

SAŽETAK KARAKTERISTIKA LEKA

1. IME LEKA

Endoxan[®], 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Endoxan[®], 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

INN: ciklofosfamid

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Endoxan, 500 mg, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 500 mg ciklofosfamida (u obliku 534,5 mg ciklofosfamid, monohidrata).

Endoxan, 1 g, prašak za rastvor za injekciju/infuziju

Jedna bočica sadrži 1 g ciklofosfamida (u obliku 1069,0 mg ciklofosfamid, monohidrata).

Za listu svih pomoćnih supstanci, videti odeljak 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za rastvor za injekciju/infuziju.

Beo kristalan prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

Lek Endoxan je hemioterapeutik indikovano za upotrebu u kombinaciji sa drugim antineoplastičnim lekovima u terapiji sledećih tipova karcinoma:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju:

- Indukcija remisije i terapija održavanja akutne limfoblastne leukemije
- Indukcija remisije *Hodgkin*-ove bolesti
- *Non-Hodgkin*-ovi limfomi (kao monoterapija u zavisnosti od histopatološkog tipa i stadijuma bolesti)
- Hronična limfocitna leukemija (engl. *chronic lymphocytic leukemia*, CLL) nakon neuspeha standardne terapije (hlorambucil/prednizon)
- Indukcija remisije plazmocitoma (ili u kombinaciji sa prednizonom)
- Adjuvantna terapija karcinoma dojke nakon resekcije tumora ili mastektomije
- Palijativna terapija uznapredovalog karcinoma dojke
- Uznapredovali karcinom ovarijuma
- Mikrocelularni karcinom pluća
- *Ewing*-ov sarkom
- Neuroblastom
- Rabdomiosarkom kod dece
- Osteosarkom

Upotreba u stanjima koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži:

- Izrazita aplastična anemija kao monoterapija ili u kombinaciji sa antitrombocitnim globulinom
- Akutna mijeloidna i akutna limfoblastna leukemija u kombinaciji sa zračenjem ili busulfanom
- Hronična mijeloidna leukemija u kombinaciji sa zračenjem ili busulfanom

Napomene za stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži:

Indikaciji za upotrebu leka Endoxan kod transplantacije koštane srži prethodi sprovođenje terapije koja je u zavisnosti od niza faktora i mora se sprovoditi na individualnoj osnovi. Značajni faktori su faza bolesti, prognoza (rizične grupe), priroda i uspeh prethodne terapije osnovne bolesti, starost pacijenta, opšte stanje kao i dostupnost odgovarajućeg donora koštane srži.

Terapija „autoimunske bolesti“: teške, progresivne forme lupusnog nefritisa, *Wegener*-ova granulomatoza. Za terapiju lupusnog nefritisa i *Wegener*-ove granulomatoza, lek Endoxan treba da primenjuju lekari specijalisti koji imaju iskustvo u primeni ovog leka.

Upozorenje:

Ako se tokom terapije lekom Endoxan pojavi cistitis sa mikro- ili makrohaturijom, lečenje lekom Endoxan treba prekinuti sve dok se stanje ne normalizuje.

4.2. Doziranje i način primene

Doziranje

Doziranje mora da se prilagodi svakom pacijentu pojedinačno. Osim ako se drugačije ne propiše, preporučuje se sledeće doziranje za odrasle i decu:

Indukcija remisije i terapija održavanja akutne limfoblastne leukemije (ALL):

Ciklofosamid primenjen kod dece i odraslih je u zavisnosti od različitih rizičnih grupa u kontekstu različitih složenih poli-hemioterapija.

Uobičajeno doziranje za indukciju remisije i konsolidacijske terapije je kod odraslih 650 mg/m² telesne površine (BSA) ciklofosamida primenjenog intravenski u kombinaciji sa citarabinom i merkaptopurinom (Protokol multicentričnog kliničkog ispitivanja za terapiju ALL kod odraslih pacijenata sprovedenog u Nemačkoj u periodu od 1978-1983 u intervalima). Za preporuke za specifična doziranja i buduće detalje konsultujte stručnu literaturu.

Hronična limfocitna leukemija:

600 mg/m² BSA ciklofosamida primenjenog intravenski jednom dnevno 6 dana u kombinaciji sa vinkristinom i prednizonom ili 400 mg/m² BSA ciklofosamida primenjenog intravenski jednom dnevno od 1. do 5. dana, a u kombinaciji sa vinkristinom i prednizonom terapija se ponavlja svake 3 nedelje.

Hodgkin-ova bolest:

650 mg/m² BSA ciklofosamida primenjenog intravenski jednom dnevno 1. i 8. dana u kombinaciji sa vinkristinom, prokarbazinom i prednizonom („COPP protokol”).

Non-Hodgkin-ovi limfomi:

Za terapiju *non-Hodgkin*-ovih limfoma (NHL) ciklofosamid može da se primenjuje kao monoterapija ili u kombinaciji sa ostalim antineoplastičnim agensima, u zavisnosti od histopatološkog tipa i stadijuma bolesti.

Dolenavedeno se odnosi na jednu standardnu terapiju, svaka za NHL niskog odnosno srednjeg/visokog maligniteta.

NHL početnog stadijuma maligniteta: 600-900 mg/m² BSA ciklofosamida primenjenog intravenski na dan 1. kao monoterapija ili u kombinaciji sa kortikosteroidima, ponovljeno svake 3 do 4 nedelje.

NHL za intermedijarni ili visoki stepen maligniteta: 750 mg/m² BSA ciklofosamida intravenski primenjenog na dan 1. u kombinaciji sa doksorubicinom, vinkristinom i prednizonom („CHOP protokol”), ponovljeno svake 3 do 4 nedelje.

Plazmocitom:

1000 mg/m² BSA ciklofosfamida intravenski primenjenog na dan 1. u kombinaciji sa prednizonom, ponovljeno svake 3 nedelje.

Kao primer polihemioterapije koja se pokazala efektivnom u terapiji plazmocitoma, sledeće se odnosi na ono što je poznato kao „VBMCP protokol“:

400 mg/m² BSA ciklofosfamida intravenski primenjenog na dan 1. u kombinaciji sa melfalanom, karmustinom, vinkristinom i prednizonom, ponovljeno svakih 5 nedelja.

Karcinom dojke:

Ciklofosamid primenjen kao adjuvantna i palijativna terapija kod karcinoma dojke kombinovana sa drugim citostaticima. Prikazana su dva protokola koja su pokazala efikasnost terapije:

„CMF protokol“: 600 mg/m² BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. i 8. dana u kombinaciji sa metotreksatom i 5-fluorouracilom, ponovljeno svake 3 do 4 nedelje.

„CAF protokol“: 500 mg/m² BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa doksorubicinom i 5-fluorouracilom, ponovljeno svake 3 do 4 nedelje.

Uznappedovali karcinom ovarijuma:

750 mg/m² BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski na dan 1. u kombinaciji sa cisplatinom, ponovljeno svake 3 nedelje.

500-600 mg/m² BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno 1. dan u kombinaciji sa karboplatinom, ponovljeno svake 4 nedelje.

Mikrocelularni karcinom pluća:

Ciklofosamid se upotrebljava sa ostalim citostatskim lekovima. Kao primer efikasne hemioterapije je prikazan „CAV protokol“:

1000 mg/m² BSA intravenski ciklofosamid jednom dnevno 1 dan u kombinaciji sa doksorubicinom i vinkristinom, ponovljeno svake 3 nedelje.

