

1. IME ZDRAVILA

ENDOXAN 50 mg obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena obložena tableta zdravila ENDOXAN vsebuje 50 mg brezvodnega ciklofosfamida, kar ustreza 53,5 mg ciklofosfamid monohidrata.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena obložena tableta vsebuje 51,10 mg saharoze in 24,60 mg laktoze monohidrat.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

obložena tableta

Bela, okrogla, bikonveksna obložena tableta z belo oblogo.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo ENDOXAN se uporablja pri kombinirani kemoterapiji ali monoterapiji za zdravljenje:

Levkemije:

Akutna ali kronična limfocitna in mieloična levkemija.

Maligni limfomi:

Hodgkinova bolezen, ne-Hodgkinovi limfomi, plazmocitom.

Maligni solidni tumorji z metastazami ali brez:

Rak jajčnika ali testisov, rak dojke, drobnocelični pljučni karcinom, nevroblastom, Ewingov sarkom.

Progresivne avtoimunske bolezni:

Npr. revmatoidni artritis, artropatija pri psoriasi, sistemski eritematozni lupus, skleroderma, sistemski vaskulitisi (npr. pri nefrotskem sindromu), določene vrste glomerulonefritisa (npr. pri nefrotskem sindromu), miastenija gravis, avtoimunska hemolitična anemija, bolezni hladnih aglutininov.

Imunosupresivna terapija pri presaditvi organov

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo ENDOXAN je namenjeno za peroralno uporabo.

Zdravilo ENDOXAN se sme uporabljati le tam, kjer je na voljo ustrezna oprema za redno spremljanje kliničnih, biokemičnih in hematoloških parametrov pred, med in po dajanju zdravila. Zdravilo ENDOXAN smejo uporabljati le zdravniki, ki so izkušeni v uporabi kemoterapije pri raku.

Odmerjanje

Zdravilo odmerjamo vselej individualno.

Odmerki in trajanje zdravljenja in/ali razmiki med posameznimi cikli so odvisni od terapevtske indikacije, sheme kombiniranega zdravljenja, bolnikovega splošnega zdravstvenega stanja in delovanja organov ter izvidov laboratorijskih preiskav (še posebej spremljanja krvnih celic).

Če ni drugače predpisano, priporočamo naslednje odmerke:

Za dolgotrajno terapijo bolnik zaužije dnevno 1 do 4 tablete (50-200 mg), po zdravniškem navodilu lahko tudi več.

Pri kombiniranju zdravila ENDOXAN z drugimi citostatiki podobne toksičnosti je lahko potrebno zmanjšanje odmerka ali podaljšanje razmikov med cikli.

Za zmanjšanje tveganja za mielosupresijo in/ali olajšanje dajanja načrtovanega odmerka se lahko uporabijo tudi zdravila, ki spodbujajo hematopoezo (kolonijo stimulirajoči faktor in zdravila za spodbujanje eritropoeze).

Med ali tik po dajanju zdravila ENDOXAN mora bolnik zaužiti zadostno količino tekočine oziroma mu jo je potrebno infundirati, da se doseže forsirana diureza in zmanjša tveganje za toksične učinke zdravila ENDOXAN na sečila. Ciklofosamid je torej treba dajati zjutraj (glejte poglavje 4.4).

Za aktivacijo ciklofosamida je potrebna jetrna presnova, zato je najprimernejša peroralna in intravenska uporaba zdravila ENDOXAN.

Bolniki z jetrno okvaro

Huda jetrna okvara je lahko združena z zmanjšano aktivacijo ciklofosamida. To lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja s ciklofosamidom, kar je treba upoštevati pri izbiri odmerka in tolmačenju bolnikovega odziva na izbrani odmerek.

Bolniki z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro, še posebej tistih s hudo ledvično okvaro, lahko zmanjšano izločanje zdravila skozi ledvice vodi do povečane plazemske koncentracije ciklofosamida in njegovih presnovkov. To lahko vodi do povečane toksičnosti zdravila, kar je treba upoštevati pri določanju odmerka.

Ciklofosamid in njegovi presnovki se odstranjujejo z dializo, vendar lahko obstajajo razlike v očistku glede na uporabljeni dializni sistem. Pri bolnikih, ki potrebujejo dializo, lahko pustite, da vedno preteče določen čas med dajanjem ciklofosamida in izvajanjem dialize (glejte poglavje 4.4).

Starostniki

Pri starostnikih naj bosta spremljanje toksičnih učinkov in potreba po prilagoditvi odmerka v skladu z večjo pogostostjo zmanjšane delovanja jeter, ledvic, srca ali drugih organov ter drugih sočasnih bolezni ali zdravljenja z drugimi zdravili pri tej skupini bolnikov.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila ENDOXAN pri otrocih nista bili dokazani.

Način uporabe

Zdravilo ENDOXAN obložene tablete je treba pogoltniti z zadostno količino tekočine brez žvečenja. Tablete so obložene in jih bolnik pred zaužitjem ne sme drobiti (glejte poglavje 6.6).

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na ciklofosfamid, katerega od njegovih presnovkov ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1,
- akutne okužbe,
- aplazijo kostnega mozga,
- okužbe sečil,
- akutne toksične učinke na urotelij kot posledica citotoksične kemoterapije ali radioterapije,
- zaporo iztočnega trakta sečil,
- nosečnost in dojenje (glejte poglavje 4.6).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dejavniki tveganja za pojav toksičnih učinkov ciklofosfamida in njihovih posledic, ki so opisane v tem poglavju in v drugih poglavjih, so lahko kontraindikacije za uporabo tega zdravila v primeru, da ciklofosfamid ni uporabljen za zdravljenje smrtno nevarne bolezni. V takšnih primerih je treba individualno oceniti tveganje in pričakovane koristi zdravljenja.

