaatjes die uw bloed helpen stollen.
- Na gebruik van ENDOXAN kan het aantal en de samenstelling van die drie soorten bloedcellen afnemen. Dat is een onvermijdelijke bijwerking van ENDOXAN.
Het aantal bloedcellen bereikt zijn laagste peil 5 tot 10 dagen nadat u ENDOXAN bent beginnen te nemen en blijft laag tot enkele dagen nadat de kuur beëindigd is. Bij de meeste mensen herstelt het aantal bloedcellen zich na 21 tot 28 dagen. Als u in het verleden vaak chemotherapie gehad hebt, kan het wat langer duren voor de toestand weer normaal wordt. Uw arts zal controleren of er voldoende rode bloedcellen, witte bloedcellen en bloedplaatjes zijn voor en tijdens uw behandeling met ENDOXAN.
- Als het aantal bloedcellen daalt, kunt u vatbaarder zijn voor infecties. Vermijd direct contact met mensen die hoesten, een verkoudheid en andere infecties hebben.

Invloed op uw tandvlees

Het is belangrijk dat u ervoor zorgt dat uw tandvlees gezond blijft, want er kunnen zich zweertjes en infecties voordoen. Vraag uw arts hiernaar als u niet zeker bent.

Invloed op uw blaas

- ENDOXAN kan het slijmvlies van de blaas beschadigen waardoor er bloed in de urine kan voorkomen. Uw arts weet dat dat kan gebeuren en, indien nodig, zal hij of zij u UROMITEXAN (mesna) voorschrijven, een geneesmiddel dat uw blaas moet beschermen. Meer informatie over UROMITEXAN (mesna) vindt u in de patiëntenbijsluiters van UROMITEXAN. De meeste mensen die ENDOXAN krijgen

in combinatie met UROMITEXAN (mesna), krijgen geen blaasproblemen, maar uw arts zal uw urine met behulp van meetsticks of onder de microscoop willen testen om te zien of er bloed aanwezig is.

- Ter voorkoming van blaasontsteking is eveneens aan te bevelen dat u tijdens de behandeling veel vocht toegediend krijgt of veel drinkt en dat gezorgd wordt voor een verhoogde urinevorming (diurese).
- Als u merkt dat er bloed in uw urine zit, moet u dat onmiddellijk aan uw arts melden.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast ENDOXAN nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker.

In het bijzonder moet u hen vertellen over de volgende geneesmiddelen of behandelingen aangezien het kan zijn dat zij slecht werken met ENDOXAN:

- sulfonyleurea, dat zijn geneesmiddelen tegen diabetes die via de mond ingenomen worden, aangezien zij het suikergehalte in uw bloed sterker dan gewoonlijk kunnen doen dalen wanneer ze samen met ENDOXAN gebruikt worden;
- allopurinol, een geneesmiddel voor de behandeling van jicht of hydrochloorthiazide (diureticum; middel dat de wateruitscheiding bevordert), aangezien de bijwerkingen van ENDOXAN kunnen toenemen;
- suxamethonium, een spierrelaxans, dat tijdens operaties gebruikt wordt, aangezien de effecten ervan kunnen toenemen;
- pentostatine of 'anthracyclines', die gebruikt worden voor de behandeling van kanker;
- als u bestraling krijgt, omdat huidproblemen kunnen verergeren en u 'radiation recall' (een huiduitslag die op ernstige zonnebrand lijkt) kunt krijgen.
- Griepvaccin (vaccin); de antistofvorming en daardoor ook de bescherming tegen het virus kan verminderen.
- Fenobarbital (geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie), fenytoïne (hartmiddel of geneesmiddel voor de behandeling van epilepsie), geneesmiddelen behorende tot de groep van de benzodiazepinen (kalmeer- en slaapmiddelen), chloralhydraat (geneesmiddel dat toegepast wordt bij slaapstoornissen en angststoornissen) of andere geneesmiddelen die de werking van de lever beïnvloeden kunnen de werking van cyclofosfamide versterken.
- Chlooramfenicol vermindert de werking van ENDOXAN.
- Indometacine (pijnstiller), in één geval werd een acute waterintoxicatie (watervergiftiging waarbij het teveel aan water niet kan worden uitgescheiden, gekenmerkt door hoofdpijn, misselijkheid, verwardheid, spierkrampen, stuipen en mogelijk diepe bewusteloosheid) gemeld.