Ewing-ov sarkom:

Kao primer efikasne hemioterapije u lečenju *Ewing*-ovog sarkoma je prikazan „VACA protokol“ koju je napravila Intergroup:

500 mg/m² BSA intravenski ciklofosamid jednom nedeljno u kombinaciji sa vinkristinom, doksorubicinom i aktinomycinom D. Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Osteosarkom:

Ciklofosamid se koristi kao deo hemioterapije za neoadjuvantnu (preoperativno) i adjuvantnu (postoperativno) terapiju u kontekstu kompleksne polihemioterapije. Kao primer navodi se protokol Multicentrične osteosarkom studije (MIOS) za adjuvantnu terapiju 600 mg/m² BSA ciklofosamid primenjen intravenski jednom dnevno 2 dana svake 2, 13, 26, 39. i 42. nedelje u kombinaciji sa bleomicinom, aktinomycinom D, doksorubicinom, cisplatinom i metotreksatom. Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Neuroblastom:

U zavisnosti od stepena oboljenja kao i starosti pacijenta postoje varijante hemioterapijskih protokola. Kao primer kombinovane terapije u lečenju uznapredovalog neuroblastoma navodi se „OPEC protokol“: 600 mg/m² BSA ciklofosfamida primenjenog intravenski jednom dnevno u kombinaciji sa vinkristinom, cisplatinom i tenipozidom, ponovljeno svake 3 nedelje. Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Rabdomiosarkom kod dece:

U zavisnosti od stadijuma i histopatološkog tipa oboljenja, ciklofosamid se upotrebljava kao varijanta polihemioterapijskih protokola. Uobičajeno doziranje kod pacijenata sa stadijumom III (postoperativni makroskopski rezidualni tumor) i IV (udaljene metastaze) je 10 mg/kg telesne mase ciklofosfamida primenjenog intravenski 3 dana uzastopno, ponovljeno u intervalima i u kombinaciji sa vinkristinom i aktinomycinom D („VAC protokol“ u okviru Intergrupe Rabdomiosarkom studija-II). Za sve detalje konsultovati stručnu literaturu.

Stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži kod akutne mijeloidne i akutne limfoblastne leukemije:

60 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida 2 dana uzastopno u kombinaciji sa zračenjem celog tela ili busulfanom.

Napomena:

Izbor odgovarajućeg leka koji će se kombinovati sa ciklofosfamidom zahteva posebnu stručnost jer dobijeni rezultati terapija sa različitim kombinacijama datih lekova mogu značajno da variraju u zavisnosti od vrste glavnog oboljenja i stadijuma bolesti.

Stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži kod hronične mijeloidne leukemije:

60 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida 2 dana uzastopno u kombinaciji sa zračenjem celog tela ili busulfanom.

Napomena:

U slučaju hronične mijeloidne leukemije, obe moguće kombinacije lečenja uz ciklofosfamid dovode do sličnih terapijskih rezultata.

Stanja koja prethode alogenoj transplantaciji koštane srži kod teške aplastične anemije:

Navedene instrukcije za doziranje primenjuju se na pripremu bez zračenja celog tela, koje se obično ne sprovodi kod teške aplastične anemije:

50 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida 4 dana uzastopno kao monoterapija ili u kombinaciji sa antitimocitnim globulinom.

Prisustvo anemije *Fanconi* tretira se redukovanom dozom od 50 na 35 mg/kg telesne mase intravenski datog ciklofosfamida tokom 4 uzastopna dana.

Teški progresivni oblik lupus nefritisa, Wegener-ova granulomatoza

Doziranje u slučaju i.v. primene: u početku 500 - 1000 mg/m² telesne površine i.v.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije jetre

Teško oštećenje funkcije jetre može biti povezano sa smanjenom aktivacijom ciklofosfamida. Ovo može izmeniti efektivnost terapije lekom Endoxan i treba da se razmotri prilikom odabira doze i interpretacije odgovora u zavisnosti od odabrane doze. U slučaju oštećenja funkcije jetre, uobičajena preporuka je smanjenje doze od 25% u slučaju da je vrednost bilirubina u serumu između 3,1 i 5 mg/100 mL.

Pacijenti sa oštećenjem funkcije bubrega

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije bubrega, naročito kod pacijenata sa teškim oštećenjem funkcije bubrega, smanjeno izlučivanje putem bubrega može dovesti do povećanja koncentracija ciklofosfamida i njegovih metabolita u plazmi. To može dovesti do povećanja toksičnosti i treba da se uzme u obzir prilikom određivanja doze kod takvih pacijenata. U slučaju prisustva oštećenja funkcije bubrega, preporučuje se smanjenje doze od 50% za glomerularnu filtraciju ispod 10 mL/min.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti mogu da se uklone dijalizom, iako može biti razlike u klirensu u zavisnosti od sistema dijalize koji se koriste. Kod pacijenata koji zahtevaju dijalizu, vreme između primene leka Endoxan i dijalize treba da se uskladi (videti odeljak 4.4).

Preporuke za smanjenje doze kod pacijenata sa mijelosupresijom

Broj leukocita (mikrolitar)	Broj trombocita (mikrolitar)	Doza
> 4000	> 100000	100% predložene doze
4000 - 2500	100000 - 50000	50% predložene doze
< 2500	< 50000	Odlaganje do normalizacije ili individualne odluke

Stariji pacijenti

Kod starijih pacijenata, lek Endoxan treba primenjivati sa posebnom pažnjom zbog učestalijeg slabljenja funkcije jetre, bubrega, srca ili drugih organa, pratećih bolesti ili terapije drugim lekovima. Zbog toga je potrebno dodatno praćenje toksičnosti i prilagođavanje doze ukoliko je neophodno.

Način primene

Primena leka Endoxan treba da bude pod nadzorom lekara sa iskustvom u onkologiji/reumatologiji.

Doziranje i trajanje terapije i intervali između terapija su zasnovani na indikaciji i korišćenom režimu kombinovane terapije i zavise od pacijentovog opšteg zdravstvenog stanja i funkcionalnosti organa, kao i od laboratorijskih parametara (naročito krvne slike).

Kada se upotrebljava u kombinaciji sa drugim citotoksičnim lekovima sa sličnim nivoom toksičnosti, može biti neophodno da se smanji doza ili produže intervali između terapijskih ciklusa.

Primena supstanci koje stimulišu hematopoezu (faktori stimulacije kolonija i supstance koje stimulišu eritropoezu) može se razmotriti kako bi se smanjio rizik od mijelosupresivnih komplikacija i/ili olakšala primena potrebnih doza.

Pre započinjanja terapije mora se isključiti i/ili uspešno sanirati bilo kakva opstrukcija mokraćnih puteva, zapaljenje bešike, infekcija ili elektrolitni disbalans (videti odeljak 4.4).

Tokom ili neposredno posle primene leka Endoxan, pacijenti bi trebalo da primaju infuziju adekvatnih količina tečnosti da bi se indukovanom diurezom smanjio rizik od urotoksičnosti. Stoga, lek treba primenjivati ujutru (videti odeljak 4.4).

Pacijenti ne treba da jedu grejpfrut ili piju sok od grejpfruta tokom terapije, jer to može smanjiti efikasnost ciklofosfamida.

Redovno treba proveravati i pratiti krvnu sliku i sedimente u urinu i pratiti tokom terapije sa lekom Endoxan (videti odeljak 4.4).

Veoma je važno da se obezbedi da se antiemetici (lekovi protiv povraćanja) daju u prikladno vreme i da se uredno održava oralna higijena.

Lek Endoxan se primenjuje intravenski kao bolus injekcija ili kratkotrajna infuzija. Infuzija je poželjniji oblik intravenske primene.

Da bi se smanjio rizik od neželjenih reakcija koje su zavisne od brzine primene (npr. oticanje lica, glavobolja, nazalna kongestija, osećaj paljenja temena glave), lek Endoxan treba veoma sporo davati injekcijom ili infuzijom.

Trajanje infuzije takođe treba da bude prilagođeno volumenu i vrsti tečnosti namenjene za infuziju. Trajanje infuzije može biti između 30 minuta i 2 sata.

Za parenteralnu primenu putem bolus injekcije, lek Endoxan treba rekonstituisati sa fiziološkim rastvorom (0,9% natrijum-hlorid). Lek Endoxan rekonstituisan u vodi je hipotoničan i ne sme se direktno ubrizgati.

Za primenu putem infuzije, lek Endoxan se rekonstituiše sterilnom vodom ili fiziološkim rastvorom i dodaje u preporučeni rastvor za infuziju.

Pre upotrebe, proveriti da li ima vidljivih čestica ili promene u boji leka, uvek kada rastvor i pakovanje to omogućavaju. Pre intravenske primene, prašak mora da bude u potpunosti rastvoren.

Uputstvo za pripremu i upotrebu rastvora

Za pripremu 2% izotoničnog rastvora suvoj supstanci se dodaje odgovarajuća količina fiziološkog rastvora:

Endoxan bočica	100 mg	200 mg	500 mg	1 g
Rastvarač	5 mL	10 mL	25 mL	50 mL

Prašak se dobro rastvara ako se bočica snažno promućka posle dodavanja rastvarača. Ukoliko se ne rastvori u potpunosti, treba ostaviti bočicu da stoji nekoliko minuta.