OPOZORILA

Mielosupresija, imunosupresija, okužbe

- Zdravljenje s ciklofosfamidom lahko povzroči mielosupresijo in precejšnjo zavoro imunskega odziva.
- Mielosupresija zaradi prejetja ciklofosfamida lahko vodi do levkopenije, nevtropenije, trombocitopenije (ki je združena z večjim tveganjem za krvavitve) in anemije.
- Huda imunosupresija je vodila do resnih, včasih tudi smrtnih okužb, poročali pa so še o sepsi in septičnem šoku. Med okužbe o katerih so poročali pri osebah, ki so prejele ciklofosfamid, so sodile pljučnice, pa tudi druge bakterijske, glivične, virusne, protozojske in parazitske okužbe.
- Pride lahko tudi do reaktivacije latentnih okužb. O tem so poročali pri različnih bakterijskih, glivičnih, virusnih, protozojskih in parazitskih okužbah.
- Okužbe je treba ustrezno zdraviti.
- V določenih primerih z nevtropenijo je lahko indicirana antibiotična profilaksa po presoji lečečega zdravnika.
- V primeru zvišane telesne temperature zaradi nevtropenije je treba bolniku predpisati antibiotike in/ali antimikotike.
- Pri bolnikih s hudo okvaro delovanja kostnega mozga ter pri tistih s hudo imunosupresijo je treba ciklofosfamid uporabljati previdno, če sploh.
- Če ni nujno, se ciklofosfamida ne sme dajati bolnikom, ki imajo število levkocitov manj kot 2500 celic/mikroliter in/ali število trombocitov manj kot 50.000 celic/mikroliter.
- Pri bolnikih, ki imajo ali dobijo resno okužbo, zdravljenje s ciklofosfamidom morda ne bo primerno oziroma ga bo potrebno prekiniti ali pa zmanjšati odmerek zdravila.
- Načeloma se lahko s povečevanjem odmerkov ciklofosfamida povečuje tudi padec števila perifernih krvnih celic in števila trombocitov in podaljšuje čas, ki je potreben za njuno povrnitev na normalne vrednosti.
- Najnižje število levkocitov in število trombocitov je običajno doseženo v 1. tednu in 2. tednu zdravljenja. Kostni mozeg si opomore sorazmerno hitro in število krvnih celic v periferni krvi se praviloma povrne na normalne vrednosti po približno 20 dneh.
- Pričakovana je huda mielosupresija, še posebej pri bolnikih, ki so pred tem prejeli oziroma še sočasno prejemajo kemoterapijo in/ali radioterapijo.
- Pri vseh bolnikih je med zdravljenjem potrebno skrbno spremljanje hematoloških parametrov.
- Pred vsakim dajanjem zdravila in tudi redno med zdravljenjem je treba določati število levkocitov (z razmiki na 5 do 7 dni na začetku zdravljenja, pozneje pa na vsaka 2 dni, če njihovo število pade pod 3000 celic/mikroliter).
- Pred vsakim dajanjem zdravila in tudi v primernih časovnih razmiki po njegovem dajanju je treba določati število trombocitov in vrednost hemoglobina.

Toksičnost zdravila za ledvice in sečila

- Pri zdravljenju s ciklofosfamidom so poročali o hemoragičnem cistitisu, pielitisu, ureteritisu in hematuriji. Lahko pride tudi do nastanka razjed in nekroz v sečnem mehurju ter fibroz, kontraktur in sekundarnega raka.
- Zaradi urotoksičnosti zdravila je lahko potrebna prekinitve zdravljenja.
- Lahko bo potrebna celo cistektomija zaradi fibroze, krvavitve ali pojava sekundarnega raka.
- Poročali so o primerih urotoksičnosti s smrtnim izidom.
- Urotoksičnost lahko nastopi tako pri kratkotrajni kot pri dolgotrajni uporabi ciklofosfamida. Poročali so tudi o pojavu hemoragičnega cistitisa po prejemu enkratnih odmerkov ciklofosfamida.
- Pretekla ali sočasna radioterapija ali zdravljenje z busulfanom lahko povečata tveganje za pojav hemoragičnega cistitisa zaradi prejetja ciklofosfamida.
- Cistitis je na začetku običajno abakterijski, lahko pa pride do sekundarne bakterijske kolonizacije.
- Redno je treba preiskovati sediment seča, da se ugotovi, ali vsebuje eritrocite in ali kaže druge znake urotoksičnosti ali nefrotoksičnosti.
- S primernim zdravljenjem z mesno in/ali močno hidracijo za doseganje forsirane diureze se lahko izrazito zmanjša pogostnost in jakost toksičnih učinkov zdravila na sečni mehur. Pomembno je zagotoviti, da si bodo bolniki redno praznili sečni mehur.
- Hematurija običajno mine v nekaj dneh po prenehanju zdravljenja s ciklofosfamidom, lahko pa je trdovratna.
- V primeru hudega hemoragičnega cistitisa je običajno treba ukiniti zdravljenje s ciklofosfamidom.
- Ciklofosfamid so povezovali tudi z nefrotoksičnostjo, vključno z nekrozo ledvičnih tubulov.
- V povezavi z dajanjem ciklofosfamida so poročali o hiponatremiji, združeni s povečanjem skupne količine vode v telesu, akutno zastrupitvijo z vodo in sindromom, ki je podoben sindromu neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona (SIADH). Poročali so tudi o smrtnih primerih.