De arts kan besluiten de dosering van een van bovengenoemde middelen of de dosering van cyclofosfamide aan te passen.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

Alcohol kan sommige bijwerkingen van ENDOXAN versterken. Daarom wordt u afgeraden alcohol te gebruiken tijdens de behandeling met cyclofosfamide. U mag geen grapefruit of pompoes eten noch grapefruit- of pompoes sap drinken omdat deze vruchten een verbinding bevatten die de werking van cyclofosfamide kan verminderen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u geneesmiddelen gebruikt.

U mag niet zwanger worden wanneer u ENDOXAN neemt, omdat dat uw ongeboren baby kan schaden.

- Zowel mannen als vrouwen dienen tijdens de behandeling en gedurende ten minste zes maanden na het beëindigen van de behandeling, een zwangerschap te voorkomen. U moet een doeltreffend voorbehoedsmiddel gebruiken. Vraag uw arts om advies.
- Spreek met uw arts over het invriezen van sperma of eitjes voor uw behandeling van start gaat.
- Tijdens de behandeling met ENDOXAN mag geen borstvoeding gegeven worden. Vraag uw arts om advies.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige bijwerkingen van de behandeling met ENDOXAN kunnen een invloed hebben op uw rijvaardigheid en het veilige gebruik van machines. Uw arts zal beslissen of u veilig kunt rijden of machines gebruiken.

De tabletten bevatten lactose

Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet verdraagt, neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. HOE GEBRUIKT U DIT MIDDEL?

Gebruik ENDOXAN altijd precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Dosering en wijze van gebruik

Uw arts beslist hoeveel u van het geneesmiddel moet innemen en wanneer u dat moet doen.

De hoeveelheid ENDOXAN die u nodig hebt, hangt af van:

- het soort ziekte dat u hebt
- hoe groot u bent (een combinatie van uw lengte en uw gewicht)
- uw algehele gezondheidstoestand
- het feit of u andere antikankergeneesmiddelen of radiotherapie krijgt.

ENDOXAN-tabletten

De gebruikelijke dosering tijdens de voortgezette behandeling is dagelijks 50 – 200 mg (1 tot 4 omhulde tabletten). De tabletten moeten 's morgens ingenomen worden, met of zonder voedsel. Neem de tabletten in hun geheel in, zonder te pletten of op te kauwen en met een ruime hoeveelheid vloeistof (geen grapefruit of pompelmoessap).

Gewoonlijk wordt ENDOXAN enkele dagen op rij als kuur genomen, gevolgd door een pauze (een periode waarin er geen tabletten genomen worden) vóór de volgende kuur.

ENDOXAN-lyofilisaat

Na het volledig oplossen van het lyofilisaat in steriel water voor injecties of in 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie, is de oplossing geschikt voor toediening in een bloedvat, bij voorkeur als infuus.

Rechtstreeks injectie in een bloedvat is ook mogelijk: in dit geval mag enkel 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie worden gebruikt aangezien ENDOXAN I.V. dat met water is opgelost, hypotoon is en niet rechtstreeks geïnjecteerd mag worden.

De duur van het infuus kan variëren van 30 minuten tot 2 uur, afhankelijk van het volume.

Het verdient aanbeveling cyclofosfamide 's morgens toegediend te krijgen. Tijdens en na het toedienen, is het van belang dat u voldoende hoeveelheden vloeistof toegediend krijgt (of tot u neemt), om schadelijke effecten op de urinewegen zoveel mogelijk te voorkomen.

Indien u merkt dat ENDOXAN te sterk of juist te weinig werkt, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

Heeft u te veel van ENDOXAN gebruikt?

