

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENDOXAN, 200 mg, proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka zawiera: 200 mg cyklofosfamidu (*Cyclophosphamidum*) w postaci cyklofosfamidu jednowodnego w ilości 213,8 mg.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Suchy proszek koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Cyklofosfamid jest stosowany w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym w poniżej wymienionych chorobach:

Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

Chłoniaki złośliwe

- ziarnica złośliwa (choroba Hodgkina), chłoniak nieziarniczny, szpiczak mnogi.

Złośliwe guzy lite z przerzutami lub bez przerzutów:

- rak jajnika,
- rak piersi,
- drobnokomórkowy rak płuc,
- neuroblastoma (nerwiak niedojrzały),
- mięsak Ewinga,
- mięśniakomięsak prążkowany u dzieci,
- kostniakomięsak,
- ziarniniak Wegenera.

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Leczenie kondycjonujące, poprzedzające allogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

- ciężka anemia aplastyczna,
- ostra białaczka szpikowa i ostra białaczka limfoblastyczna,
- przewlekła białaczka szpikowa.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

- Cyklofosfamid powinien być podawany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu.
- Dawkowanie należy dobierać indywidualnie dla każdego pacjenta.

Dawki i czas trwania leczenia i (lub) przerwy w leczeniu zależą od wskazania terapeutycznego, schematu terapii skojarzonej, ogólnego stanu zdrowia pacjenta i funkcjonowania narządów, a także od wyników kontrolnych badań laboratoryjnych (zwłaszcza monitorowania komórek krwi). W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów pomiędzy kolejnymi cyklami leczenia.

Dzięki zastosowaniu czynników stymulujących hematopoezę (czynnik wzrostu kolonii i czynniki stymulujące erytropoezę) można zmniejszyć ryzyko powikłań mielosupresyjnych i (lub) ułatwić dostarczenie zamierzonej dawki.

- W celu zmniejszenia ryzyka toksycznego działania na drogi moczowe w trakcie lub niezwłocznie po podaniu, należy podać odpowiednią ilość
- płynów doustnie lub w postaci infuzji w celu wymuszenia diurezy. Dlatego cyklofosfamid powinien być podawany rano. Patrz punkt 4.4.

Stosowanie dożylnie.

- Produkty lecznicze przeznaczone do podawania pozajelitowego należy przed podaniem ocenić wzrokowo w kierunku obecności nierozpuszczalnych cząstek lub zmiany zabarwienia, o ile pozwalają na to właściwości roztworu i rodzaj opakowania.
- Podanie dożylnie należy najlepiej przeprowadzać w postaci wlewu. Aby zmniejszyć prawdopodobieństwo działań niepożądanych, które wydają się zależeć od szybkości podawania (np. obrzęk twarzy, ból głowy, niedrożność jamy nosowej, pieczenie skóry głowy), cyklofosfamid należy podawać w postaci bardzo powolnego wstrzyknięcia lub wlewu. Czas trwania wlewu powinien być także dostosowany do objętości i rodzaju płynu użytego jako nośnik we wlewie.
- W przypadku podawania w bezpośrednim wstrzyknięciu, cyklofosfamid do podawania pozajelitowego należy rozpuścić w soli fizjologicznej (0,9% sodu chlorek). Cyklofosfamid rozpuszczony w wodzie jest hipotoniczny i nie powinien być bezpośrednio wstrzykiwany (patrz punkt 6.6).
- W celu przygotowania wlewu, cyklofosfamid należy rozpuścić w jałowej wodzie i podawać dożylnie (patrz punkt 6.6).
- Przed podaniem pozajelitowym substancja musi być całkowicie rozpuszczona.

Pacjenci z zaburzeniami wątroby

Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na zastosowaną dawkę produktu leczniczego.

Pacjenci z zaburzeniami czynności nerek

U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów.

Cyklofosfamid i jego metabolity podlegają dializie, chociaż mogą występować różnice w oczyszczaniu zależnie od użytego systemu do dializy. U pacjentów wymagających dializy należy rozważyć zapewnienie stałych odstępów pomiędzy podawaniem cyklofosfamidu i dializą. Patrz punkt 4.4.

Osoby w podeszłym wieku

U pacjentów w podeszłym wieku, podczas monitorowania działań toksycznych i dostosowania dawki należy uwzględnić częstsze w tej populacji zaburzenia czynności wątroby, nerek, serca lub innych narządów oraz jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.

4.3 Przeciwwskazania

Cyklofosfamid jest przeciwwskazany u pacjentów z:

- nadwrażliwością na cyklofosfamid, na którykolwiek z jego metabolitów lub na jakikolwiek inny składnik leku;
- obturacją odpływu moczu.

Stosowanie w okresie ciąży i okresie karmienia piersią, patrz punkt 4.6.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Czynniki ryzyka wystąpienia efektów toksycznych cyklofosfamidu i ich następstw podane poniżej i w innych punktach mogą stanowić przeciwwskazania, jeśli cyklofosfamid nie jest stosowany w leczeniu stanu zagrażającego życiu. W takich przypadkach konieczna jest indywidualna ocena ryzyka i spodziewanych korzyści.