Kardiotoksičnost in uporaba zdravila pri bolnikih s srčnimi boleznimi

- Pri zdravljenju s ciklofosfamidom so poročali o miokarditisu in mioperikarditisu, ki ga lahko spremljata tudi precejšen perikardni izliv in srčna tamponada in ki vodi do hudega, včasih tudi smrtnega kongestivnega srčnega popuščanja.
- Histopatološka preiskava je pokazala predvsem hemoragični miokarditis. Sekundarno je kot posledica hemoragičnega miokarditisa in nekroze miokarda prišlo tudi do hemoperikarda.
- Poročali so o akutni kardiotoksičnosti zdravila pri enkratnem odmerku manj kot 2 mg/kg ciklofosfamida.
- Po uporabi shem zdravljenja s ciklofosfamidom so pri bolnikih z ali brez drugih znakov kardiotoksičnosti poročali o pojavu supraventrikularnih aritmij (vključno z atrijsko fibrilacijo in plapolanjem), pa tudi o ventrikularnih aritmijah (vključno s hudim podaljšanjem intervala QT v povezavi z ventrikularno tahiaritmijo).
- Tveganje za kardiotoksičnost ciklofosfamida je lahko povečano, na primer po dajanju velikih odmerkov ciklofosfamida pri starejših bolnikih ter pri tistih, ki so bili predhodno obsevani v predelu srca in/ali so se pred tem ali sočasno zdravili z drugimi kardiotoksičnimi zdravili - glejte poglavje 4.5.
- Posebna previdnost je potrebna pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za kardiotoksičnost, ter pri tistih z obstoječo srčno boleznijo.

Toksičnost za pljuča

- Poročali so tudi o pnevmonitisu in pljučni fibrozi med in po zdravljenju s ciklofosfamidom. Poročali so tudi o primerih pljučne venske okluzivne bolezni in drugih oblik pljučne toksičnosti zdravila. Poročali so o pljučni toksičnosti, ki je vodila do odpovedi dihanja.
- Čeprav je incidenca pljučne toksičnosti ciklofosfamida nizka, pa je prognoza pri prizadetih bolnikih slaba.
- Videti je, da je pozni pojav pnevmonitisa (pozneje kot 6 mesecev po začetku zdravljenja s ciklofosfamidom) povezan s posebej veliko umrljivostjo bolnikov. Pnevmonitis se lahko pojavi tudi leta po zdravljenju s ciklofosfamidom.

- Poročali so tudi o akutni pljučni toksičnosti po dajanju enkratnega odmerka ciklofosfamida.

Sekundarni malignomi

- Kakor pri vseh citotoksičnih zdravilih obstaja tudi pri zdravljenju s ciklofosfamidom tveganje za pojav sekundarnih tumorjev in njihovih predhodnikov kot poznih posledic zdravljenja.
- Povečano je tudi tveganje za raka sečil in tveganje za nastanek mielodisplastičnih sprememb, ki lahko delno napredujejo do akutne levkemije. Med druge malignome, o katerih so poročali po uporabi ciklofosfamida ali shem s ciklofosfamidom, sodijo limfomi, rak ščitnice in sarkomi.
- V nekaterih primerih se je sekundarni rak pojavil več let po prenehanju zdravljenja s ciklofosfamidom. Tudi po izpostavljenosti ploda zdravilu *in utero* so poročali o nastanku malignomov.
- Tveganje za raka sečnega mehurja pa lahko znatno zmanjšamo s preprečevanjem hemoragičnega cistitisa.

Venska okluzivna jetrna bolezen

- Pri bolnikih, ki so prejeli ciklofosfamid, so poročali o venski okluzivni jetrni bolezni (VOLD).
- Ugotovili so tudi, da je citoredukcijska shema za pripravo na presaditev kostnega mozga, ki je sestavljena iz ciklofosfamida v kombinaciji z obsevanjem vsega telesa ter uporabo busulfana ali drugih zdravil (glejte poglavje 4.5), poglavitni dejavnik tveganja za nastanek VOLD. Po citoredukcijski terapiji se klinični sindrom navadno razvije 1 do 2 tedna po presaditvi, zanj pa so značilni naglo pridobivanje telesne mase, boleča hepatomegalija, ascites in hiperbilirubinemija oz. zlatenica.
- O postopnem nastanku venske okluzivne jetrne bolezni so poročali tudi pri bolnikih, ki so dolgo časa prejeli majhne imunosupresivne odmerke ciklofosfamida.
- Kot zaplet venske okluzivne jetrne bolezni se lahko pojavita hepatorenalni sindrom in odpoved več organov. Poročali so tudi o smrtnem izidu s ciklofosfamidom povezane venske okluzivne jetrne bolezni.
- Dejavniki tveganja, ki povečajo nagnjenost bolnika k nastanku venske okluzivne jetrne bolezni pri citoredukcijski terapiji v velikih odmerkih, so:
 - obstoječe motnje delovanja jeter,
 - predhodno obsevanje abdomna in
 - slabo zdravstveno stanje bolnika.

Genotoksičnost

- Ciklofosfamid je genotoksičen in mutagen, tako za somatske celice kot za ženske in moške zarodne celice, zato med zdravljenjem z njim ženske ne smejo zanositi, moški pa ne smejo zaploditi otroka.
- Moški tudi ne smejo zaploditi otroka še 6 mesecev po koncu terapije.
- Podatki, dobljeni na živalih, kažejo, da lahko izpostavljenost jajčec zdravilu v času razvoja folikla vodi do zmanjšane pogostnosti implantacij in vitalnih nosečnosti ter do povečanega tveganja za nastanek malformacij ploda. Ta učinek je treba upoštevati v primeru načrtovanja umetne oploditve ali nosečnosti po prenehanju zdravljenja s ciklofosfamidom. Natančna dolžina razvoja folikla pri človeku ni znana, vendar lahko traja tudi dlje kot 12 mesecev.
- Spolno dejavne ženske in moški morajo v tem času uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo. Glejte tudi poglavje 4.6.