Za kratkotrajnu intravensku infuziju, lek Endoxan treba razblažiti sa Ringerovim rastvorom, fiziološkim ili rastvorom glukoze do zapremine od 500 mL.

4.3. Kontraindikacije

Lek Endoxan je kontraindikovan kod pacijenata sa:

- poznatom preosetljivošću na ciklofosamid, njegove metabolite ili na bilo koju od pomoćnih supstanci navedenih u odeljku 6.1;
- teškim oštećenjem funkcije koštane srži (mijelosupresija, posebno pacijenti koji su prethodno lečeni hemioterapijom i/ili radioterapijom);
- zapaljenje mokraćne bešike (cistitis);
- opstrukcijom protoka urina;
- aktivnom infekcijom.

Za primenu tokom trudnoće i dojenja, videti odeljak 4.6.

Opšte kontraindikacije za izvođenje alogene transplantacije koštane srži, kao što je gornja uzrasna granica od 50 do 60 godina, kontaminacija koštane srži sa metastazom malignih (epitelnih) tumora, kao i nedostatak identiteta HLA sistema namenjenog donora u slučajevima hronične mijeloidne leukemije moraju biti pažljivo procenjene pre početka terapije sa lekom Endoxan.

4.4. Posebna upozorenja i mere opreza pri upotrebi leka

Faktori rizika za toksičnost ciklofosfamida i njegove kasne sekvele koje su opisane ovde i u drugim odeljcima mogu predstavljati kontraindikacije, ako se lek Endoxan ne koristi u terapiji životno ugrožavajućih stanja. U takvim situacijama treba individualno proceniti rizik u odnosu na očekivanu korist.

Kao i sve citostatike, kao opšte pravilo, lek Endoxan treba koristiti sa oprezom kod slabih i starijih pacijenata, kao i kod pacijenata koji su prethodno primili terapiju zračenja. Pacijenti sa oslabljenim imunitetom, šećernom bolešću, hroničnim oboljenjem jetre ili bubrega i već postojećim srčanim oboljenjem takođe se moraju pažljivo pratiti. Kod pacijenata sa dijabetesom, metabolizam glukoze treba pažljivo pratiti tokom terapije ciklofosamidom.

Oprez je potreban prilikom lečenja pacijenata sa akutnom porfirijom zbog porfirogenog dejstva ciklofosfamida.

UPOZORENJA

Mijelosupresija, imunosupresija, infekcije

- Lečenje ciklofosamidom može izazvati mijelosupresiju i značajnu supresiju imunskog odgovora.
- Mijelosupresija indukovana ciklofosamidom može dovesti do pojave leukopenije, neutropenije, trombocitopenije (povezane sa povećanim rizikom od krvarenja) i anemije.
- Teška imunosupresija dovodi do ozbiljnih, ponekad fatalnih infekcija. Takođe su prijavljeni sepsa i septični šok. Infekcije prijavljene kod primene ciklofosfamida uključuju pneumoniju, kao i druge bakterijske, gljivične, virusne, protozoalne i parazitske infekcije.
- Latentne infekcije se mogu ponovo aktivirati. Prijavljeni su slučajevi reaktivacije raznih bakterijskih, gljivičnih, virusnih, protozoalnih i parazitskih infekcija.
- Infekcije se moraju adekvatno lečiti.

- Antimikrobna profilaksa može biti indikovana u određenim slučajevima neutropenije od strane nadležnog lekara.
- U slučaju neutropenijske groznice moraju se primeniti antibiotici i/ili antimikotici.
- U principu, sa povećanjem doze ciklofosfamida, broj krvnih ćelija u perifernoj krvi i broj trombocita mogu se smanjiti mnogo brže, a vreme oporavka se može produžiti.
- Najmanji broj leukocita i trombocita (nadir) obično nastaje u prvoj i drugoj nedelji terapije. Koštana srž se oporavlja relativno brzo, a koncentracija krvnih ćelija u perifernoj krvi se normalizuje, po pravilu nakon približno 20 dana.
- Tešku mijelosupresiju treba očekivati naročito kod pacijenata koji su prethodno i/ili istovremeno dobijali hemioterapiju i/ili terapiju zračenjem.
- Detaljno praćenje hematoloških parametara je potrebno za sve pacijente tokom terapije.
 - Broj leukocita mora se redovno proveriti pre svake doze i redovno tokom terapije (u intervalima od 5 do 7 dana na početku lečenja i svaka 2 dana ukoliko njihov broj padne ispod 3000 ćelija/mikrolitru (ćelije/mm³). Za dugotrajno lečenje, praćenje je dovoljno u intervalima od oko 14 dana.
 - Broj trombocita i vrednost hemoglobina treba održavati pre svake doze i u adekvatnim intervalima nakon doziranja.

Urinarni trakt i bubrežna toksičnost

- Prilikom terapije ciklofosfamidom, prijavljeni su slučajevi hemoragijskog cistitisa, pijelitisa, ureteritisa i hematurije. Ulceracije mokraćne bešike/nekroze, fibroze/kontrakture i sekundarni maligniteti se mogu razviti.
- Urotoksičnost može biti razlog za prekid terapije.
- Cistektomija može biti neophodna zbog pojave fibroze, krvarenja i sekundarnih tumora.
- Prijavljeni su slučajevi urotoksičnosti sa smrtnim ishodom.
- Urotoksičnost se može javiti pri kratkotrajnoj i dugotrajnoj primeni ciklofosfamida. Hemoragijski cistitis je prijavljen nakon primene pojedinačne doze.
- Prethodna ili istovremena primena zračne terapije ili primena busulfana može da poveća rizik za nastanak hemoragijskog cistitisa izazvanog ciklofosfamidom.
- U početku cistitis je nebakterijski. Kasnije, može uslediti sekundarna bakterijska kolonizacija.
- Pre početka primene treba isključiti ili korigovati bilo koju opstrukciju urinarnog trakta (videti odeljak 4.3).
- U sedimentu urina treba redovno kontrolisati prisustvo eritrocita i ostalih znakova uro/nefrotoksičnosti.
- Adekvatna terapija mesnom i/ili jakim hidratacijom za forsiranu diurezu može značajno smanjiti učestalost ili težinu toksičnog uticaja na mokraćnu bešiku. Važno je da se pacijentu obezbedi pražnjenje bešike u redovnim intervalima.
- Hematurija se sanira nekoliko dana nakon prestanka primene terapije ciklofosfamidom, ali može i da se zadrži i nakon toga. Ukoliko se tokom terapije razvije cistitis sa mikro ili makrohaturijom, terapiju treba prekinuti dok se stanje ne normalizuje.
- Ciklofosfamid je takođe povezan sa nefrotoksičnošću, uključujući i bubrežnu tubularnu nekrozu.
- Hiponatremija udružena sa povećanjem ukupne količine telesne tečnosti, akutnom intoksikacijom vodom i sindromom sličnim sindromu neadekvatnog lučenja antidiuretskog hormona (engl. *syndrome of inappropriate ADH secretion, SIADH*) prijavljeni su pri primeni ciklofosfamida. Prijavljeni su i smrtni ishodi.

Kardiotoksičnost: primena kod pacijenata sa srčanom bolešću

- Miokarditis i mioperikarditis, koji mogu biti praćeni perikardijalnim izlivom i kardijalnom tamponadom prijavljeni su pri primeni ciklofosfamida i mogu dovesti do teške, ponekad sa smrtnim ishodom kongestivne srčane insuficijencije.
- Histopatološki nalaz je pokazao primarno hemoragijski miokarditis. Sekundarno se uz hemoragijski miokarditis i nekrozu miokarda pojavio hemoperikard.
- Akutna kardiotoksičnost je prijavljena pri primeni pojedinačne doze ciklofosfamida manje od 20 mg/kg.