In geval van overdosering of bij het vermoeden ervan of als een kind een van uw tabletten inslikt, moet onmiddellijk een arts of de spoedafdeling van het plaatselijke ziekenhuis geraadpleegd worden. Het zou kunnen dat een opname in het ziekenhuis voor een speciale behandeling noodzakelijk is.

In geval van overdosering zijn bijwerkingen te verwachten; de ernst van de bijwerking is afhankelijk van de mate van overdosering. De bijwerkingen zoals beschreven in de rubriek "Mogelijke bijwerkingen" kunnen in ernstigere vorm optreden.

Bent u vergeten ENDOXAN te gebruiken?

Neem het dan in zodra u dit zich herinnert als dat nog dezelfde dag is. Als u een dag vergeten bent al uw tabletten in te nemen, moet u uw arts raadplegen.

Neem op één dag nooit meer tabletten in dan u zou mogen; neem dus geen dubbele dosis om een vergeten tablet in te halen.

4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Wanneer u een van de volgende ernstige bijwerkingen vaststelt, moet u dat onmiddellijk aan uw arts melden:

- bloeduitstortingen zonder dat u ergens tegenaan botst, of bloedend tandvlees. Dat kan erop wijzen dat u te weinig bloedplaatjes hebt;
- een daling van het aantal witte bloedcellen, uw arts zal dat tijdens uw behandeling controleren. U merkt dat niet, maar u zult waarschijnlijk vatbaarder zijn voor infecties. Als u denkt dat u een infectie hebt (koorts, het koud hebben en rillen, of het warm hebben en zweten, of tekenen van een infectie zoals hoesten, of een branderig gevoel bij het plassen), kan het zijn dat u antibiotica nodig hebt om de infectie te bestrijden omdat u minder bloedcellen hebt dan gewoonlijk;
- er zeer bleek uitzien, lusteloos en moe zijn. Dat kan een teken zijn van te weinig rode bloedcellen (anemie). Doorgaans is er geen behandeling nodig, want uw lichaam zal de rode bloedcellen uiteindelijk vervangen. Als u zeer anemisch bent, kan het zijn dat u een bloedtransfusie nodig hebt;
- bloed in uw urine, pijn, of moeilijker kunnen plassen.

Andere mogelijke bijwerkingen zijn:

Maag-darmstelsel

- misselijkheid en braken. Dat kan tot ongeveer 24 uur na het innemen van ENDOXAN aanhouden. Het kan zijn dat men u geneesmiddelen moet geven tegen de misselijkheid of het braken. Raadpleeg uw arts hierover.
- ontsteking van het slijmvlies in uw mond inclusief zweertjes;
- diarree, verstopping
- darmontsteking met bloedingen

Tumoren

- bloedkanker (leukemie)
- secundaire tumoren (soms in de omgeving van de blaas)

Huid en haar

- haaruitval. Het kan zijn dat u alleen wat meer haar verliest wanneer u uw haar kamt of wast; het kan ook zijn dat u (bijna) al uw haar verliest. Hoeveel haar u verliest, hangt af van de dosis ENDOXAN, de dikte van uw haar en van het feit of u ook andere antikankergeneesmiddelen krijgt. Als u ENDOXAN neemt in combinatie met andere antikankergeneesmiddelen, hebt u meer kans dat u uw haar verliest dan wanneer u alleen ENDOXAN neemt;
- veranderingen in de kleur van uw vingernagels en de huid;
- ernstige overgevoeligheidsreacties met (hoge) koorts, rode vlekken op de huid, gewrichtspijnen en/of oogontsteking (Stevens-Johnson-syndroom);
- ernstige plotselinge (overgevoeligheids)reactie gepaard gaande met koorts en blaren op de huid/verveling van de huid (toxisch epidermale necrolyse);

Lever

- vergeling van de huid of het oogwit (geelzucht), veroorzaakt door problemen van de lever;
- veno-occlusieve ziekte (VOD)

Bloed

- er bleek uitzien (anemie), veroorzaakt door een laag aantal rode bloedcellen. Uw arts zal dat tijdens de behandeling controleren.
- gemakkelijk bloeduitstortingen hebben, veroorzaakt door trombocytopenie (tekort aan bloedplaatjes);
- vergrote rode bloedcellen.