Vpliv na plodnost (glejte poglavje 4.6)

Bolnice

- Pri precejšnjem odstotku žensk, zdravljenih s ciklofosfamidom, se pojavi amenoreja, ki je lahko prehodna ali stalna in je združena z zmanjšano koncentracijo estrogena in povečanim izločanjem gonadotropinov.
- Še posebej pri starejših ženskah lahko amenoreja ostane permanentna oz. stalna.
- V povezavi z zdravljenjem s ciklofosfamidom so poročali tudi o oligomenoreji.

Bolniki

- Pri moških, ki so zdravljeni s ciklofosfamidom, se lahko pojavi oligospermija ali azospermija, ki sta običajno povezani s povečano koncentracijo gonadotropinov, a normalnim izločanjem testosterona.
- Pri teh bolnikih ostaneta spolna potencia in spolna sla običajno neokrnjeni.
- Pride lahko do določene stopnje atrofije testisov.
- Azoospermija, povzročena s ciklofosfamidom, lahko pri nekaterih bolnikih mine, čeprav se tvorba spermijev včasih povrne šele več let po prenehanju zdravljenja.
- Moški, ki so začasno postali sterilni zaradi prejetja ciklofosfamida, so potem kljub temu lahko imeli otroke.

Anafilaktične reakcije in navzkrižna preobčutljivost z drugimi alkilirajočimi zdravili

V povezavi z uporabo ciklofosfamida so poročali o anafilaktičnih reakcijah, vključno s takšnimi, ki so vodile do smrtnega izida.

Poročali so tudi o možni navzkrižni preobčutljivosti z drugimi alkilirajočimi zdravili.

Slabše celjenje ran

- Ciklofosfamid lahko ovira normalno celjenje ran.

Zdravilo ENDOXAN 50 mg tablete vsebuje saharozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharoza-izomaltaze ne smejo jemati tega zdravila.

Zdravilo ENDOXAN 50 mg tablete vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

PREVIDNOSTNI UKREPI

Alopecija

- Poročali so o nastanku alopecije, ki je lahko pogostejša pri večjih odmerkih.
- Alopecija lahko napreduje do popolne plešavosti.
- Po zdravljenju s tem zdravilom ali celo med nadaljnjim zdravljenjem z njim lahko bolnik pričakuje, da mu bodo lasje zrasli nazaj, vendar bodo lahko drugačni po teksturi ali barvi.

Slabost in bruhanje

- Dajanje ciklofosfamida lahko povzroči slabost in bruhanje.
- Upoštevati je treba smernice o uporabi antiemetikov za preprečevanje in lajšanje slabosti in bruhanja.
- Uživanje alkohola lahko okrepi s ciklofosfamidom povzročeno slabost in bruhanje.

Stomatitis

- Dajanje ciklofosfamida lahko povzroči stomatitis (oralni mukozitis).
- Upoštevati je treba smernice o ukrepih za preprečevanje in lajšanje stomatitisa.

Uporaba pri bolnikih z ledvično okvaro

Pri bolnikih z ledvično okvaro, še posebej pri tistih s hudo ledvično okvaro, lahko zmanjšano ledvično izločanje vodi do povečanih plazemskih koncentracij ciklofosfamida in njegovih presnovkov. Te lahko povzročijo povečano toksičnost zdravila in jih moramo upoštevati pri določanju odmerka pri teh bolnikih (glejte tudi poglavje 4.2).

Uporaba pri bolnikih z jetrno okvaro

Huda jetrna okvara je lahko povezana z zmanjšano aktivacijo ciklofosfamida, ki lahko vpliva na učinkovitost zdravljenja z njim in jo je treba upoštevati pri izbiri odmerka in tolmačenju bolnikovega odziva na izbrani odmerek.

Uporaba ciklofosfamida pri bolnikih po adenalektomiji

Pri bolnikih z insuficienco nadledvične žleze je lahko potrebno povečanje nadomestnega odmerka kortikosteroida, kadar so izpostavljeni stresu zaradi toksičnosti citostatikov, vključno s ciklofosamidom.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Pri načrtovani sočasni ali zaporedni uporabi drugih učinkovin ali načinov zdravljenja, ki bi lahko povečali verjetnost ali jakost toksičnih učinkov zdravila (preko farmakodinamičnih ali farmakokinetičnih interakcij), je potrebna skrbna individualna ocena pričakovanih koristi in tveganj. Bolnike, ki prejemajo takšne kombinacije, je treba skrbno spremljati, in tako ugotoviti morebitne znake toksičnosti in pravočasno ukrepati. Bolnike, ki se zdravijo s ciklofosamidom in zdravili, ki zmanjšujejo njegovo aktivacijo, je treba spremljati glede, morebitnega zmanjšanja terapevtske učinkovitosti in potrebe po prilagoditvi odmerka.

Interakcije, ki vplivajo na farmakokinetiko ciklofosfamida in njegovih presnovkov