- Pri primeni ciklofosfamida mogu se javiti supraventrikularne aritmije (uključujući atrijalnu fibrilaciju i flater), kao i ventrikularne aritmije (uključujući izrazito produženje QT intervala povezano sa ventrikularnom tahiaritmijom) i prijavljene su kod pacijenata koji ili jesu ili nisu imali druge znakove kardiotsičnosti.
- Rizik od pojave kardiotsičnosti može biti povećan pri primeni velikih doza ciklofosfamida, kod pacijenata starije životne dobi i kod pacijenata koji su prethodno zračeni u području srca i/ili istovremeno ili prethodno lečeni drugim kardiotsičnim lekovima (videti odeljak 4.5).
- Poseban oprez pri primeni ciklofosfamida je potreban kod pacijenata sa faktorima rizika za kardiotsičnost i kod pacijenata sa već postojećim srčanim oboljenjem.

Pulmonalna toksičnost

- Pneumonitis i pulmonalna fibroza su se javljale tokom i nakon terapije ciklofosfamidom. Takođe su prijavljene pulmonalna venookluzivna bolest i drugi oblici pulmonalne toksičnosti. Pulmonalna toksičnost koja je vodila do respiratorne insuficijencije je takođe bila prijavljena.
- Učestalost plućne toksičnosti povezane sa primenom ciklofosfamida je niska, ali je prognoza kod tih pacijenata loša.
- Kasni početak pneumonitisa (više od 6 meseci nakon početka terapije ciklofosfamidom) može da bude povezan sa izrazito visokim mortalitetom. Pneumonitis se može razviti i nekoliko godina nakon terapije ciklofosfamidom.
- Akutna pulmonalna toksičnost je prijavljena nakon pojedinačne doze ciklofosfamida.

Sekundarni malignitet

- Kao i kod svih citotoksičnih terapija, primena ciklofosfamida podrazumeva rizik pojave sekundarnih tumora i njihovih prekursora, kao krajnje posledice.
- Postoji povećani rizik od karcinoma urinarnog trakta i mijelodisplastičnih promena, koje u nekim slučajevima vode do akutne leukemije. Drugi maligni tumori koji su prijavljeni nakon primene ciklofosfamida ili protokola koji uključuje ciklofosfamid uključuju limfom, karcinom štitaste žlezde i sarkome.
- U nekim slučajevima sekundarni malignitet može da se razvije nakon više godina od prestanka terapije ciklofosfamidom. Malignitet je takođe prijavljen i nakon izloženosti uterusu.
- Rizik od pojave karcinoma mokraćne bešike može se znatno smanjiti prevencijom hemoragijskog cistitisa.

Venookluzivna bolest jetre

- Venookluzivna bolest jetre (engl. *veno-occlusive liver disease*, VOD) je prijavljena kod pacijenata koji su primali ciklofosfamid.
- Citoreduktivna terapija u pripremi za transplantaciju koštane srži se sastoji od ciklofosfamida u kombinaciji sa zračenjem celog tela, busulfanom ili drugim lekovima (videti odeljak 4.5) pokazala se kao glavni faktor rizika od razvoja VOD.
- Nakon citoreduktivne terapije, klinički sindrom se obično razvija 1 do 2 nedelje nakon transplantacije i odlikuje se naglim porastom telesne mase, bolnom hepatomegalijom, ascitesom i hiperbilirubinemijom/žuticom.
- Međutim, VOD je takođe prijavljen kod pacijenata koji su duži vremenski period lečeni malim dozama imunosupresiva i ciklofosfamida.
- Kao komplikacija VOD-a mogu se razviti hepatorenalni sindrom i insuficijencija više organa. Postoje izveštaji o VOD-u povezanom sa lečenjem ciklofosfamidom sa smrtnim ishodom.
- Faktori rizika za razvoj VOD-a kod pacijenata lečenih sa velikim dozama citoreduktivne terapije su:
 - postojeći poremećaji funkcije jetre,
 - prethodna terapija zračenjem abdomena i
 - nizak broj bodova procene sposobnosti.

Genotoksičnost

- Ciklofosfamid je genotoksičan i mutagen, kako na somatske tako i na muške i ženske germinativne ćelije.

Zbog toga, žene ne treba da zatrudne, a muškarci ne treba da ostvaruju potomstvo tokom terapije sa ciklofosfamidom.

- Dodatno muškarci ne treba da ostvaruju potomstvo 6 meseci nakon završetka terapije.
- Podaci ispitivanja na životinjama pokazuju da izlaganje jajnih ćelija tokom folikularnog razvoja može da dovede do smanjenja stope implantacije i održavanja trudnoće, a povećan je rizik za malformacije ploda. Ovaj efekat treba razmotriti posle prekida terapije ciklofosfamidom i ako se nakon završetka terapije ciklofosfamidom planira veštačka oplodnja ili trudnoća. Tačna dužina folikularnog razvoja kod ljudi nije poznata, ali može biti duža od 12 meseci.
- Seksualno aktivne žene i muškarci treba da koriste efektivne metode kontracepcije tokom terapije (videti odeljak 4.6).

Dejstva na plodnost

- Ciklofosfamid remeti oogenezu i spermatogenezu. To može izazvati sterilitet kod oba pola.
- Razvoj steriliteta izgleda da zavisi od doze ciklofosfamida, trajanja terapije, kao i funkcije gonada za vreme terapije.
- Sterilnost indukovana ciklofosfamidom može biti ireverzibilna kod nekih pacijenata.

Žene

- U značajnom procentu kod žena koje su lečene ciklofosfamidom razvija se amenoreja, prolazna ili trajna i povezana je sa smanjenom sekrecijom estrogena i povećanom sekrecijom gonadotropina.
- Posebno kod žena starije životne dobi, amenoreja može biti trajna.
- Može se javiti čak i oligomenoreja povezana sa terapijom ciklofosfamidom.
- Ženska deca lečena ciklofosfamidom tokom prepuberteta mogu da razviju sekundarne polne karakteristike normalno i imaju redovni menstrualni ciklus.
- Devojke koje su primile terapiju ciklofosfamidom tokom prepubertetske dobi, kasnije su mogle da zatrudne.
- Povećan rizik za razvoj prevremene menopauze (prestanak menstruacija pre uzrasta od 40 godina) uočen je kod žena lečenih ciklofosfamidom kod kojih postoji funkcija jajnika nakon završetka lečenja.

Muškarci

- Muškarci koji su lečeni ciklofosfamidom, savetovani su da mogu da se konsultuju o zamrzavanju sperme pre početka terapije.
- Muškarci lečeni ciklofosfamidom mogu da razviju oligospermiju ili azospermiju koja se obično povezuje sa povećanim vrednostima gonadotropina uz normalno lučenje testosterona.
- Seksualne funkcije i libido su generalno nepromenjeni kod ovih pacijenata.
- Kod dečaka koji su primili terapiju ciklofosfamidom, sekundarne seksualne karakteristike mogu se razviti normalno tokom prepuberteta, ali može biti prisutna oligospermija ili azospermija.
- Može se javiti određeni stepen atrofije testisa.
- Azospermija indukovana ciklofosfamidom može biti reverzibilna kod nekih pacijenata iako se reverzibilnost ne mora javiti i nekoliko godina nakon prestanka terapije.
- Muškarci sa privremenim, ciklofosfamid uzrokovanim, sterilitetom kasnije mogu začeti dete.

Anafilaktičke reakcije, unakrsna-osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima

Prijavljene su anafilaktičke reakcije uključujući i one sa smrtnim ishodom, a povezane sa primenom ciklofosfamida. Javljala se i unakrsna osetljivost sa drugim alkilirajućim agensima.

Poremećaj zarastanja rana

Primena ciklofosfamida može uticati na normalno zarastanje rana.

MERE OPREZA

Alopecija

- Prijavljena je alopecija i može se povećati sa povećanjem doze.

- Alopecija može napredovati do ćelavosti.
- Kosa može ponovo da poraste nakon prestanka terapije ili čak tokom kontinuirane terapije, ali se može razlikovati u strukturi ili boji.

Mučnina i povraćanje

- Primena ciklofosfamida može izazvati mučninu i povraćanje.
- Treba razmotriti važeće smernice o upotrebi antiemetika za prevenciju i ublažavanje mučnine i povraćanja.
- Konzumiranje alkohola može da poveća povraćanje i mučninu uzrokovanu ciklofosfamidom.