Immuunsysteemaandoeningen

- overgevoeligheidsreacties met koorts, soms zich uitbreidend tot shock

Endocriene aandoeningen

- Schwarz-Bartter-syndroom (verstoring van de water- en zouthuishouding, met als gevolg het vasthouden van water);
- ernstige buik- en rugpijn (ontsteking van de pancreas).

Zenuwstelselaandoeningen

- duizeligheid

Oogaandoeningen

- tijdelijk wazig zicht

Hartaandoeningen

- snellere hartslag, hartfalen;
- veranderingen in uw hartritme- en functie in geval van hoge dosissen, dat kan uw arts vaststellen op een electrocardiogram of ecg.

Bloedvataandoeningen

- embolie (vastzetting van een stukje weefsel of stolsel in de bloedbaan).

Urinewegen

- branderig gevoel of pijn bij het plassen;
- littekenvorming en inkrimping van uw blaas (pijn en drang om vaak te plassen);
- nierproblemen, inclusief nierfalen.

Borst

- kortademigheid;
- ontsteking van de longen, wat ademnood, hoesten en verhoogde temperatuur veroorzaakt;
- littekenvorming van de long, wat kortademigheid veroorzaakt.

Geslachtsorganen

- geen zaadproductie (in sommige gevallen, blijvend);
- bij vrouwen kan de menstruatie heviger zijn dan normaal;
- bij vrouwen kan de menstruatie uitblijven (in sommige gevallen, permanent).

Algemeen

- zwakte;
- verlies van eetlust;
- opzwellen (waterretentie);
- hoge bloedsuikerspiegel (dorst, vermoeidheid en prikkelbaarheid);
- lage bloedsuikerspiegel (verwardheid, zweten);

Er kunnen ook wijzigingen vastgesteld worden in de resultaten van bepaalde bloedtests:

- een verhoogd gehalte van bepaalde chemische stoffen, enzymen genoemd;
- een laag natriumgehalte in uw bloed.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiters staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via :

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb
Website: www.lareb.nl

Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. HOE BEWAART U DIT MIDDEL?

Bewaren beneden 25°C.

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit middel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. INHOUD VAN DE VERPAKKING EN OVERIGE INFORMATIE

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof is cyclofosfamide.
Eén omhulde tablet ENDOXAN bevat cyclofosfamide.1H₂O, overeenkomend met 50 mg watervrij cyclofosfamide.

Samenstelling per injectieflacon ENDOXAN-lyofilisaat	200 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	2000 mg
Cyclofosfamide.1H ₂ O	214 mg	535 mg	768 mg	1070 mg	2138 mg
Overeenkomend met : watervrije cyclofosfamide	200 mg	500 mg	750 mg	1000 mg	2000 mg

- De andere stoffen zijn:
 - mannitol (ENDOXAN-lyofilisaat);
 - glycerol 85 %, gelatine, magnesiumstearaat, talk, calciumhydroxyfosfaat, lactose, maïszetmeel, was, polysorbaat 20, carboxymethylcellulosenatrium, povidon 25, siliciumdioxide, polyethyleenglycol 35000, calciumcarbonaat, titaandioxide (E 171) en saccharose. (ENDOXAN-tablet)

Hoe ziet ENDOXAN eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

ENDOXAN is verkrijgbaar als een omhulde tablet of lyofilisaat voor oplossing voor injectie.

ENDOXAN, omhulde tabletten, is verpakt in een doos met daarin 5 doordrukstrips met 10 tabletten (omhuld) van 50 mg cyclofosfamide en een bijsluiter.