- Zmanjšana aktivacija ciklofosfamida lahko spremeni učinkovitost zdravljenja z njim. Med učinkovine, ki zapoznijo aktivacijo ciklofosfamida, sodijo:
 - aprepitant,
 - bupropion,
 - busulfan: Poročali so, da je pri bolnikih, ki prejmejo velik odmerek ciklofosfamida manj kot 24 ur po velikem odmerku busulfana, očistek ciklofosfamida zmanjšan, njegova razpolovna doba pa podaljšana;
 - ciprofloksacin: Če bolnik dobi ciprofloksacin pred zdravljenjem s ciklofosamidom (ki se uporablja za pripravo na presaditev kostnega mozga), so poročali, da lahko povzroči recidiv osnovne bolezni;
 - kloramfenikol,
 - flukonazol,
 - itrakonazol,
 - prasugrel,
 - sulfonamidi,
 - tiotepa: Poročali so o močnem zaviranju biološke aktivacije ciklofosfamida s tiotepo v shemah kemoterapije z velikimi odmerki, kadar so tiotepo dajali eno uro pred ciklofosamidom.
- Povečanje koncentracije citotoksičnih presnovkov lahko nastopi pri sočasni uporabi
 - alopurinola,
 - kloralhidrata,
 - cimetidina,
 - disulfirama,
 - gliceraldehida,
 - induktorjev človeških jetrnih in zunajjetrnih mikrosomskih encimov (npr. encimov citokroma P450): V primeru predhodnega ali sočasnega zdravljenja z učinkovinami, za katere je znano, da inducirajo povečano aktivnost tovrstnih encimov, na primer z rifampinom, fenobarbitalom, karbamazepinom, fenitoinom, šentjanževko in kortikosteroidi, je treba upoštevati možnost indukcije jetrnih in zunajjetrnih mikrosomskih encimov;
 - zaviralcev proteaz: Sočasna uporaba zaviralcev proteaz lahko poveča koncentracijo citotoksičnih presnovkov. Ugotovili so, da je uporaba shem z zaviralci proteaz povezana z večjo incidenco okužb in nevtropenije pri bolnikih, ki prejemajo ciklofosamid, doksorubicin in etoposid (CDE), kot pa uporaba shem na osnovi NNRTI.
- ondansetron
Obstajajo poročila o farmakokinetični interakciji med ondansetronom in ciklofosamidom v velikih odmerkih, ki je vodila do zmanjšane vrednosti AUC za ciklofosamid.

Farmakodinamične interakcije in interakcije z neznanim mehanizmom nastanka, ki vplivajo na uporabo ciklofosfamida

Kombinirana ali zaporedna uporaba ciklofosfamida in drugih zdravil podobne toksičnosti lahko povzroči kombinirane (okrepljene) toksične učinke.

- Do povečane hematotoksičnosti in/ali imunosupresije lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - zaviralcev ACE: zaviralci ACE lahko povzročijo levkopenijo;
 - natalizumaba,
 - paklitaksela: Pri dajanju ciklofosfamida po infuziji paklitaksela so poročali o povečani hematotoksičnosti;
 - tiazidnih diuretikov,
 - zidovudina.
- Do povečane kardiotoksičnosti lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - antraciklinov,
 - citarabina,
 - pentostatina,
 - obsevanja predela srca,
 - trastuzumaba.
- Do povečane pljučne toksičnosti lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - amiodarona,
 - G-CSF, GM-CSF (faktor, ki spodbuja rast granulocitnih kolonij, faktor, ki spodbuja rast granulocitno makrofagnih kolonij): Poročila kažejo na povečano tveganje za pljučno toksičnost pri bolnikih, zdravljenih s citotoksično kemoterapijo, ki je vključevala ciklofosfamid ter G-CSF ali GMCSF.
- Do povečane nefrotoksičnosti lahko pride zaradi kombiniranja učinka ciklofosfamida in na primer:
 - amfotericina B,
 - indometacina: Pri sočasni uporabi indometacina so poročali o akutni zastrupitvi z vodo.
- Povečanje drugih toksičnosti
 - azatioprin: povečano tveganje za hepatotoksičnost (jetrno nekrozo),
 - busulfan: Poročali so o povečani incidenci jetrne venske okluzivne bolezni in mukozitisa,
 - zaviralci proteaz: povečana incidenca mukozitisa.

Druge interakcije

- alkohol

Pri živalih s tumorjem so med uživanjem etanola (alkohola) in sočasnim peroralnim dajanjem ciklofosfamida v majhnih odmerkih opazili zmanjšano protitumorsko delovanje.

Pri nekaterih bolnikih lahko alkohol poveča s ciklofosfamidom povzročeno slabost in bruhanje.

- etanercept

Pri bolnikih z Wegenerjevo granulomatozo je bil dodatek etanercepta običajnemu zdravljenju, vključno s ciklofosfamidom, povezan z večjo incidenco solidnih nekožnih malignomov.

- metronidazol

Pri bolniku, ki je prejel ciklofosfamid in metronidazol, so poročali o nastanku akutne encefalopatije, vendar vzročna povezanost z njim ni jasna.

V študiji pri živalih je bilo kombiniranje ciklofosfamida z metronidazolom povezano s povečano toksičnostjo ciklofosfamida.

- tamoksifen

Sočasna uporaba tamoksifena in kemoterapije lahko poveča tveganje za tromboembolične zaplete.

Interakcije, ki vplivajo na farmakokinetiko in/ali delovanje drugih zdravil

- bupropion

Presnova ciklofosfamida z izoencimom CYP2B6 lahko zavira presnovo bupropiona.

- kumarini

Pri bolnikih, ki so prejeli varfarin in ciklofosamid, so poročali tako o povečanem kot o zmanjšanem delovanju varfarina.

- ciklosporin

Pri bolnikih, ki so prejeli kombinacijo ciklofosfamida in ciklosporina, so opažali manjše serumske koncentracije ciklosporina kot pri tistih bolnikih, ki so prejeli samo ciklosporin. Ta interakcija lahko vodi do povečane incidence bolezni presadka proti gostitelju.

- depolarizirajoči mišični relaksanti

Zdravljenje s ciklofosfamidom povzroča izrazito in trdovratno zavoro aktivnosti holinesteraz. Pri sočasni uporabi depolarizirajočih mišičnih relaksantov (npr. sukcinilholina) lahko nastopi daljša apneja. Če je bil bolnik zdravjen s ciklofosfamidom v roku 10 dni pred prejemom splošne anestezije, je treba anesteziologa opozoriti na to.

- digoksin, β -acetildigoksin

Poročali so, da citotoksično zdravljenje zmanjša črevesno absorpcijo tablet digoksina in β -acetildigoksina.

- cepiva

Pričakovati je, da bodo imunosupresivni učinki ciklofosfamida zmanjšali odziv bolnika na cepljenje. Uporaba živih cepiv lahko vodi do okužbe s cepivom.