OSTRZEŻENIA

Mielosupresja, immunosupresja, zakażenia

- Leczenie cyklofosfamidem może wywoływać mielosupresję i znaczące zahamowanie odpowiedzi immunologicznej.
- Mielosupresja wywołana przez cyklofosfamid może powodować leukopenię, neutropenię, trombocytopenię (związaną ze zwiększonym ryzykiem krwotoków) i anemię.
- Ciężka immunosupresja prowadziła do ciężkich zakażeń, czasem prowadzących do zgonu. Zgłaszano także występowanie sepsy i wstrząsu septycznego. Do zakażeń zgłaszanych w związku ze stosowaniem cyklofosfamidu należą zapalenia płuc, a także zakażenia bakteryjne, grzybicze, wirusowe, pierwotniakowe i pasożytnicze.
- Zakażenia utajone mogą być reaktywowane. Ponowne uaktywnienie zakażeń zgłaszano dla różnych zakażeń bakteryjnych, grzybiczych, wirusowych, pierwotniakowych i pasożytniczych.
- W przypadku zakażeń należy wdrożyć odpowiednie leczenie.
- W niektórych przypadkach neutropenii może być wskazana profilaktyka przeciw drobnoustrojom według oceny lekarza prowadzącego.
- W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych.
- Cyklofosfamid należy stosować ze szczególną ostrożnością, jeśli w ogóle, u pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności szpiku kostnego i u pacjentów z ciężką immunosupresją.
- O ile nie jest to bezwzględnie konieczne, cyklofosfamidu nie należy stosować u pacjentów z liczbą leukocytów mniejszą niż 2 500 komórek/mikrolitr (komórek/mm³) i (lub) liczbą płytek krwi mniejszą niż 50 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³).
- U pacjentów, u których występuje lub rozwija się ciężkie zakażenie, leczenie cyklofosfamidem może nie być wskazane, powinno być przerwane lub należy zmniejszyć dawkę produktu leczniczego.
- Ogólnie, zmniejszenie liczby krwinek we krwi obwodowej i liczby trombocytów oraz czas potrzebny na powrót tych parametrów do wartości prawidłowych mogą się zwiększać wraz ze zwiększeniem dawki cyklofosfamidu.
- Najmniejsza liczba leukocytów i trombocytów występuje zwykle w 1 i 2 tygodniu leczenia. Szpik kostny względnie szybko odzyskuje prawidłową czynność i ilości krwinek we krwi obwodowej ulegają normalizacji zwykle po około 20 dniach.
- Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego szczególnie u pacjentów leczonych wcześniej i (lub) otrzymujących równocześnie chemioterapię i (lub) radioterapię.
- W trakcie leczenia u wszystkich pacjentów wskazane jest ścisłe monitorowanie parametrów hematologicznych krwi

- Kontrolę liczby leukocytów należy przeprowadzać przed każdym podaniem leku oraz regularnie w trakcie leczenia (w odstępach co 5 do 7 dni w początkowym okresie leczenia i co 2 dni, jeśli liczba krwinek spadnie poniżej 3 000 komórek/mikrolitr (komórek/mm³). Przed każdym podaniem leku i w odpowiednich odstępach po podaniu należy oznaczać liczbę płytek krwi i wartości hemoglobiny.

Toksyczne działanie na nerki i drogi moczowe

- Podczas leczenia cyklofosfamidem występowało krwotoczne zapalenie pęcherza, zapalenie miedniczek nerkowych, zapalenie moczowodów i hematuria. Może rozwinąć się owrzodzenie/martwica, zwłóknienie/zwężenie i wtórna zmiana nowotworowa pęcherza.
- Działanie toksyczne na układ moczowy może być podstawą do przerwania leczenia.
- W przypadku zwłóknienia, krwawień lub powstania wtórnej zmiany nowotworowej konieczne może być usunięcie pęcherza (cystektomia).
- Zgłaszano przypadki toksycznego działania na układ moczowy prowadzące do śmierci.
- Działanie toksyczne na układ moczowy może wystąpić przy krótkotrwałym lub długotrwałym stosowaniu cyklofosfamidu. Zgłaszano krwotoczne zapalenie pęcherza po pojedynczych dawkach cyklofosfamidu.
- Wcześniejsza lub jednoczesna radioterapia lub leczenie busulfanem może zwiększyć ryzyko krwotocznego zapalenia pęcherza indukowanego cyklofosfamidem.
- Zapalenie pęcherza jest zwykle początkowo niebakteryjne. Wtórnie może wystąpić zakażenie bakteryjne.
- Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub korekta niedrożności dróg moczowych. Patrz punkt 4.3.
- Należy regularnie wykonywać badanie osadu moczu na obecność erytrocytów i innych oznak toksycznego działania na układ moczowy i nerki.
- Cyklofosfamid należy stosować ostrożnie, jeśli w ogóle, u pacjentów z czynnym zakażeniem dróg moczowych.
- Odpowiednie leczenie męsną i (lub) duże nawodnienie w celu wymuszenia diurezy może znacznie zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest zapewnienie, żeby pacjent opróżniał pęcherz w regularnych odstępach.
- Krwimocz ustępuje zwykle w ciągu kilku dni po zaprzestaniu leczenia cyklofosfamidem, ale może się utrzymywać dłużej.
- W przypadkach ciężkiego krwotocznego zapalenia pęcherza moczowego zazwyczaj zachodzi konieczność przerwania leczenia cyklofosfamidem.
- Działanie cyklofosfamidu związane jest z nefrotoksycznością, w tym z martwicą kanalików nerkowych.
- W związku z podawaniem cyklofosfamidu zgłaszano występowanie hiponatremii powiązanej ze zwiększoną całkowitą objętością wody w organizmie, ostrego zatrucia wodnego oraz zespołu przypominającego SIADH (zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego). Zgłaszano przypadki ze skutkiem śmiertelnym.

Kardiotoksyczność, stosowanie u pacjentów z chorobami serca

- W trakcie leczenia cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia mięśnia sercowego oraz zapalenie mięśnia sercowego i osierdza, którym może towarzyszyć znaczący wysięk z osierdza z tamponadą serca i które prowadziły do ciężkiej zastoinowej niewydolności serca, czasem prowadzącej do śmierci.
- Badanie histopatologiczne wykazało przede wszystkim krwotoczne zapalenie mięśnia sercowego. Obecność krwi w osierdzu stwierdzano wtórnie do krwotocznego zapalenia mięśnia sercowego i martwicy mięśnia sercowego.
- Zgłaszano ostre działanie kardiotoksyczne przy pojedynczej dawce cyklofosfamidu poniżej 20 mg/kg.
- U pacjentów poddanych schematom leczenia, w skład których wchodził cyklofosfamid, zgłaszano występowanie arytmii nadkomorowych (włączając migotanie i trzepotanie

przedsionków), jak i arytmii komorowych (włączając znaczne wydłużenie QT związane z częstoskurczem komorowym), w połączeniu lub bez innych objawów kardi toksyczności.