Stomatitis

- Primena ciklofosfamida može prouzrokovati stomatitis (oralni mukozitis).
- Treba razmotriti važeće smernice o merama za sprečavanje i ublažavanje stomatitisa.

Paravenska primena

- Citostatsko dejstvo ciklofosfamida se javlja nakon njegovog aktiviranja, koje se odvija uglavnom u jetri. Zbog toga je rizik od povrede tkiva pri slučajnoj paravenskoj primeni nizak.
- U slučaju slučajne paravenske primene ciklofosfamida, infuziju treba odmah prekinuti, a ekstravaskularni rastvor ciklofosfamida treba aspirirati putem kanile sa mesta primene i mogu se preduzeti i druge potrebne mere.

Primena kod pacijenata nakon adenalektomije

Kod pacijenata sa adrenalnom insuficijencijom, može biti potrebno povećanje supstitucione doze kortikosteroida, kada su izloženi stresu zbog toksičnosti uzrokovanom ciklofosfamidom ili drugim citostaticima.

Doza ciklofosfamida mora biti smanjena kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre ili bubrega (videti odeljak 4.2).

Primena ciklofosfamida pre transplantacije koštane srži mora se sprovoditi samo u hematološko-onkološkim ustanovama koje imaju odgovarajuće stručnjake i opremu za obavljanje alogene transplantacije koštane srži.

4.5. Interakcije sa drugim lekovima i druge vrste interakcija

Planirana istovremena ili sekvencijalna primena drugih lekova ili terapija, koji mogu povećati verovatnoću ili težinu toksičnih dejstava (s obzirom na farmakodinamske ili farmakokinetičke interakcije) zahteva pažljivu individualnu procenu odnosa očekivane koristi i rizika. Pacijenti koji primaju takve kombinacije moraju se pažljivo pratiti na pojavu znakova toksičnosti radi pravovremene intervencije. Pacijente koji se leče ciklofosfamidom i lekovima koji smanjuju njegovu aktivnost treba pratiti zbog potencijalnog smanjenja terapijske efikasnosti i potrebe za prilagođavanjem doze. Uopšteno, kod pacijenata treba pratiti povećanje/smanjenje terapijske efikasnosti i/ili povećanje učestalosti i težine neželjenih reakcija lekova koji stupaju u interakciju. Može biti potrebno prilagođavanje doze.

Interakcije sa negativnim dejstvom na farmakokinetička svojstva ciklofosfamida i njegovih metabolita

Smanjena aktivacija ciklofosfamida može smanjiti efikasnost terapije ciklofosfamidom. Supstance koje smanjuju aktivaciju ciklofosfamida i stoga smanjuju efikasnost terapije ciklofosfamidom uključuju:

- aprepitant;
- bupropion;
- busulfan: dodatno, pored toga što smanjuje aktivaciju ciklofosfamida, prijavljeno je i smanjenje klirensa ciklofosfamida i produžetak poluvremena eliminacije kod pacijenata koji primaju velike doze ciklofosfamida manje od 24 sata nakon primene velikih doza busulfana;
- hloramfenikol;
- ciprofloksacin: pored smanjene aktivacije ciklofosfamida (kada se koristi tokom pripreme za transplantaciju koštane srži), dodatno je prijavljen relaps osnovne bolesti kada se ciprofloksacin koristi pre terapije ciklofosfamidom;
- flukonazol;
- itrakonazol;

- prasugrel;
- sulfonamidi;
- tiotepa: značajna inhibicija bioaktivacije ciklofosfamida tiotepom kod hemioterapije velikim dozama prijavljena je kada je tiotepa primenjivana jedan sat pre ciklofosfamida.

Povišena koncentracija citotoksičnih metabolita što posledično dovodi do povećanja učestalosti i težine neželjenih reakcija može nastati prilikom primene sledećih lekova:

- alopurinol;
- hloralhidrat;
- cimetidin;
- disulfiram;
- gliceraldehid;
- Induktori humanih hepatičnih i ekstrahepatičnih mikrozomalnih enzima (npr. citohrom P450 enzimi) mogu povećati koncentraciju citotoksičnih metabolita: potencijal indukcije hepatičnih i ekstrahepatičnih mikrozomalnih enzima se mora uzeti u obzir u slučajevima prethodne ili istovremene primene lekova za koje se zna da indukuju povećanu aktivnost tih enzima kao što su rifampicin, fenobarbital, karbamazepin, fenitoin, kantarion i kortikosteroidi;
- inhibitori proteaze: istovremena primena inhibitora proteaze može povećati koncentraciju citotoksičnih metabolita. Utvrđeno je da su režimi koji uključuju korišćenje inhibitora proteaze povezani sa većom incidencom infekcija i pojavom neutropenije kod pacijenata koji su primali ciklofosfamid, doksorubicin i etopozid (CDE) nego kod onih koji su primali terapiju baziranu na nenukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze (NNRTI).

Ondansetron

Prijavljene su farmakokinetičke interakcije između ondansetrona i velikih doza ciklofosfamida, a kao rezultat nastaje smanjenje PIK-a ciklofosfamida.

Farmakodinamske interakcije i interakcije nepoznatog mehanizma koje utiču na primenu ciklofosfamida

Kombinovana ili sekvencijalna pimenena ciklofosfamida i drugih lekova sa sličnom toksičnošću može izazvati kombinovanje (pojačanje) toksičnih dejstava.

- Povećana hematotoksičnost i/ili imunosupresija mogu nastati kada se ciklofosfamid kombinuje sa, na primer:
 - ACE inhibitorima: ACE inhibitori mogu da izazovu leukopeniju;
 - natalizumabom;
 - paklitakselom: povećana hematotoksičnost je prijavljena kada se ciklofosfamid primeni nakon infuzije paklitaksela;
 - tiazidnim diureticima;
 - zidovudinom.
- Povećana kardiotoksičnost može biti posledica istovremene primene ciklofosfamida sa, npr. sledećim lekovima:
 - antraciklinima;
 - citarabinom;
 - pentostatinom;
 - radioterapijom srčane regije;
 - trastuzumabom.
- Povećana pulmonalna toksičnost može biti posledica kombinovane primene ciklofosfamida sa, na primer:
 - amjodaronom;
 - G-CSF, GM-CSF (engl. *granulocyte colony-stimulating factor*/faktor stimulacije kolonije granulocita, engl. *granulocyte macrophage colony-stimulating factor*/faktor stimulacije granulocitne makrofagne kolonije): izveštaji sugerišu na veći rizik od pulmonalne toksičnosti kod pacijenata lečenih citotoksičnom hemioterapijom koja uključuje ciklofosfamid i G-CSF ili GM-CSF.
- Povećana nefrotoksičnost može nastati kao posledica kombinovanja ciklofosfamida i na primer:
 - amfotericina B;

- indometacina: akutna intoksikacija vodom je prijavljena kod istovremene primene indometacina.
- Povećanje ostalih toksičnosti:
 - azatioprin: povećan rizik od hepatotoksičnosti (nekroza jetre);
 - busulfan: prijavljena je povećana incidenca venookluzivne bolesti jetre i mukozitisa;
 - inhibitori proteaze: povećana incidenca mukozitisa;
 - alopurinol i hidrohloriazid: pojačano mijelosupresivno dejstvo.

Ostale interakcije

- Alkohol

Smanjena antitumorska aktivnost je primećena kod životinja sa tumorom koje su istovremeno dobijale etanol (alkohol) i male doze ciklofosfamida oralno. Kod nekih pacijenata, alkohol može pojačati ciklofosfamidom indukovanu mučninu i povraćanje.

- Etanercept

Kod pacijenata sa *Wegener*-ovom granulomatozom, dodavanje etanercepta standardnoj terapiji sa ciklofosfamidom bilo je povezano sa većom incidencom nekutanih solidnih maligniteta.

- Metronidazol

Akutna encefalopatija je prijavljena kod pacijenata na terapiji ciklofosfamidom i metronidazolom. Uzročna povezanost je nejasna. Sprovedena ispitivanja na životinjama pokazala su da je kombinacija ciklofosfamida sa metronidazolom povećavala toksičnost ciklofosfamida.

- Tamoksifen

Istovremena primena tamoksifena i hemioterapije može da poveća rizik za tromboembolijske komplikacije.