ENDOXAN poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat), is verpakt in een doos met daarin :

- 1 glazen injectieflacon met 200 mg cyclofosfamide of
- 1 glazen injectieflacon met 500 mg cyclofosfamide of
- 1 glazen injectieflacon met 750 mg cyclofosfamide of
- 1 glazen injectieflacon met 1000 mg cyclofosfamide of
- 1 glazen injectieflacon met 2000 mg cyclofosfamide.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

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

Fabrikant:

Baxter Oncology GmbH

Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Germany

In het register ingeschreven onder :

ENDOXAN omhulde tablet, omhulde tabletten 50 mg : RVG 01155.

ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat) 200 mg, 500 mg, 750 mg, 1000 mg, 2000 mg : RVG 08058.

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in februari 2015.

De volgende informatie is alleen bestemd voor artsen of andere beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg.

ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat)

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.

Chemotherapeutische producten en bevuild materiaal moeten uiterst voorzichtig worden vernietigd (verbranding).

Bereiding van de oplossing

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

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

Voor rechtstreekse intraveneuze injectie

Reconstitueer cyclofosfamide alleen met 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie, met behulp van de volumes die hieronder in tabel 2 vermeld zijn. Draai de flacon voorzichtig rond om het geneesmiddel volledig op te lossen. Gebruik geen steriel water voor injectie omdat dit resulteert in een hypotonische oplossing die niet rechtstreeks mag worden geïnjecteerd .

Sterkte	Volume 0,9 % natriumchloride	Cyclofosfamide concentratie
200 mg	10 ml	20 mg per ml
500 mg	25 ml	
1 g	50 ml	
2 g	100 ml	

Voor intraveneuze infusie

Reconstitutie van cyclofosfamide:

Reconstitueer cyclofosfamide met behulp van 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie of steriel water voor injectie met het volume oplosmiddel hieronder in tabel 3. Voeg het oplosmiddel toe aan de flacon en zwenk voorzichtig om het geneesmiddel volledig op te lossen.

Sterkte	Volume oplosmiddel	Cyclofosfamide concentratie
200 mg	10 ml	20 mg per ml
500 mg	25 ml	
750 mg	37.5 ml	
1 g	50 ml	
2 g	100 ml	

Verdunning van gereconstitueerde cyclofosfamide:

Verdun de gereconstitueerde cyclofosfamide-oplossing verder tot een minimale concentratie van 2 mg per ml met één van de volgende oplosmiddelen:

- 5 % glucose-oplossing voor injectie
- 5 % glucose- en 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie
- 0,45 % natriumchloride-oplossing voor injectie

Sterkte na reconstitutie : 20 mg cyclofosfamide (watervrij)/ml oplossing.

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

Wijze van toediening

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

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

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

Voor de parenterale toediening moet de substantie volledig opgelost zijn.

Intraveneuze toediening gebeurt bij voorkeur via een infuus: reconstitueer ENDOXAN I.V. met behulp van 0,9 % Natriumchloride-oplossing voor injectie of steriel water voor injectie.

Rechtstreeks intraveneuze injectie is ook mogelijk: in dit geval mag enkel 0,9 % natriumchloride-oplossing voor injectie worden gebruikt aangezien ENDOXAN I.V. dat met water is gereconstitueerd, hypotoon is en niet rechtstreeks geïnjecteerd mag worden.

Zie rubriek 6.6 voor de instructies voor reconstitutie.

Maatregelen bij overdosering

Cyclofosfamide is dialyseerbaar, daarom is snelle hemodialyse aangewezen bij de behandeling van opzettelijke of accidentele overdosis of intoxicatie. Uit de concentratie niet-gemetaboliseerde cyclofosfamide in het dialysaat is een dialyseklaring van 78 ml/min. berekend (normale renale klaring is ongeveer 5 – 11 ml/min.). Een tweede groep heeft een waarde van 194 ml/min. berekend. Na 6 uur dialyse is 72 % van de toegediende dosis cyclofosfamide teruggevonden in het dialysaat.

Tevens moet een algemene ondersteunende behandeling worden ingesteld, ter preventie of het doorstaan van een toxische periode. Hierbij kan worden gedacht aan erythrocyten en bloedplaatjestransfusie, breed spectrum antibiotica en mesna.