- Ryzyko wystąpienia toksycznego działania cyklofosfamidu na serce może ulec zwiększeniu na przykład w następstwie podania wysokich dawek cyklofosfamidu, u pacjentów w podeszłym wieku, u pacjentów, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i (lub) u pacjentów uprzednio lub równocześnie leczonych innymi substancjami kardi toksycznymi. Patrz punkt 4.5.
- Zaleca się zachowanie szczególnej ostrożności u pacjentów z czynnikami ryzyka wystąpienia kardi toksyczności i u pacjentów z istniejącą wcześniej chorobą serca.

Działanie toksyczne na płuca

- W trakcie i po leczeniu cyklofosfamidem zgłaszano występowanie zapalenia płuc i zwłóknienia płuc. Zgłaszano także występowanie choroby wenookluzyjnej płuc i inne przejawy toksycznego działania na płuca. Zgłoszono działanie toksyczne na płuca prowadzące do niewydolności oddechowej.
- Chociaż częstość występowania działań toksycznych na płuca, towarzyszących leczeniu cyklofosfamidem, jest niska, rokowania dla pacjentów, u których one wystąpią są złe.
- Opóźnione wystąpienie objawów zapalenia płuc (ponad 6 miesięcy od początku leczenia cyklofosfamidem) wydaje się być związane ze szczególnie dużą śmiertelnością. Zapalenie płuc może rozwinąć się nawet w odstępie lat po leczeniu cyklofosfamidem.
- Ostre działanie toksyczne na płuca zgłoszono po podaniu pojedynczej dawki cyklofosfamidu.

Wtórne nowotwory

- Tak jak w przypadku wszystkich terapii cytotoksycznych, leczenie cyklofosfamidem powoduje ryzyko powstania w odległym czasie wtórnych nowotworów i zmian je poprzedzających.
- Zwiększone jest ryzyko raka dróg moczowych, jak również ryzyko mielodysplastycznych zmian, częściowo przechodzących w ostre białaczki. Do innych nowotworów zgłaszanych po zastosowaniu cyklofosfamidu w monoterapii lub leczeniu skojarzonym należą chłoniak, rak tarczycy i mięsaki.
- W niektórych przypadkach wtórne zmiany nowotworowe rozwinęły się kilka lat po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Obecność nowotworu stwierdzano także po ekspozycji w okresie życia płodowego.
- Ryzyko wystąpienia raka pęcherza można znacznie zmniejszyć poprzez zapobieganie krwotocznemu zapaleniu pęcherza moczowego.

Choroba wenookluzyjna wątroby

- U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid zgłaszano chorobę wenookluzyjną wątroby (VOLD).
- Schemat terapeutyczny prowadzący do cytoredukcji (mieloablacji) w okresie przygotowawczym do przeszczepu szpiku kostnego, w skład którego wchodzi cyklofosfamid w połączeniu z napromieniowaniem całego ciała, busulfan lub inne środki, zidentyfikowano jako główny czynnik ryzyka wystąpienia VOLD (patrz punkt 4.5). Po terapii cytoredukcyjnej, objawy kliniczne zazwyczaj rozwijają się od 1 do 2 tygodni po przeszczepie i charakteryzują się gwałtownym przyrostem masy ciała, bolesnym powiększeniem wątroby, wodobrzuszem i hiperbilirubinemią/żółtaczką.
- Tym niemniej, wykazano, że VOLD może rozwijać się stopniowo u pacjentów otrzymujących przez długi okres małe immunosupresyjne dawki cyklofosfamidu.
- Jako powikłanie VOLD może rozwinąć się zespół wątrobowo-nerkowy i niewydolność wielonarządowa. Zgłoszono przypadek śmiertelny w następstwie VOLD związanej z przyjmowaniem cyklofosfamidu.
- Do czynników ryzyka predysponujących pacjenta do rozwoju VOLD przy terapii cytoredukcyjnej dużymi dawkami należą:

- istniejące wcześniej zaburzenia czynności wątroby,
- uprzednia radioterapia brzucha oraz
- obniżony stan sprawności pacjenta.

Genotoksyczność

- Cyklofosfamid wykazuje działanie genotoksyczne i mutagenne, zarówno w komórkach somatycznych jak i w męskich i żeńskich komórkach rozrodczych. Dlatego też w trakcie leczenia cyklofosfamidem kobiety nie powinny zachodzić w ciążę, a mężczyźni nie powinni płodzić dzieci.
- Mężczyźni nie powinni płodzić dzieci przez okres do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia.
- Dane z doświadczeń na zwierzętach wskazują, że ekspozycja oocytów w okresie rozwoju pęcherzyków może spowodować zmniejszenie częstości implantacji i żywych ciąż oraz zwiększone ryzyko uszkodzeń płodu. Efekt ten należy wziąć pod uwagę w przypadku planowania zapłodnienia lub zajścia w ciążę po zakończeniu leczenia cyklofosfamidem. Dokładny czas rozwoju pęcherzyków u ludzi nie jest znany, ale może wynosić ponad 12 miesięcy.
- Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji.

Patrz także punkt 4.6.

Wpływ na płodność

- Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci.
- Rozwój bezpłodności wydaje się zależeć od dawki cyklofosfamidu, czasu trwania terapii i stanu czynnościowego gonad w okresie leczenia.
- U niektórych pacjentów bezpłodność wywołana cyklofosfamidem może być nieodwracalna.

Kobiety

- U znaczącego odsetka kobiet leczonych cyklofosfamidem dochodzi do braku miesiączki, przejściowego lub trwałego, powiązanego ze zmniejszonym wydzielaniem estrogenu i zwiększonym wydzielaniem gonadotropin.
- U starszych kobiet, w szczególności, zanik miesiączki może być trwały.
- W związku z leczeniem cyklofosfamidem zgłaszano także skąpe miesiączki.
- Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe i mają regularne miesiączki.
- Dziewczęta leczone cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego mogły następnie zachodzić w ciążę.
- Dziewczęta leczone cyklofosfamidem, u których po zakończeniu leczenia czynność jajników pozostała bez zmian, znajdują się w grupie zwiększonego ryzyka przedwczesnego wystąpienia menopauzy (zanik miesiączek przed ukończeniem 40 roku życia).