- verapamil

Poročali so, da citotoksično zdravljenje zmanjša črevesno absorpcijo peroralno zaužitega verapamila.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Zdravilo ENDOXAN je kontraindicirano med nosečnostjo (glejte poglavje 4.3).

Ciklofosamid prehaja preko placente, zato ima lahko zdravljenje z njim genotoksične učinke in lahko povzroči okvare ploda, če ga dajemo nosečnicam.

- Pri otrocih mater, ki so se zdravile s ciklofosfamidom v prvem trimesečju nosečnosti, so poročali o malformacijah, vendar obstajajo tudi poročila o otrocih brez malformacij pri materah, ki so bile v prvem trimesečju nosečnosti izpostavljene zdravilu.
- Izpostavljenost ciklofosfamidu in utero lahko povzroči splav, zastoj rasti ploda in fetotoksične učinke pri novorojenčku, vključno z levkopenijo, anemijo, pancitopenijo, hudo hipoplazijo kostnega mozga in gastroenteritisom.
- Podatki, dobljeni na živalih, kažejo, da lahko povečano tveganje za splav in malformacije traja tudi po ukinitvi ciklofosfamida, dokler ima ženska v telesu jajčeca ali folikle, ki so bili izpostavljeni ciklofosfamidu med katero od faz zorenja (glejte poglavje 4.4, Genotoksičnost).
- Če pri bolnici uporabljate ciklofosamid in le-ta zanosi med prejetjem tega zdravila ali po zdravljenju z njim (glejte poglavje 4.4, Genotoksičnost), jo morate poučiti o potencialnem tveganju za plod.

Dojenje

Zdravilo ENDOXAN je kontraindicirano med dojenjem (glejte poglavje 4.3).

- Ciklofosamid prehaja tudi v materino mleko. Pri otrocih, ki so jih dojile ženske, zdravljene s ciklofosfamidom, so poročali o pojavu nevtropenije, trombocitopenije, nizke vrednosti hemoglobina in driske. Matere torej ne smejo dojiti med zdravljenjem s ciklofosfamidom.

Plodnost

- Ciklofosfamid ovira oogenezo in spermatogenezo in lahko torej povzroči sterilnost pri obeh spolih.
- Videti je, da je nastanek sterilnosti odvisen od odmerka ciklofosfamida, trajanja terapije in stanja gonadne funkcije v času zdravljenja.
- Pri nekaterih bolnikih je s ciklofosfamidom povzročena sterilnost lahko nepovratna.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Bolniki, ki se zdravijo s ciklofosfamidom, imajo lahko neželene učinke (vključno z npr. omotico, zamagljenim vidom in motnjami vida), ki lahko vplivajo na njihovo sposobnost vožnje in upravljanja strojev. O tem, ali bolnik sme voziti in upravljati stroje med zdravljenjem s tem zdravilom, je treba presoditi individualno.

4.8 Neželeni učinki

Neželeni učinki iz kliničnih preskušanj

Seznam neželenih učinkov ciklofosfamida, ki je podan v tem dokumentu, temelji na podatkih, dobljenih v času trženja zdravila (glejte spodaj).

Neželeni učinki v postmarketinškem obdobju

Naslednji neželeni učinki so bili prijavljeni v okviru postmarketinških izkušenj in so razvrščeni po organskih sistemih v skladu s klasifikacijo MedDRA (SOC), pa tudi po najprimernejših izrazih in po resnosti, kjer je to mogoče.

INFEKCIJSKE IN PARAZITSKE BOLEZNI:

Naslednji znaki so povezani z mielosupresijo in imunosupresijo, ki ju povzroča ciklofosfamid: povečano tveganje za pljučnico in jakost pljučnice (vključno s smrtnim izidom), druge bakterijske, glivične, virusne, protozojske in parazitske okužbe; reaktivacija latentnih okužb, vključno z virusnim hepatitisom, tuberkulozo, okužbo z virusom JC s progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (vključno s smrtnim izidom), okužbo s *Pneumocystis jiroveci*, herpes zostrom, okužbo s *Strongyloides*; sepsa in septični šok (vključno s smrtnim izidom).

BENIGNE, MALIGNNE IN NEOPREDELJENE NOVOTVORBE (VKLJUČNO S CISTAMI IN POLIPI): akutna levkemija (akutna mieloična levkemija, akutna promielocitna levkemija), mielodisplastični sindrom, limfom (neHodgkinov limfom), sarkomi, karcinom ledvičnih celic, rak ledvičnega meha, rak sečnega mehurja, rak ureterja, rak žleze ščitnice, z zdravljenjem povezani sekundarni malignomi, kancerogeni učinki pri potomcih, sindrom tumorske lize.

BOLEZNI KRVİ IN LIMFATIČNEGA SISTEMA: mielosupresija, ki se kaže kot odpoved kostnega mozga, pancitopenija, nevtropenija, agranulocitoza, granulocitopenija, trombocitopenija (ki jo dodatno zapletejo krvavitve), levkopenija, anemija; febrilna nevtropenija, limfopenija, diseminirana intravaskularna koagulacija, hemolitično uremični sindrom (s trombotično mikroangiopatijo), zmanjšana vrednost hemoglobina.