Interakcije koje utiču na farmakokinetiku i/ili dejstva drugih lekova

- Bupropion

Metabolizam ciklofosfamida može preko CYP2B6 da inhibira metabolizam bupropiona. Aktivacija bupropiona može biti smanjena, imajući za posledicu smanjenje efikasnosti.

- Kumarini

Prijavljeno je i povećanje (povećanje rizika od krvarenja) i smanjenje (smanjeno antikoagulantno dejstvo) dejstva varfarina kod pacijenata koji su primali istovremeno varfarin i ciklofosfamid.

- Ciklosporin

Manje koncentracije ciklosporina u serumu su zabeležene kod pacijenata koji primaju kombinaciju ciklofosfamida i ciklosporina nego kod pacijenata koji primaju samo ciklosporin. Ova interakcija može imati za posledicu povećanje incidence reakcije organizma na graft (engl. *graft versus host disease*, GVHD).

- Depolarizujući mišićni relaksansi

Primena ciklofosfamida izaziva značajnu i trajnu inhibiciju aktivnosti holinesteraze. Ovo može produžiti neuromišićni blok proizveden sukcinilholinom. Produžena apnea može se javiti prilikom istovremene primene sa depolarizujućim mišićnim relaksansima (npr. sukcinilholin). Ako je pacijent bio lečen sa ciklofosfamidom unutar 10 dana pre planirane primene opšte anestezije, treba upozoriti anesteziologa.

- Digoksin, beta-acetildigoksin

Prijavljeno je da citotoksična terapija narušava intestinalnu resorpciju tableta digoksina i beta-acetildigoksina, imajući za posledicu smanjenje njihove terapijske efikasnosti.

- Vakcine

Može se očekivati da imunosupresivna dejstva ciklofosfamida smanje odgovor na vakcinaciju. Primena živih vakcina može dovesti do infekcije povezane sa vakcinom.

- Sulfonilurea

Ako je istovremena primena, može se povećati dejstvo sulfoniluree kojim se smanjuje koncentracija glukoze u krvi.

- Verapamil

Prijavljeno je da citotoksična terapija narušava intestinalnu resorpciju oralno primenjenog verapamila, što može smanjiti terapijsko dejstvo verapamila.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Terapija ciklofosfamidom može imati genotoksično dejstvo kod žena. Zbog toga, ciklofosfamid ne treba koristiti tokom trudnoće.

U slučaju vitalne indikacije tokom prvog trimestra trudnoće medicinski savet oko potencijalne štetnosti za fetus i abortusa je apsolutno neophodna.

Nakon prvog trimestra trudnoće, ako se terapija ne može prekinuti a pacijentkinja želi da nastavi trudnoću, hemioterapiju treba nastaviti uz pružanje informacije pacijentkinji o mogućem, ali malom riziku za abnormalnost fetusa.

Žene ne treba da zatrudne tokom i 6 meseci nakon terapije ciklofosfamidom. Ako to ipak žele, neophodna je konsultacija sa genetičarem.

Dojenje

Kako se ciklofosfamid izlučuje u majčino mleko, dojenje nije dozvoljeno tokom terapije ovim lekom.

Plodnost

Muškarci i žene u reproduktivnom periodu treba da preduzmu odgovarajuće mere kontracepcije u toku terapije i nakon najmanje 6 meseci.

Za informacije o mutagenosti i uticaju na plodnost, videti odeljak 4.4.

4.7. Uticaj leka na sposobnost upravljanja vozilima i rukovanja mašinama

Zbog mogućih neželjenih dejstava, kao što su: mučnina i povraćanje, sa posledičnim problemima u insuficijenciji cirkulacije, lekar treba da odluči pojedinačno za svakog pacijenta lečenog lekom Endoxan, da li je u stanju da upravlja vozilima i da rukuje mašinama.

Ovo se posebno odnosi na primenu sa alkoholom.

4.8. Neželjena dejstva

Sledeće neželjene reakcije su zasnovane na podacima nakon stavljanja leka u promet. One su navedene u tabeli prema MedDRA klasifikaciji sistema organa i prema učestalosti.

Učestalost neželjenih dejstava je definisana prema sledećoj konvenciji:

Veoma česta: (≥ 1/10)	Česta: (≥ 1/100 do < 1/10)
---------------------------------	--------------------------------------

Povremena: (≥ 1/1000 do < 1/100)	Retka: (≥ 1/10000 do < 1/1000)
Veoma retka: (< 1/10000)	
Nepoznata: nepoznata (učestalost se ne može proceniti na osnovu dostupnih podataka)	

Neželjene reakcije na lek		
Klasa sistema organa	Neželjena dejstva	Učestalost
Infekcije i infestacije	Infekcije ¹ Pneumonije ² Sepsa ¹ Septični šok	Česta Povremena Povremena Veoma retka
Neoplazme - benigne, maligne i neodređene (uključujući ciste i polipe)	Sekundarni tumori ⁴ Akutna leukemija ³ Mijelodisplastični sindrom Karcinom mokraćne bešike Karcinom uretera Sindrom lize tumora Limfomi Progresija osnovnih malignih bolesti Sarkomi Karcinom bubrežnih ćelija Karcinom prelaznog epitela bubrežne karlice Karcinom štitaste žlezde Karcinogena dejstva na potomstvo	Retka Retka Retka Retka Retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji krvi i limfnog sistema	Mijelosupresija Leukocitopenija Neutropenija Trombocitopenija Agranulocitoza Anemija Pancitopenija Smanjene vrednosti hemoglobina Febrilna neutropenija Neutropenijska groznica Diseminovana intravaskularna koagulacija Hemolitički uremijski sindrom Granulocitopenija Limfopenija	Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Veoma česta Česta Česta Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata
Poremećaji imunskog sistema	Imunosupresija Reakcije preosetljivosti Anafilaktički šok Anafilaktička/anafilaktoidna reakcija ²	Veoma česta Povremena Veoma retka Veoma retka
Endokrini poremećaji	Sindrom neadekvatne sekrecije antidiuretskog hormona (SIADH) Intoksikacija vodom	Veoma retka Nepoznata

Poremećaji metabolizma i ishrane	Anoreksija Dehidracija Hiponatremija Retencija tečnosti Promene koncentracija šećera u krvi (povećanje ili smanjenje)	Česta Retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata
Psihijatrijski poremećaji	Stanje konfuzije	Veoma retka
Poremećaji nervnog sistema	Periferna neuropatija Polineuropatija Neuralgija Vrtoglavica Konvulzije Encefalopatija Parestezija Promene čula ukusa Neurotoksičnost Disgeuzija Hipogeuzija Hepatična encefalopatija Sindrom reverzibilne posteriorne leukoencefalopatije Mijelopatija Dizestezija Hipoestezija Tremor Parosmija	Povremena Povremena Povremena Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji oka	Zamućen vid Poremećaji vida Konjunktivitis Edem oka Pojačana lakrimacija	Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata
Poremećaji uha i labirinta	Gluvoća Tinitus	Povremena Nepoznata
Kardiološki poremećaji	Kardiomiopatija Miokarditis Srčana insuficijencija (uključujući izolovane slučajeve sa smrtnim ishodom) Tahikardija Aritmija Ventrikularna aritmija (uključujući ventrikularnu tahikardiju i ventrikularnu fibrilaciju) Supraventrikularna aritmija Atrijalna fibrilacija Srčani zastoj Infarkt miokarda Perikarditis Kardiogeni šok Perikardijalni izliv/kardijalna tamponada Miokardijalno krvarenje	Povremena Povremena Povremena Povremena Retka Retka Retka Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata

	Insuficijencija levog srca Bradikardija Kardijalne aritmije Produženi QT interval na elektrokardiogramu Smanjenje ejeckione frakcije	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Vaskularni poremećaji	Napadi vrućine Snižen krvni pritisak Tromboembolija Hipertenzija Hipotenzija Plućna embolija Venska tromboza Vaskulitis Periferna ishemija	Povremena Povremena Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Respiratorni, torakalni medijastinalni poremećaji	Pneumonitis ⁴ Akutni respiratorni sindrom Hronična intersticijalna plućna fibroza Plućni edem Plućna hipertenzija Bronhospazam Dispnea Hipoksija Kašalj Nedefinisani funkcionalni poremećaji pluća Nazalna kongestija Nelagodnost u nosu Orofaringealni bol Rinoreja Kijanje Plućna venookluzivna bolest Obliterativni bronhiolitis Pneumonija u organizaciji Alergijski alveolitis Pleuralni izliv	Retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Gastrointestinalni poremećaji	Stomatitis Dijareja Povraćanje Konstipacija Mučnina Hemoragijski enterokolitis Akutni pankreatitis Ascites Ulceracije sluzokože Gastrointestinalna krvarenja Abdominalni bol Zapaljenje parotidne žlezde Kolitis Enteritis Apendicitis	Česta Česta Česta Česta Česta Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata

Hepatobilijarni poremećaji	Poremećaj funkcije jetre Venookluzivna bolest jetre ⁴ Povećanje vrednosti bilirubina u krvi Povećanje vrednosti enzima jetre (AST, ALT, gama GT, alkalna fosfataza) Aktivacija virusnog hepatitisa Hepatomegalija Žutica Hepatitis Holestatski hepatitis Citolički hepatitis Holestaza Hepatična encefalopatija Hepatotoksičnost sa insuficijencijom jetre	Česta Retka Retka Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Alopecija Egzantem Dermatitis Obezbojenje dlanova, noktiju i tabana <i>Stevens Johnson</i> -ov sindrom Toksična epidermalna nekroliza Multiformni eritem Povrede kože zračenjem Opekotine izazvane zračenjem Pruritus (uključujući i zapaljenjski svrab) Crvenilo kože Toksični osip Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije Urtikarija Plikovi Crvenilo kože Oticanje lica Hiperhidroza	Veoma česta Retka Retka Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji mišićno-koštanog sistema i vezivnog tkiva	Rabdomioliza Sklerodermija Grčevi mišića Mialgija Artralgija	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Poremećaji bubrega i urinarnog sistema	Cistitis Mikrohematurija Hemoragijski cistitis (uključujući izolovane slučajeve sa smrtnim ishodom) Makrohematurija Suburotelijalno krvarenje Edem zida mokraćne bešike Intersticijalno zapaljenje sa fibrozom i sklerozom mokraćne bešike Bubrežna insuficijencija Povećane vrednosti kreatinina u krvi Tubularna nekroza Poremećaji na nivou bubrežnih tubula Toksična nefropatija Hemoragijski ureteritis Ulcerativni cistitis	Veoma česta Veoma česta Česta Česta Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata

	Kontraktura mokraćne bešike Nefrogeni dijabetes insipidus Atipične epitelne ćelije mokraćne bešike Povećane vrednosti uree u krvi	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Trudnoća, puerperijum i perinatalna stanja	Prevremeni porođaj	Nepoznata
Poremećaji reproduktivnog sistema i dojki	Poremećaj spermatogeneze Poremećaj ovulacije Amenoreja ⁵ Azoospermija ⁵ Oligospermija ⁵ Neplodnost Insuficijencija jajnika Osećaji neprijatnosti tokom ovulacije Oligomenoreja Atrofija testisa Smanjene vrednosti estrogena u krvi Povećane vrednosti gonadotropina u krvi	Česta Povremena Retka Retka Retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Kongenitalni, familijarni i genetski poremećaji	Intrauterina smrt fetusa Fetalna malformacija Zastoj u rastu fetusa Fetalna toksičnost (uključujući mijelosupresiju/gastroenteritis)	Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Opšti poremećaji i reakcije na mestu primene	Groznica Jeza Astenija Zamor Osećaj slabosti Zapaljenje sluzokože Bol u grudima Glavobolja Bol Insuficijencija više organa Flebitis Reakcije na mestu primene injekcije/infuzije (tromboza, nekroza, zapaljenje, bol, oticanje, eritem) Edem Bolest slična gripu Nestabilnost opšteg fizičkog stanja Produženo zarastanje rana	Veoma česta Česta Česta Česta Česta Česta Retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Veoma retka Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata Nepoznata
Ispitivanja	Hiperurikemija usled sindroma lize tumora Povećane vrednosti laktat-dehidrogenaze u krvi Povećane vrednosti C-reaktivnog proteina	Veoma retka Nepoznata Nepoznata

¹ uključujući reaktivaciju drugih latentnih bakterijskih, gljivičnih, virusnih, protozoalnih i parazitskih infekcija; uključujući virusni hepatitis, tuberkulozu, JC virus sa progresivnom multifokalnom leukoencefalopatijom (uključujući smrtni ishod), *Pneumocystis jiroveci*, herpes zoster, *Strongyloides*, sepsu i septični šok (uključujući smrtni ishod).

- ² uključujući smrtni ishod
³ uključujući akutnu mijeloidnu leukemiju i akutnu promijelocitnu leukemiju
⁴ tokom terapije velikim dozama: veoma često
⁵ trajno

Prijavljivanje neželjenih reakcija

Prijavljivanje sumnji na neželjene reakcije posle dobijanja dozvole za lek je važno. Time se omogućava kontinuirano praćenje odnosa koristi i rizika leka. Zdravstveni radnici treba da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije (ALIMS):

Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije
Nacionalni centar za farmakovigilancu
Vojvode Stepe 458, 11221 Beograd
Republika Srbija
fax: +381 (0)11 39 51 131
website: www.alims.gov.rs
e-mail: nezeljene.reakcije@alims.gov.rs

4.9. Predoziranje

- Ozbiljne posledice predoziranja obuhvataju manifestaciju dozno zavisnih toksičnih dejstava kao što su mijelosupresija, urotoksičnost, kardiotoksičnost (uključujući i srčanu insuficijenciju), venookluzivnu bolest jetre i stomatitis (videti odeljak 4.4).
- Pacijente koji su primili prekomernu dozu treba pažljivo pratiti zbog razvoja toksičnosti, a posebno hematotoksičnosti.
- Nije poznat specifični antidot za ciklofosfamid.
- Ciklofosfamid i njegovi metaboliti se mogu ukloniti dijalizom. Prema tome, ubrzana hemodijaliza je indikovana uvek kada dođe do pokušaja samoubistva ili slučajnog predoziranja.
- U slučaju predoziranja, treba prvo prekinuti primenu leka Endoxan i primeniti suportivnu terapiju, uključujući odgovarajuću terapiju za prateće infekcije, mijelosupresiju ili druge vrste toksičnosti koje se mogu pojaviti, u skladu sa najnovijim smernicama.
- Profilaksa cistitisa intravenskom primenom mesne može pomoći u sprečavanju i ublažavanju urotoksičnih dejstava prilikom predoziranja ciklofosfamidom (videti odeljak 4.4). Mesnu treba odmah primeniti posle primene prevelike doze leka Endoxan. Da biste sprečili hemoragijski cistitis, mesna se može upotrebiti u roku od 24 do 48 sati (videti Uputstvo za lek).

Napomena:

U slučaju primene pravilno rekonstituisanog rastvora ciklofosfamida paravenski, obično ne postoji opasnost za nekrozu tkiva jer se ona može očekivati tek posle bioaktivacije, koja se uglavnom događa u jetri. Međutim, u slučaju da se ipak javi ekstravazacija, infuziju treba odmah prekinuti, ukloniti ekstravaskularni rastvor kanilom sa mesta primene, isprati tkivo fiziološkim rastvorom i imobilisati ekstremitet.

5. FARMAKOLOŠKI PODACI

5.1. Farmakodinamski podaci

Farmakoterapijska grupa: Antineoplastici; alkilirajući citostatici; azotni plikavci

ATC šifra: L01AA01

Ciklofosfamid je citostatik iz grupe oksazofosforina. Hemijski je sličan azotnom plikavcu. Ciklofosfamid je neaktivan u *in vitro* i aktivira se *in vivo* primarno u mikrozomalnom enzimskom sistemu jetre do 4-

hidroksiciklofosfamida, koji je uravnotežen sa svojim tautomerom aldoifosfamidom. Ovaj tautomer se delimično spontano, delimično enzimski dezintegriše u neaktivne i aktivne metabolite (posebno fosforamid mustard i akrolein).

Citotoksično delovanje ciklofosfamida zasniva se na interakciji njegovih alkilirajućih metabolita i DNK. Posledica alkilacije su prekidi i povezivanje između lanaca DNK i proteina DNK (engl. *crosslinks*). U ćelijskom ciklusu usporen je prolaz kroz G2 fazu. Citotoksičnost ciklofosfamida nije specifična za pojedinu fazu ćelijskog ciklusa, ali je specifična za samu ćelijsku deobu.