Mężczyźni

- U mężczyzn leczonych cyklofosfamidem może wystąpić oligospermia lub azospermia, które są zazwyczaj związane ze zwiększonym wydzielaniem gonadotropin, ale prawidłowym wydzielaniem testosteronu.
- U tych pacjentów nie stwierdza się zazwyczaj zaburzeń potencji i libido.
- Chłopcy leczeni cyklofosfamidem w okresie dojrzewania płciowego zazwyczaj rozwijają prawidłowo drugorzędowe cechy płciowe, ale może u nich wystąpić oligospermia lub azospermia.
- W pewnym stopniu może wystąpić atrofia jąder.

- Azoospermia wywołana cyklofosfamidem jest u niektórych pacjentów odwracalna, aczkolwiek przywrócenie stanu prawidłowego może trwać nawet kilka lat od zakończenia terapii.
- Mężczyźni tymczasowo bezpłodni w wyniku leczenia cyklofosfamidem mogli następnie płodzić dzieci.

Reakcje anafilaktyczne, wrażliwość krzyżowa na inne środki alkilujące

W związku z podawaniem cyklofosfamidu, zgłaszano występowanie reakcji anafilaktycznych, w tym reakcji prowadzących do śmierci.

Zgłaszano możliwą wrażliwość krzyżową na inne środki alkilujące.

Zaburzenia gojenia ran

Cyklofosfamid może zaburzać prawidłowe gojenie się ran.

ŚRODKI OSTROŻNOŚCI

Utrata włosów

- Zgłaszano wypadanie włosów i może ono wystąpić z większą częstością przy stosowaniu większych dawek.
- Wypadanie włosów może prowadzić do wyłysienia.
- Należy spodziewać się, że włosy zaczną odrastać po zakończeniu podawania leku lub nawet w czasie stałego leczenia, ale mogą mieć inną strukturę i kolor.

Nudności i wymioty

- Podawanie cyklofosfamidu może powodować nudności i wymioty.
- Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków przeciwwymiotnych w celu zapobiegania i łagodzenia nudności i wymiotów.
- Spożycie alkoholu może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem.

Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej

- Podawanie cyklofosfamidu może powodować zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.
- Należy uwzględnić aktualne wytyczne dotyczące stosowania środków zapobiegających i łagodzących zapalenie błony śluzowej jamy ustnej.

Podanie leku poza żyłę

- Działanie cytostatyczne cyklofosfamidu rozpoczyna się po jego aktywacji, która zachodzi głównie w wątrobie. Dlatego ryzyko uszkodzenia tkanek przy przypadkowym podaniu leku poza żyłę jest niskie.
- W przypadku niezamierzonego podania cyklofosfamidu poza żyłę, należy natychmiast przerwać wlew, odessać roztwór cyklofosfamidu podany pozanaczyniowo, używając kaniuli umieszczonej w miejscu podania, oraz zastosować inne właściwe środki zaradcze.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami nerek

- U pacjentów z zaburzeniami nerek, zwłaszcza u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami nerek, w wyniku zmniejszonego wydalania przez nerki może dojść do zwiększenia stężenia cyklofosfamidu i jego metabolitów w osoczu. Może to powodować zwiększoną toksyczność i powinno być wzięte pod uwagę przy ustalaniu dawkowania u tych pacjentów. Patrz też punkt 4.2.

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniami wątroby

- Ciężkie zaburzenie czynności wątroby może wiązać się ze zmniejszoną aktywacją cyklofosfamidu. Może to wpłynąć na skuteczność leczenia cyklofosfamidem i powinno być wzięte pod uwagę przy doborze dawki i interpretacji odpowiedzi pacjenta na wybraną dawkę.

Stosowanie u pacjentów po wycięciu nadnerczy

Pacjenci z niewydolnością nadnerczy mogą wymagać zwiększenia dawki kortykosteroidów w przypadku narażenia na stres związany z działaniem toksycznym cytostatyków, w tym cyklofosfamidu.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Planowane podanie, jednocześnie lub następnie, innych substancji lub terapii, które mogą zwiększyć prawdopodobieństwo lub nasilić działania toksyczne (w wyniku interakcji farmakodynamicznych lub farmakokinetycznych) wymaga uważnej indywidualnej oceny spodziewanych korzyści i ryzyka. Pacjenci otrzymujący takie złożone leczenie muszą być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia oznak toksyczności, aby umożliwić szybką interwencję. Pacjenci leczeni cyklofosfamidem i środkami, które zmniejszają jego aktywację, powinni być monitorowani pod kątem potencjalnego spadku skuteczności terapeutycznej i potrzeby dostosowania dawki.