BOLEZNI IMUNSKEGA SISTEMA: imunosupresija, anafilaktični šok, anafilaktične oziroma anafilaktoidne reakcije (vključno s smrtnim izidom), preobčutljivostne reakcije

BOLEZNI ENDOKRINEGA SISTEMA: zastrupitev z vodo, sindrom neustreznega izločanja antidiuretičnega hormona

PRESNOVNE IN PREHRANSKE MOTNJE: hiponatremija, zadrževanje tekočine v telesu, anoreksija, povečana vrednost glukoze v krvi, zmanjšana vrednost glukoze v krvi

PSIHIATRIČNE MOTNJE: stanje zmedenosti

BOLEZNI ŽIVČEVJA: encefalopatija, konvulzije, omotica, poročali pa so tudi o nevrotoksičnosti, ki se je kazala v obliki sindroma reverzibilne posteriorne levkoencefalopatije, mielopatija, periferna nevropatija, polinevropatija, nevralgija, disestezija, hipoestezija, parestezije, tremor, disgevizija, hipogevzija, parosmija

OČESNE BOLEZNI: motnje vida, zamegljen vid, konjunktivitis, povečano solzenje

UŠESNE BOLEZNI, VKLJUČNO Z MOTNJAMI LABIRINTA: gluhost, okvara sluha, tinitus

SRČNE BOLEZNI: zastoj srca, ventrikularna fibrilacija, ventrikularna tahikardija, kardiogeni šok, perikardni izliv (ki napreduje do srčne tamponade), krvavitev v miokard, miokardni infarkt, kongestivno srčno popuščanje (vključno s smrtnim izidom), popuščanje levega ventrikla, motnje delovanja levega ventrikla, kardiomiopatija, miokarditis, perikarditis, karditis, atrijska fibrilacija, supraventrikularne aritmije, ventrikularne aritmije, bradikardija, tahikardija, palpitacije, podaljšanje intervala QT v elektrokardiogramu, zmanjšana iztisna frakcija

ŽILNE BOLEZNI: pljučna embolija, venska tromboza, vaskulitis, periferna ishemija, hipertenzija, hipotenzija, pordelost, navali vročine, zmanjšan krvni tlak

BOLEZNI DIHAL, PRSNEGA KOŠA IN MEDIASTINALNEGA PROSTORA: pljučna venska okluzivna bolezen, sindrom akutne dihalne stiske, intersticijska pljučna bolezen, ki se kaže s pljučno fibrozo, odpoved dihanja (vključno s smrtnim izidom), obliterativni bronhiolitis, organizirajoča pljučnica, alergijski alveolitis, pnevmonitis; dihalna stiska, pljučna hipertenzija, pljučni edem, pleuralni izliv, bronhospazem, dispneja, hipoksija, kašelj, kongestija nosne sluznice, neprijeten občutek v nosu, bolečine v ustih in žrelu, rinoreja, kihanje

BOLEZNI PREBAVIL: hemoragični enterokolitis, gastrointestinalne krvavitve, akutni pankreatitis, kolitis, enteritis, cecitis, razjede v sluznici, stomatitis, driska, bruhanje, zaprtje, slabost, trebušne bolečine, neprijeten občutek v trebuhu, vnetje parotidne žleze

BOLEZNI JETER, ŽOLČNIKA IN ŽOLČEVODOV: jetrna venska okluzivna bolezen, holestatski hepatitis, citolitični hepatitis, hepatitis, holestaza; hepatotoksičnost z jetrno odpovedjo, jetrna encefalopatija, ascites, hepatomegalija, zlatenica, povečana vrednost bilirubina v krvi, motnje delovanja jeter, povečanje vrednosti jetrnih encimov (povečana vrednost aspartat aminotransferaze, povečana vrednost alanin aminotransferaze, povečana vrednost alkalne fosfataze v krvi, povečana vrednost gama-glutamilttransferaze)

BOLEZNI KOŽE IN PODKOŽJA: toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom, multiformni eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezijske, spominski dermatitis po obsevanju, toksični kožni izpuščaji, urtikarija, dermatitis, izpuščaji, mehurji, pruritus, eritem, obarvanje kože, obarvanje nohtov, motnje nohtov, alopecija, otekanje obraza, hiperhidroza

BOLEZNI MIŠIČNO-SKELETNEGA SISTEMA IN VEZIVNEGA TKIVA: rabdomioliza, skleroderma, mišični krči, mialgija, artralgijska

BOLEZNI SEČIL: ledvična odpoved, ledvična tubulna nekroza, motnje delovanja ledvičnih tubulov, ledvična okvara, toksična nefropatija, hemoragični cistitis, hemoragični ureteritis, nekroza sečnega mehurja, ulcerozni cistitis, fibroza sečnega mehurja, kontraktura sečnega mehurja, hematurija, nefrogeni diabetes insipidus, cistitis, atipične epitelijske celice v sečnem mehurju, zvišana vrednost kreatinina v krvi, zvišana vrednost dušika iz sečnine v krvi

MOTNJE V ČASU NOSEČNOSTI, PUERPERIJA IN PERINATALNEM OBDOBJU: prezgodnji porod

MOTNJE REPRODUKCIJE IN DOJK: neplodnost, odpoved jajčnikov, bolezni jajčnikov, motnje ovulacije, amenoreja, oligomenoreja, atrofija testisov, azoospermija, oligospermija, zmanjšanje vrednosti estrogena v krvi, povečanje vrednosti gonadotropinov v krvi

PRIROJENE IN DEDNE GENETSKE OKVARE: intrauterina smrt ploda, malformacije ploda, zastoj rasti ploda, toksičnost za plod (vključno z mielosupresijo in gastroenteritisom)

SPLOŠNE TEŽAVE IN SPREMEMBE NA MESTU APLIKACIJE: odpoved več organov, splošno poslabšanje zdravstvenega stanja, gripi podobna bolezen, reakcija na mestu injiciranja ali infundiranja (tromboza, nekroza, flebitis, vnetje, bolečine, otekanje, eritem), zvišana telesna temperatura, edem, bolečine v prsih, vnetje sluznice, astenija, bolečine, mrzlica, utrujenost, slabo počutje, glavobol

PREISKAVE: zvišana vrednost laktat dehidrogenaze v krvi, zvišana vrednost C-reaktivnega proteina

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na:

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke
Sektor za farmakovigilanco
Nacionalni center za farmakovigilanco
Slovenčeva ulica 22
SI-1000 Ljubljana
Tel: +386 (0)8 2000 500
Faks: +386 (0)8 2000 510
e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si
spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

- Med resne posledice prevelikega odmerjanja ciklofosfamida sodijo znaki od odmerka odvisne toksičnosti, na primer mielosupresija, urotoksičnost, kardiotoksičnost (vključno s srčnim popuščanjem), jetrna venska okluzivna bolezen in stomatitis (glejte poglavje 4.4).
- Bolnike, ki so prejeli prevelik odmerek, je treba skrbno spremljati, da ugotovite morebiten pojav toksičnosti, še posebej hematotoksičnosti.
- Specifičen antidot za ciklofosfamid ni znan.
- Ciklofosfamid in njegovi presnovki se odstranjujejo s hemodializo, zato je pri zdravljenju morebitnega prevelikega odmerjanja oziroma zastrupitve zaradi samomorilnih namenov ali nenamerne zaužitja indicirana hitra hemodializa.
- Preveliko odmerjanje je treba zdraviti s podpornimi ukrepi, vključno z ustreznim sodobnim zdravljenjem morebitnih sočasnih okužb, mielosupresije ali drugih toksičnih učinkov, če se pojavijo.

Pri preprečevanju ali omejevanju urotoksičnih učinkov pri prevelikem odmerjanju ciklofosfamida je lahko koristna tudi profilaksa cistitisa z zdravilom, ki vsebuje mesna.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki), analogi dušikovih iperitov
Oznaka ATC: L01AA01.

Ciklofosfamid je citostatik iz skupine oksazafosforinov, ki je kemično soroden dušikovemu "mustardu". Ciklofosfamid je neaktiven *in vitro* in ga jetrni mikrosomski encimi aktivirajo s pretvorbo v 4-hidroksiciklofosfamid, ki je v ravnotežju s svojim izomerom, aldofosfamidom.

Citotoksično delovanje ciklofosfamida temelji na delovanju njegovih alkilirajočih presnovkov na DNK. Alkiranje povzroči zlome in križne povezave med posameznimi verigami DNK ter med DNK in beljakovinami. Faza G2 celičnega ciklusa je upočasnjena. Citotoksično delovanje ciklofosfamida ni specifično za nobeno od faz celičnega ciklusa, je pa specifično za celični ciklus.

Možnosti navzkrižne rezistence ne moremo izključiti, še posebej pri strukturno sorodnih citostatikih, kakor je npr. ifosfamid, pa tudi pri drugih alkilirajočih snoveh.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Ciklofosfamid se skoraj popolnoma absorbira iz prebavil. Po eni intravenski injekciji radioaktivno označenega ciklofosfamida pri človeku sledi v roku 24 ur močan upad plazemske koncentracije ciklofosfamida in njegovih presnovkov, vendar lahko merljive količine najdemo v plazmi do 72 ur. Ciklofosfamid je neaktiven *in vitro* in se aktivira šele *in vivo*.

Srednja serumska razpolovna doba ciklofosfamida je 7 ur pri odraslih in 4 ure pri otrocih.

Ciklofosfamid in njegovi presnovki se v večjem delu izločajo skozi ledvice, pri ledvični insuficienci je treba odmerek prilagajati.

Koncentraciji ciklofosfamida v krvi po intravenskem in po peroralnem odmerku sta biološko ekvivalentni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Akutna toksičnost

V primerjavi z drugimi citostatiki je akutna toksičnost ciklofosfamida sorazmerno majhna. To so dokazali v raziskavah na miših, budrah, kuncih in psih. Po eni i.v. injekciji je bila vrednost LD₅₀ pri podganah približno 160 mg/kg, pri miših in budrah 400 mg/kg, pri kuncih 130 mg/kg in pri psih 40 mg/kg.

Kronična toksičnost

Kronična uporaba toksičnih odmerkov vodi do okvare jeter, ki se kaže v obliki maščobne degeneracije z nekrozo. Črevesna sluznica ni bila prizadeta. Prag hepatotoksičnosti pri kuncu je bil 100 mg/kg in pri psu 10 mg/kg.

Pri raziskavah na živalih so se ciklofosfamid in njegovi aktivni presnovki izkazali za mutagene, kancerogene in teratogene.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

jedro tablete

- koruzni škrob
- laktoza monohidrat
- kalcijev hidrogenfosfat dihidrat
- smukec
- magnezijev stearat
- želatina
- glicerol

obloga tablete

- saharoza
- smukec
- titanov dioksid

- kalcijev karbonat
- makrogol
- silicijev dioksid
- povidon
- natrijev karmelozat
- polisorbat
- montanglikolni vosek

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

36 mesecev

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte pri temperaturi do 25 °C.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Škatla s 50 obloženimi tabletami (5 x 10 obloženih tablet v pretisnem omotu). Pretisni omot: Al/PVC, Al, poliamid.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Zdravilo ENDOXAN je citotoksično zdravilo. Ravnanje z zdravilom ENDOXAN in njegova priprava morata biti vedno v skladu s tekočimi smernicami za varno ravnanje s citotoksičnimi zdravili.

Obloga tablet preprečuje neposreden stik oseb, ki ravnaajo s tem zdravilom, z njegovo zdravilno učinkovino. Da bi preprečili nenamerno izpostavljenost tretjih oseb zdravilni učinkovini, tablet ni dovoljeno deliti ali drobiti.

S tem zdravilom in uporabljenimi materiali ne smejo ravnati ženske, ki so noseče ali ki dojijo.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

BAXTER, d.o.o.
Letališka cesta 29A
1000 Ljubljana, Slovenija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/94/00550/004

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve pridobitve: 20.05.1994
Datum zadnjega podaljšanja: 24.01.2012

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

22. 11. 2021