In geval van overdosering kan, naast andere reacties, beenmergdepressie optreden, wat in de meeste gevallen leukocytopenie is. De ernst en duur van de beenmergdepressie zijn afhankelijk van de ernst van overdosering. Regelmatige controles van de bloedceltelling en bewaking van de patiënt zijn vereist.

In geval van neutropenie moet een preventieve behandeling voor infecties worden ingesteld en moeten infecties adequaat worden behandeld met antibiotica.

In geval van trombocytopenie moeten, indien nodig, trombocyten worden toegediend.

Om urotoxische effecten te voorkomen, is het belangrijk dat cystitis preventief kan worden behandeld met mesna.

Een correcte hydratatie (risico op hemorragische cystitis) moet worden voorzien en de patiënt moet worden gecontroleerd op misselijkheid, braken en andere symptomen.

In geval van inname van een acute overdosering tabletten kan absorptieverminderde therapie (maagspoelen binnen 1 uur na inname, toediening van geactiveerde kool in combinatie met laxans) worden toegepast.

Opmerking

Wanneer cyclofosfamide per ongeluk via paraveneuze injectie toegediend wordt, bestaat er doorgaans geen gevaar voor cytostatische weefselbeschadiging, omdat deze schade niet verwacht wordt voor de activatie van cyclofosfamide door omzetting in de lever. In geval er toch een paraveneuze toediening plaatsvindt, moet de infusie onmiddellijk worden stopgezet en de toegediende cyclofosfamideoplossing via de ingebrachte canule proberen teruggezogen worden. Het gebied moet daarna worden gespoeld met een fysiologische zoutoplossing, en de arm of het been moet rusten.

Bewaring en houdbaarheid van de gereconstitueerde oplossing

De gereconstitueerde oplossing is fysisch-chemisch stabiel gedurende 24 uur wanneer die bewaard wordt bij een temperatuur niet hoger dan 25°C. Vanuit microbiologisch oogpunt moet het product direct na reconstitutie worden gebruikt, tenzij de wijze van reconstitutie microbiologische contaminaties uitsluit.

In dat laatste geval is de gebruiker/toediener verantwoordelijk voor de gehanteerde gebruikstermijn en conditie. Als cyclofosfamide-oplossingen niet onmiddellijk worden gebruikt, moeten ze voor de microbiologische integriteit bewaard worden zoals beschreven in tabel 1:

Tabel 1: Bewaren van cyclofosfamide-oplossingen		
Oplosmiddel	Bewaren	
	Kamertemperatuur	Koelkast
Gereconstitueerde oplossing (zonder verdere verdunning)		
0,9 % Natriumchloride-oplossing voor injectie	tot 24 u	tot 6 dagen
Steriel water voor injectie	tot 24 u	tot 6 dagen
Verdunde oplossingen *		
0,45 % Natriumchloride-oplossing voor injectie	tot 24 u	tot 6 dagen
5 % Glucose-oplossing voor injectie	tot 24 u	tot 36 u
5 % Glucose en 0,9 % Natriumchloride-oplossing voor injectie	tot 24 u	tot 36 u

* Bewaartijd is de totale tijd waarin cyclofosfamide in opgeloste vorm is, met inbegrip van de tijd dat het gereconstitueerd is in een 0,9 % steriele natriumchloride-oplossing voor injectie of steriel water voor injectie.

Andere instructies voor gebruik

Indien ENDOXAN I.V., poeder voor oplossing voor injectie (lyofilisaat), is bewaard (bijvoorbeeld tijdens transport) boven de aangegeven bewaartemperatuur, dan kan dat leiden tot smelten van het cyclofosfamide. Injectieflacons waarvan het cyclofosfamide gesmolten is, zijn optisch herkenbaar. Cyclofosfamide is een wit poeder en gesmolten cyclofosfamide is een heldere of geelachtige viskeuze vloeistof (meestal waarneembaar als gecondenseerde druppels). Injectieflacons met gesmolten cyclofosfamide mogen niet meer worden gebruikt.

Gelieve de Samenvatting van de Productkenmerken te raadplegen voor de volledige informatie.