Interakcje wpływające na farmakokinetykę cyklofosfamidu i jego metabolitów

- Zmniejszenie aktywacji cyklofosfamidu może zmienić skuteczność leczenia cyklofosfamidem. Do substancji, które opóźniają aktywację cyklofosfamidu zalicza się
 - aprepitant
 - bupropion
 - busulfan: Wykazano, że u pacjentów, którzy otrzymują wysokie dawki cyklofosfamidu w czasie poniżej 24 h po przyjęciu wysokich dawek busulfanu, szybkość usuwania cyklofosfamidu ulega zmniejszeniu, a okres jego półtrwania wydłuża się.
 - ciprofloksacyna: Zastosowanie ciprofloksacyny przed leczeniem cyklofosfamidem (stosowana do kondycjonowania przed przeszczepem szpiku kostnego), może spowodować nawrót choroby zasadniczej.
 - chloramfenikol
 - flukonazol
 - itraconazol
 - prasugrel
 - sulfonamidy
 - tiotepa: W przypadku zastosowania tiotepy godzinę przed podaniem cyklofosfamidu, przy dużych dawkach leków chemioterapeutycznych, zgłaszano silne hamowanie przez tiotę bioaktywacji cyklofosfamidu.
- Zwiększenie stężenia cytotoksycznych metabolitów może wystąpić przy podawaniu takich substancji jak
 - allopurinol
 - wodzian chloralu
 - cymetydyna
 - disulfiram
 - aldehyd glicerynowy
 - induktory ludzkich wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych (np. cytochrom P450 enzymów): W przypadku uprzedniego lub jednoczesnego leczenia substancjami, które wywołują zwiększoną aktywność wątrobowych i pozawątrobowych enzymów mikrosomalnych, takimi jak ryfampicyna, fenobarbital, karbamazepina, fenytoina, ziele dziurawca i kortykosteroidy, należy wziąć pod uwagę możliwość indukcji tych enzymów.
 - inhibitory proteaz: Jednoczesne stosowanie inhibitorów proteaz może zwiększyć stężenie cytotoksycznych metabolitów. U pacjentów otrzymujących cyklofosamid, doksorubicynę i etopozyd (CDE), stosowanie terapii opartych o inhibitory proteaz związane było z wyższą częstością zakażeń i neutropenią niż stosowanie terapii opartych o NNRTI (nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy).

- ondansetron

Zgłaszano przypadki interakcji farmakokinetycznych pomiędzy ondansetronem i dużymi dawkami cyklofosfamidu, których wynikiem było zmniejszenie pola powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (AUC) dla cyklofosfamidu.

Interakcje farmakodynamiczne i interakcje o nieznanym mechanizmie wpływające na stosowanie cyklofosfamidu

Stosowanie cyklofosfamidu jednocześnie lub następczo z innymi środkami o podobnym działaniu toksycznym może spowodować nałożenie (nasilenie) działań toksycznych.

- Nasilone działanie toksyczne na krew i układ krwiotwórczy i (lub) immunosupresja mogą być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład
 - inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACE): Inhibitory konwertazy angiotensyny mogą wywołać leukopenię.
 - natalizumabu
 - paklitakselu: zgłaszano nasilenia działania toksycznego na krew i układ krwiotwórczy po podaniu cyklofosfamidu po wlewie paklitakselu.
 - tiazydowych leków moczopędnych
 - zydowudyny
- Nasilenie działania kardiotoxycznego może być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład
 - antybiotyków antracyklinowych
 - cytarabiny
 - pentostatyny
 - radioterapii okolic serca
 - trastuzumabu
- Nasilenie działania toksycznego na płuca może być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład
 - amiodaronu
 - G-CSF, GM-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytów, czynnik wzrostu kolonii granulocytów i makrofagów): Dane wskazują na zwiększone ryzyko wystąpienia działań toksycznych na płuca u pacjentów leczonych cytotoxyczną chemioterapią obejmującą cyklofosfamid i G-CSF lub GM-CSF.
- Nasilenie działania nefrotoksycznego może być wynikiem łącznego efektu działania cyklofosfamidu i na przykład
 - amfoterycyny B
 - indometacyny: Przy jednoczesnym stosowaniu indometacyny zgłaszano ostre zatrucie wodne.
- Nasilenie innych działań toksycznych
 - azatiopryna: Zwiększone ryzyko hepatotoksyczności (martwica wątroby)
 - busulfan: Stwierdzono zwiększoną częstość występowania choroby wenoobkluzyjnej wątroby i zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.
 - inhibitory proteaz: Zwiększona częstość występowania zapalenia błony śluzowej jamy ustnej.

Inne interakcje

- alkohol

U zwierząt z nowotworami, którym podawano etanol (alkohol) i jednocześnie doustnie, małe dawki cyklofosfamidu zaobserwowano jego zmniejszone działanie przeciwnowotworowe. U niektórych pacjentów, alkohol może nasilić wymioty i nudności wywołane cyklofosfamidem.

- etanercept

U pacjentów z ziarniniakiem Wegenera, włączenie etanerceptu do standardowego leczenia, w skład którego wchodził cyklofosfamid, wiązało się z większą częstością występowania złośliwych guzów litych w innej lokalizacji niż na skórze.

- metronidazol

U pacjenta przyjmującego cyklofosfamid i metronidazol odnotowano ostrą encefalopatię. Związek przyczynowy nie jest jasny. W badaniach na zwierzętach, łączne podawanie cyklofosfamidu z metronidazolem związane było ze zwiększoną toksycznością cyklofosfamidu.

- tamoksifen

Jednoczesne stosowanie tamoksifenu i chemioterapii może zwiększać ryzyko powikłań zakrzepowo-zatorowych.

Interakcje wpływające na farmakokinetykę i/lub działanie innych leków

- bupropion

Metabolizm cyklofosfamidu przez CYP2B6 może hamować metabolizm bupropionu.

- kumaryny

U pacjentów przyjmujących warfarynę i cyklofosfamid zgłaszano zarówno nasilenie, jak i osłabienie efektu działania warfaryny.

- cyklosporyna

U pacjentów otrzymujących cyklofosfamid w połączeniu z cyklosporyną zgłaszano zmniejszone stężenie cyklosporyny w surowicy krwi w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą cyklosporynę. W wyniku tej interakcji może zwiększyć się częstość występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.

- depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie

Leczenie cyklofosfamidem powoduje znaczące i trwałe hamowanie aktywności cholinesterazy. Jeżeli jednocześnie stosuje się depolaryzujące leki zwiotczające mięśnie (np. suksynylocholinę) może dochodzić do przedłużonych okresów bezdechu. Jeśli pacjent był leczony cyklofosfamidem w ciągu 10 dni przed poddaniem się znieczuleniu ogólnemu, należy poinformować o tym anestezjologa.

- digoksyna, β -acetylodigoksyna

Zaobserwowano, że leczenie cytotoksyczne zaburza jelitową absorpcję tabletek digoksyny i β -acetylodigoksyny.