Akrolein nema antineoplastičnu aktivnost, ali je odgovoran za urotoksična neželjena dejstva. Dodatno, o imunosupresivnim dejstvima ciklofosfamida se može diskutovati.

Unakrsna rezistencija, posebno sa hemijski sličnim citostaticima, kao što je ifosfamid, kao i drugim alkilirajućim lekovima, ne može da se isključi.

5.2. Farmakokinetički podaci

Koncentracije ciklofosfamida u krvi posle intravenske i oralne primene su bioekvivalentne.

Resorpcija

Ciklofosfamid se gotovo u potpunosti resorbuje iz digestivnog trakta. Kod ljudi, posle pojedinačne intravenske primene radioaktivno obeleženog ciklofosfamida, dolazi da naglog pada koncentracije leka i njegovih metabolita u plazmi tokom 24 sata, mada se male koncentracije u plazmi mogu naći i nakon 72 sata.

Biotransformacija

Ciklofosfamid je neaktivan u *in vitro* uslovima, a aktivira se u organizmu.

Kod pacijenata sa oštećenjem funkcije jetre biotransformacija ciklofosfamida je odložena.

U slučajevima patološkog smanjenja aktivnosti holinesteraze dolazi do povećanja poluvremena u serumu.

Ciklofosfamid prolazi u cerebrospinalnu tečnost i majčino mleko. Ciklofosfamid i njegovi metaboliti prolaze kroz placentu.

Eliminacija

Srednje poluvreme eliminacije ciklofosfamida iz seruma je oko 7 sati kod odraslih, a 4 sata kod dece.

Ciklofosfamid ne podleže značajnom vezivanju za proteine. Međutim nivo vezivanja za proteine plazme njegovih metabolita je približno 50%.

Ciklofosfamid i njegovi metaboliti se uglavnom izlučuju putem bubrega, tako da je prilagođavanje doze neophodno kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom.

Preporučuje se smanjenje doze za 50% u prisustvu glomerularne filtracije ispod 10 mL/min.

Smanjenje doze za 25% preporučuje se kada su vrednosti bilirubina u serumu između 3,1 i 5 mg/100 mL.

Odnos farmakokinetike i farmakodinamike leka

Nakon intravenske primene velikih doza, u okviru alogene transplantacije koštane srži, koncentracija čistog ciklofosfamida u plazmi prati linearnu kinetiku prvog reda.

Intraindividualna doza eskalacije sa faktorom od 8 ne menja farmakokinetičke parametre čistog ciklofosfamida. Manje od 15% od primenjene doze eliminiše se u nepromenjenom obliku urinom. Međutim, u poređenju sa konvencionalnom terapijom ciklofosfamidom postoji povećanje neaktivnih metabolita, što pokazuje zasićenje aktivirajućih enzimskih sistema, ali ne i faze metabolizma koja dovodi do neaktivnih metabolita.

Tokom nekoliko dana terapije velikim dozama ciklofosfamida, površina ispod krive za početne supstance koncentracija u plazmi-vreme se smanjuje, verovatno zbog autoindukcije mikrozomalne metaboličke aktivnosti.

5.3. Pretklinički podaci o bezbednosti leka

Akutna toksičnost

U poređenju sa drugim citostaticima, akutna toksičnost ciklofosfamida je mala. To je pokazano ispitivanjima na miševima, zamorcima, kunićima i psima. Posle pojedinačne i.v. injekcije, LD₅₀ kod pacova iznosi oko 160 mg/kg, kod miša i zamorca 400 mg/kg, kod kunića 130 mg/kg i kod pasa 40 mg/kg.

Hronična toksičnost

Hronična primena toksičnih doza uzrokuje lezije jetre sa masnom degeneracijom praćeno nekrozom. Intestinalna mukoza ostala je netaknuta. Minimalne hepatotoksične doze kod kunića iznose 100 mg/kg i 10 mg/kg kod pasa.

Mutageni i karcinogeni potencijal

Mutageni potencijal ciklofosfamida je pokazan u brojnim *in vitro* i *in vivo* testovima. Nakon primene ciklofosfamida uočene su takođe brojne hromozomske aberacije kod ljudi.

Pacijenti u reproduktivnom periodu treba da preduzmu odgovarajuće mere kontracepcije u toku terapije i nakon najmanje 6 meseci od prestanka terapije (videti odeljak 4.4).

Karcinogenost ciklofosfamida je pokazana u sprovedenim studijama na pacovima i miševima. Epidemiološke studije su pokazale da ciklofosfamid može izazvati sekundarni malignitet kod ljudi.

Reproduktivna toksičnost

Teratogena dejstva ciklofosfamida dokazana su na različitim životinjskim vrstama, uključujući miševе, pacove, kuniće, *rhesus* majmune i pse. To dovodi do niza malformacija: skeletnih, mekih tkiva i drugih malformacija. Iskustvo do sada ukazuje na povećan rizik od deformiteta kada se ciklofosfamid primenjuje tokom prva tri meseca trudnoće. Nema dostupnih studija sa potencijalnim kasnijim posledicama kod dece izložene u drugom ili trećem trimestru.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Lista pomoćnih supstanci

Lek ne sadrži pomoćne supstance.

6.2. Inkompatibilnost

Rastvori koji sadrže benzilalkohol mogu da smanje stabilnost ciklofosfamida.

6.3. Rok upotrebe

Rok upotrebe pre prvog otvaranja: 3 godine.

Rok upotrebe nakon rekonstitucije:

Sa mikrobiološkog stanovišta rekonstituisani rastvor se mora odmah iskoristiti. Ukoliko se ne upotrebi odmah, rok upotrebe i uslovi čuvanja u toku korišćenja su odgovornost korisnika i ne bi smeli da budu duži od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C (u frižideru).

Tokom transporta ili skladištenja leka Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, temperatura može uticati na topljenje aktivne supstance, ciklofosfamida.

Bočica sa istopljenom supstancom može se razlikovati vizuelno od onih koji sadrže netaknutu aktivnu supstancu: istopljeni ciklofosfamid je bistra ili žućkasta tečnost. Ne koristite bočice sa istopljenim sadržajem.

6.4. Posebne mere opreza pri čuvanju

Čuvati na temperaturi do 25 C.

Za uslove čuvanja nakon rekonstitucije leka, videti odeljak 6.3.

6.5. Priroda i sadržaj pakovanja

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg:

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (tip I ili tip III) sa sivim brombutil gumenim čepom, prstenom od aluminijuma i PP poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 500 mg praška za rastvor za injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g:

Unutrašnje pakovanje leka je bezbojna staklena bočica (tip I ili tip III) sa sivim brombutil gumenim čepom, prstenom od aluminijuma i PP poklopcem.

Spoljašnje pakovanje leka je složiva kartonska kutija u kojoj se nalazi 1 bočica sa 1 g praška za rastvor za injekciju/infuziju i Uputstvo za lek.

6.6. Posebne mere opreza pri odlaganju materijala koji treba odbaciti nakon primene leka (i druga uputstva za rukovanje lekom)

Kada se pripremaju rastvori leka Endoxan moraju se uvek poštovati pravila bezbednosti koja se odnose na rukovanje citotoksičnim lekovima.

Svu neiskorišćenu količinu leka ili otpadnog materijala nakon njegove upotrebe treba ukloniti, u skladu sa važećim propisima.

7. NOSILAC DOZVOLE

DIACELL D.O.O. BEOGRAD

Ilije Garašanina 23

Beograd

8. BROJ(EVI) DOZVOLE(A) ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Broj poslednje obnove dozvole:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg: 515-01-04780-21-001

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g: 515-01-04778-21-001

9. DATUM PRVE DOZVOLE I DATUM OBNOVE DOZVOLE ZA STAVLJANJE LEKA U PROMET

Datum prve dozvole:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg: 01.03.2007.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g: 01.03.2007.

Datum poslednje obnove dozvole:

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 500 mg: 21.11.2022.

Endoxan, prašak za rastvor za injekciju/infuziju, 1 x 1 g: 21.11.2022.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Novembar, 2022.