- szczepionki

Ponieważ cyklofosfamid działa immunosupresyjnie można spodziewać się zmniejszonej odpowiedzi na szczepienie. Stosowanie szczepionki zawierającej żywe wirusy może prowadzić do zakażenia indukowanego szczepionką.

- werapamil

Zaobserwowano, że leczenie cytotoksyczne zaburza jelitową absorpcję werapamilu podawanego doustnie.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Istnieją jedynie bardzo ograniczone dane na temat stosowania cyklofosfamidu w czasie ciąży u ludzi. Po zastosowaniu cyklofosfamidu w pierwszym trymestrze ciąży odnotowano wiele wad wrodzonych. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na reprodukcję i działanie teratogenne po podaniu cyklofosfamidu (patrz punkt 5.3).

Na podstawie wyników badań przeprowadzonych na zwierzętach, przypadków zgłoszonych u ludzi oraz mechanizmu działania substancji aktywnej, stosowanie cyklofosfamidu w czasie ciąży, zwłaszcza w pierwszym trymestrze, nie jest zalecane.

W każdym indywidualnym przypadku konieczne będzie rozważenie korzyści wynikających z leczenia

względem możliwego ryzyka dla płodu.

Karmienie piersią

Cyklofosfamid przenika do mleka matki i może powodować neutropenię, trombocytopenię, małe stężenie hemoglobiny i biegunkę u dzieci. W trakcie stosowania cyklofosfamidu nie jest wskazane karmienie piersią (patrz punkt 4.3).

Płodność

Cyklofosfamid zaburza proces oogenezy i spermatogenezy. Może powodować bezpłodność u obu płci. Stosowanie cyklofosfamidu może spowodować przejściowy lub trwały brak miesiączki u kobiet i oligospermie lub azospermie u chłopców w okresie dojrzewania płciowego. Mężczyźni leczeni cyklofosfamidem, przed rozpoczęciem leczenia są informowani o możliwości zabezpieczenia i przechowania we właściwym stanie spermy powstałej przed rozpoczęciem leczenia. Najważniejsze informacje, które dotyczą płodności u mężczyzn i u kobiet, patrz punkt 4.4.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

U pacjentów poddawanych leczeniu cyklofosfamidem mogą wystąpić działania niepożądane (włączając zawroty głowy, niewyraźne widzenie, zaburzenia widzenia), które mogą wpłynąć na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn. Decyzja o zdolności pacjenta do uczestnictwa w ruchu drogowym lub do obsługi maszyn powinna być podejmowana indywidualnie.

4.8 Działania niepożądane

Częstość występowania działań niepożądanych jest sklasyfikowana w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100 - <1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000 - <1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$), bardzo rzadko ($<1/10\ 000$), częstość nieznana (działania niepożądane zgłoszone w okresie po wprowadzeniu cyklofosfamidu do obrotu)

Tabela 1:

Działania niepożądane: częstość występowania

Podstawowy układ/ narząd	Bardzo często $\geq 1/10$	Często $\geq 1/100 - <1/10$	Niezbyt często $\geq 1/1\ 000 - <1/100$	Rzadko $\geq 1/10\ 000 - <1/1\ 000$	Bardzo rzadko $> 1/10\ 000$, w tym pojedyncze przypadki	Częstość nieznana
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Zakażenia	Zapalenie płuc Sepsa		Wstrząs septyczny	
<i>Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>				Nowotwory wtórne Nowotwór pęcherza Zmiany mielodysplastyczne Nowotwór dróg moczowych Ostra białaczka	Zespół rozpadu guza	Chłoniak Mięsak Rak nerkokomórkowy Rak miedniczek Rak tarczycy
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Leukopenia Neutropenia	Gorączka neutropeniczna	Trombocytopenia Niedokrwistość		Zespół hemolityczno-mocznicy Zespół wykrępania wewnątrzmacicznego	Agranulocytoza Limfopenia Zmniejszenie stężenia hemoglobiny
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Immunosupresja		Reakcje rzekomoanafilaktyczne Reakcje nadwrażliwości		Wstrząs anafilaktyczny	
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			Zaburzenia owulacji Zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych Anoreksja	Nieodwracalne zaburzenia owulacji	SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego) Zatrzymanie płynów Hiponatremia	
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>				Odwodnienie		Zmiany stężenia glukozy we krwi (zwiększenie)

Podstawowy układ/ narząd	Bardzo często ≥ 1/ 10	Często ≥ 1/ 100 - < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/ 1000 - < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/ 10 000 - < 1/ 1000	Bardzo rzadko > 1/ 10 000, w tym pojedyncze przypadki	Częstość nie- zmniejszenia
<i>Zaburzenia psychiczne Zaburzenia układu nerwowego</i>				Zawroty głowy	Stan splątania Drgawki Parestezja Zaburzenia smaku Encefalopatia wątrobowa	Zespół odwra- tylnej leukoencefalo- Mielopatia Utrata czucia Osłabienie cz- Drżenie mięś- Zaburzenia w- (parosmia) Encefalopatia Neuropatia obwodowa Polineuropati- Nerwobóle Wzmoczone łzawienie
<i>Zaburzenia oka</i>				Niewyraźne widzenie	Zaburzenia wzroku Zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością	Głuchota Szum w usza- Częstoskurcz komorowy Wstrząs kardiogeny- Wysięk z osie- Krwawienie mięśnia serce- Niewydolność komory Rzadkoskurc- Palpitacje Wydłużenie c- QT w elektrokardio- Zmniejszenie wyrzutowej Zatorowość p- Zakrzepica ży- Zapalenie nac- Ischemia obw- Zaczerwienie twarzy Niedrożność nosowej Uczucie dyskomfortu nosie Ból jamy ustr- gardła Wyciek z nos- Kichanie Choroba wenookluzyj- Zarostowe za- oskrzelików Alergiczne za- pęcherzyków płucnych
<i>Zaburzenia ucha i błędniaka Zaburzenia serca</i>			Kardiomiopatia Niewydolność serca Tachykardia	Niemiarowość Niemiarowość komorowa Niemiarowość nadkomorowa	Migotanie przedsionków Migotanie komór Dusznicza bolesna Zawał serca Zatrzymanie serca Zapalenie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia	
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				Krwawienie	Choroba zakrzepowo- zatorowa Zmiany w ciśnieniu krwi	
<i>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiercia</i>					Skurcz oskrzeli Duszność Kaszel Zapalenie płuc śródmiażdżowe Zapalenie płuc Przewlekłe śródmiażdżowe zwłóknienie płuc Toksyczny obrzęk płuc Wysięk opłucnowy Niewydolność oddechowa Ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS) Niespecyficzne zaburzenia płuc Niedotlenienie narządów i tkanek Nadciśnienie płucne Puchlina brzuszna Owrzodzenie Krwotoczne zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki	
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Nudności Wymioty			Biegunka Zapalenie jamy ustnej Zaparcie Ból brzucha		Uczucie dyskomfortu brzuchu Zapalenie śli- przyuszných Krwotoki z ż- jelit Zapalenie ok-

Podstawowy układ/ narząd	Bardzo często ≥ 1/ 10	Często ≥ 1/ 100 - < 1/ 10	Niezbyst często ≥ 1/ 1000 - < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/ 10 000 - < 1/ 1000	Bardzo rzadko > 1/ 10 000, w tym pojedyncze przypadki	Częstość nie
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zaburzenia czynności wątroby Zapalenie wątroby	Zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna-okluzyjna wątroby lub zakrzepowo-zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby) Powiększenie wątroby Żółtaczka Uczynnienie wirusa zapalenia wątroby Zespół Stevensa- Johnsona Martwica naskórka Ciężka reakcja skórna Odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp Świąd zapalny Rumień w miejscu naświetlania	Zapalenie jel Zapalenie ką Cholestazy zapalenie wą Hepatotoksyc z niewydolno wątroby Zwiększone s bilirubiny we Zwiększona aktywność er wątrobowych
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie		Łysina	Wysypka Zapalenie skóry Stan zapalny skóry		Polekowe zap skóry wywoł wcześniejszy naświetlanie Rumień wielopostacie Zespół erytrodyzeste dłoniowo- podeszwowej Pokrzywka Rumień Obrzęk twarz Nadmierne p Skleroderma Skurcze mięś Bóle mięśni Bóle stawów
<i>Zaburzenia mięśniowo- szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rozpad mięśni prążkowanych Kurcz	
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Zapalenie pęcherza Krwinkomocz	Krwotoczne zapalenie pęcherza Krew w moczu			Krwawienie z cewki moczowej Obrzęk ściany pęcherza moczowego Zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza moczowego Niewydolność nerek Zaburzona czynność nerek	Martwica kan nerekowych Zaburzenia czynności k nerekowych Nefropatia toksyczna Krwotoczne zapalenie moczowodów Wrzodzące zapalenie pę moczowego Zwężenie pę moczowego Nerkopochod moczówka pr Atypowe kon nabłonka pę moczowego Zwiększone s azotu mocznikowe krwi Poród przedw
<i>Ciąża, połóg i okres okoloporodowy</i>						
<i>Zaburzenia układu rozdroczego i piersi</i>			Zaburzenia spermatogenezy Zaburzenia owulacji Brak miesiączki	Trwale: Oligospermia Azoospermia Brak miesiączki		Bezładność Skąpe miesi Zanik jąder
<i>Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne</i>						Śmierć wewnątrzmac Wady wrodzo płodu Opóźnienie w płodu Toksyczność płodu Działanie rakovórcze potomstwa
<i>Zaburzenia ogólne i</i>	Gorączka	Dreszcze		Ból w klatce	Ból głowy	

Podstawowy układ/ narząd	Bardzo często ≥ 1/ 10	Często ≥ 1/ 100 - < 1/ 10	Niezbyt często ≥ 1/ 1000 - < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/ 10 000 - < 1/ 1000	Bardzo rzadko > 1/ 10 000, w tym pojedyncze przypadki	Częstość nie
<i>stany w miejscu podania</i>		Stany astenii Zmęczenie Osłabienie Złe samopoczucie Zapalenie błony śluzowej			Ból Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły Niewydolność wielonarządowa	
<i>Badania diagnostyczne</i>			Zmiany w EKG Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. LVEF – Left ventricular ejection fraction) Zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie: AsPAT AlAT gamma-GT (Gamma- glutamylotranspe ptydaza) Fosfatazy alkalicznej Bilirubiny	Zwiększanie masy ciała Spadek ciśnienia krwi Zwiększenie stężenia kreatyniny	Zmniejszone stężenie estro we krwi Zwiększone s gonadotropin krwi

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem

Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL 02-222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

- Do poważnych następstw przedawkowania należą objawy działań toksycznych zależnych od dawki, takich jak mielosupresja, działanie toksyczne na układ moczowy, kardiotoxyczność (w tym niewydolność serca), choroba wenoookluzyjna wątroby oraz zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. Patrz punkt 4.4.
- Pacjenci, u których doszło do przedawkowania, powinni być ściśle monitorowani w kierunku wystąpienia działań toksycznych, zwłaszcza dla krwi i układu krwiotwórczego.
- Nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu.
- Cyklofosfamid i jego metabolity ulegają dializie. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę.
- W przypadku przedawkowania należy podjąć właściwe środki zaradcze, włączając stosowne, zgodne ze sztuką leczenie przeciwdziałające pojawiającej się infekcji, mielosupresji lub innego rodzaju działaniom toksycznym, o ile wystąpią.
- Profilaktyka zapalenia pęcherza poprzez zastosowanie mesny może być pomocna w celu uniknięcia lub ograniczenia działań toksycznych na układ moczowy po przedawkowaniu cyklofosfamidu.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna w kodzie ATC; L 01 AA 01

Endoxan jest produktem cytostatycznym z grupy oksazafosforyn i jest chemicznie spokrewniony z iperytem azotowym. Cyklofosfamid jest nieaktywny *in vitro* i ulega aktywacji w wyniku działania enzymów mikrosomalnych wątroby do 4-hydroksycyklofosfamid, który znajduje się w równowadze ze swoim tautomerem – aldofosfamidem. Działanie cytotoksyczne cyklofosfamid polega na interakcji między jego alkilującymi metabolitami, a DNA. Alkilacja powoduje fragmentację łańcuchów DNA oraz tworzenie wiązań pomiędzy łańcuchami DNA i wiązań krzyżowych DNA – białko. W cyklu komórkowym, opóźnieniu ulega przejście przez fazę G2. Działanie cytotoksyczne nie jest specyficzne dla fazy cyklu komórkowego, ale dla samego cyklu komórkowego.

Nie można wykluczyć oporności krzyżowej na strukturalnie podobne cytostatyki, np. ifosfamid oraz inne substancje alkilujące.

Do aktywacji cyklofosfamid potrzebna jest przemiana metaboliczna w wątrobie, dlatego preferowane są podawanie doustne i dożylnie.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Cyklofosfamid jest prawie całkowicie wchłaniany z przewodu pokarmowego. U człowieka, po pojedynczym podaniu dożylnym znakowanego cyklofosfamid, występuje w ciągu 24 godzin znaczne zmniejszenie stężenia cyklofosfamid i jego metabolitów w surowicy, a wykrywalne stężenia leku utrzymują się w surowicy do 72 godzin.

Lek jest nieaktywny *in vitro* i ulega przemianie do postaci aktywnej *in vivo*.

Średni okres półtrwania cyklofosfamid w surowicy wynosi 7 godzin u dorosłych oraz 4 godziny u dzieci.

Cyklofosfamid i jego metabolity są wydalone głównie przez nerki.

Stężenie leku we krwi po podaniu dożylnym i doustnym są biorównoważne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

W porównaniu z innymi cytostatykami, ostra toksyczność cyklofosfamid jest stosunkowo mała. Dowodzą tego badania na myszach, świnkach morskich, królikach i psach.

Po pojedynczym podaniu dożylnym, wartość LD₅₀ u szczura wynosi około 160 mg/kg, u myszy i świnek morskich 400 mg/kg, u królików 130 mg/kg, a u psów 40 mg/kg.

Toksyczność przewlekła

Przewlekłe podawanie dawek toksycznych prowadzi do zmian w wątrobie przejawiających się jako zwyrodnienie tłuszczowe z następową martwicą. Nie stwierdza się zmian w śluzówce jelit. Próg wystąpienia działań hepatotoksycznych u królika wynosi 100 mg/kg, a u psa 10 mg/kg.

W badaniach na zwierzętach, cyklofosfamid i jego aktywne metabolity wykazywały działania mutagenne, rakotwórcze oraz teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Roztwory zawierające alkohol benzylowy mogą zmniejszać stabilność cyklofosfamidu.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie stosować po dacie ważności podanej na opakowaniu.

Zmiany temperatury w czasie transportu lub przechowywania mogą powodować topnienie substancji czynnej produktu. Fiolki zawierające stopniałą substancję można łatwo odróżnić wzrokowo od fiolek z nieuszkodzoną substancją: stopniały cyklofosfamid jest bezbarwną lub żółtawą cieczą, (zwykle w postaci kropelek na ściankach fiolki lub zebranych na jej dnie). Nie należy stosować fiolek ze stopniałą substancją.

Przygotowany roztwór przechowywać w temperaturze od 2°C do 8°C i zużyć w ciągu 24 godzin od przygotowania

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Endoxan, proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg jest pakowany w fiolki z bezbarwnego szkła zawierające 200 mg cyklofosfamidu.

W opakowaniu zewnętrznym kartonowym znajduje się 1 lub 10 fiolek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Przygotowanie cyklofosfamidu musi odpowiadać aktualnym wytycznym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leków cytotoksycznych.

Produkty lecznicze do podawania pozajelitowego przed podaniem należy wizualnie skontrolować na obecność cząstek stałych i przebarwień, jeśli tylko roztwór i opakowanie na to pozwala.

Cyklofosfamid nie zawiera przeciwbakteryjnych środków konserwujących, a zatem należy zapewnić jałowość przygotowanych roztworów. **NALEŻY STOSOWAĆ ZASADY ASEPTYKI.**

Cyklofosfamid do podawania dożylnego można przygotować w jeden z następujących sposobów.

Do suchej substancji w ampulce należy dodać rozpuszczalnik, a następnie należy energicznie wstrząsać ampulką w celu rozpuszczenia substancji. Jeśli substancja nie rozpuszcza się natychmiast i całkowicie, zaleca się odstawienie ampulki na kilka minut. W celu przygotowania 2% roztworu, do ampulki zawierającej 200 mg suchej substancji cyklofosfamidu, należy dodać 10 ml rozpuszczalnika.

Bezpośrednie wstrzyknięcie dożylnie

2% roztwór cyklofosfamidu uzyskany po rekonstytucji w jałowym 0,9% roztworze chlorku sodu może być podawany w bezpośrednim wstrzyknięciu.

2% roztwór cyklofosfamidu uzyskany po rekonstytucji w **jałowej wodzie do wstrzykiwań**, jest hipotoniczny i **nie należy go podawać w bezpośrednim wstrzyknięciu.**

Wlew dożylny

W celu przygotowania roztworu do infuzji, Cyklofosfamid należy najpierw rozpuścić w 0,9% chlorku sodu lub w jałowej wodzie do wstrzykiwań do stężenia 2% (20 mg/ml), a następnie rozcieńczyć do minimalnego stężenia 0,2% (2 mg/ml) stosując jeden z następujących rozpuszczalników:

- 5% roztwór glukozy;
- roztwór 0,9% chlorku sodu;
- roztwór Ringera lub roztwór Ringer Lactate.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Baxter Polska Sp. z o.o.
ul. Kruczkowskiego 8
00-380 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2409

9. DATA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU/DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

01.09.1993
14.06.1999
20.03.2008
18.12.2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

28.03.2016