

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА МЕДИЦИНСКИОТ ПРОИЗВОД

Ендоксан/Endoxan® 50mg таблети

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Секоја таблета содржи циклофосфамид монохидрат еквивалентен на 50 mg безводен циклофосфамид.

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Обложена таблета.

Бела обложена биконвексна филм обложена таблета со бела основа.

4. КЛИНИЧКИ ОСОБЕНОСТИ

4.1. Терапевтски индикации

Таблетите Ендоксан се за орална употреба.

Циклофосфамид треба да се користи само од страна на лекари кои имаат искуство во негова употреба во хемотерапија. Циклофосфамид треба да се дава само каде што има услови за редовен мониторинг на клинички, биохемиски и хематолошки параметри пред, за време на, и после администрација само под раководство на специјалист по онкологија.

Дозирање

Дозата мора да се индивидуализира. Дозите и времетраењето на третманот и/или интервалите за третман зависат од терапевтските индикации, шемата на комбинираната терапија, општата здравствена состојба и функционалноста на органите кај пациентот, како и резултатите од лабораторискиот мониторинг (особено, мониторинг на крвните клетки).

Режимот на дозирање употребуван за повеќе индикации е од 100 – 300mg дневно како единечна доза или во поделени дози.

Со овој третман треба да се продолжи се додека не се забележи јасна ремисија или подобрување. Третманот треба да биде прекинат во случај кога степенот на леукопенија е неприфатлив.

Во комбинација со други цитостатици кои имаа слична токсичност, редукција на дозата или зголемување на интервалот на дозирање може да е неопходен.

За активирање на циклофосфамид неопходен е хепатален метаболизам. Затоа се препорачува орална и интравенска администрација.

Употребата на супстанции кои стимулираат хематопоеза (колони-стимулирачки фактори и супстанции кои стимулираат еритропоеза) може да го намалат ризикот од миелосупресивни компликации и/или да ја олесни администрацијата на потребните дози.



Со цел да се намали ризикот од токсичност на уринарниот тракт, за време или веднаш по администрацијата, соодветни количества на течности треба да се внесат орално или преку инфузија, за да се предизвика диуреза.

Пациенти со нарушување на хепаталната функција

Сериозно нарушување на хепаталната функција може да биде асоцирано со намалена активација на циклофосфамид. Ова може да ја промени ефективната на третманот со циклофосфамид, и треба да се земе во предвид при одредување на соодветната доза и при интерпретирањето на одговорот кон одбраната доза.

Пациенти со нарушена бубрежна функција

Кај пациенти со нарушена бубрежна функција, особено кај пациенти со сериозно нарушување на бубрежната функција, намалената ренална екскреција може да резултира со зголемено ниво на циклофосфамид и неговите метаболити во плазма. Ова може да доведе до зголемена токсичност и треба да се земе во предвид при одредување на дозата кај таквите пациенти.

Циклофосфамид и неговите метаболити се дијализабилни, иако може да постојат разлики во клиренсот, во зависност од системот за дијализа што се користи. Кај пациенти кај кои е потребна дијализа, времето помеѓу администрацијата на Endoxan® и дијализата треба да биде конзистентно (види дел 4.4).

Геријатриска популација

Кај постари пациенти, Endoxan® треба да се користи со особена претпазливост, поради честото постоење на намалена хепатална, бубрежна или срцева функција, и други пропратни заболувања или терапија со лекови кај оваа популација. Поради тоа, може да биде неопходно често следење за присуство на токсичност, како и прилагодување на дозата кај овие пациенти.

Педијатриска популација

Не се пријавени несакани реакции и нема конкретни информации кај педијатриската популација која примала циклофосфамид.

Метод на администрација

Ендоксан таблетата треба да бидат проголтана со соодветно количество на вода. Не треба да се цвака. Таблетите се обложени и истите не треба да се кршат пред да бидат проголтани.

4.3 Контраиндикации

Endoxan® е контраиндициран кај пациенти со:

- Позната хиперсензитивност кон циклофосфамид, неговите метаболити;
- Акутни инфекции
- Сериозно нарушување на функцијата на коскената срцевина
- Воспаление на мочниот меур (цистит)
- Акутна токсичност предизвикана од цитотоксичната хемотерапија или радиотерапија
- Опструкција на уринарниот проток.



Циклофосфамид не треба да се користи за третман на немалигни заболувања, освен за животозагрозувачки случаи со имуносупресија.

Циклофосфамид е контраиндициран за време на бременост. Види дел 4.4 и 4.6.

ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Анафилактични реакции, вкрстена сензитивност со други алкилирачки агенси

Пријавени се анафилактични реакции, вклучително и тие со фатален исход, асоцирани со употреба на циклофосфамид.

Пријавена е можна вкрстена сензитивност со други алкилирачки агенси.

Миелосупресија, имуносупресија, инфекции

Третманот со Endoxan® може да предизвика миелосупресија и значителна супресија на имуниот одговор.

Циклофосфамид-индуцираната миелосупресија може да предизвика леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија (асоцирана со поголем ризик од крварење) и анемија.

Тешката имуносупресија има доведено до сериозни, понекогаш фатални инфекции. Исто така, пријавени се сепса и септичен шок. Инфекциите, пријавени при терапија со циклофосфамид, вклучуваат пневмонии, како и други бактериски, фунгални, вирусни, паразитски инфекции и инфекции со протозои.

Латентните инфекции може да бидат реактивирани. Пријавена е реактивација за различни бактериски, фунгални, вирусни, паразитски инфекции и инфекции со протозои.

Инфекциите мора да бидат соодветно третирани.

Во одредени случаи на неутропенија може да биде индицирана антимикуробна профилакса, по одлука на лекарот.

Во случај на неутропенична треска мора да се дадат антибиотици и/или антифунгални агенси.

Циклофосфамидот треба да се употребува со претпазливост кај пациенти со тешка миелосупресија и кај пациенти со тешка имуносупресија.

Во принцип, бројот на крвните клетки и тромбоцитите во периферната крв може да се намали побрзо, и времето потребно за нормализација може да се зголеми со зголемување на дозата на циклофосфамид.

Освен ако е неопходно, циклофосфамид не треба да се администрира кај пациенти со пониски вредности на леукоцити од 2500 клетки/микролитар (клетки/mm³) или вредности на тромбоцити под 50.000 клетки/микролитар (клетки/mm³).

Кај пациенти кај кои постојат или кај кои ќе се јават сериозни инфекции, третманот со циклофосфамид може да не е индициран, треба да се прекине, или да се намали дозата.



Во принцип, со зголемување на дозата на циклофосфамид, може да се зголеми бројот на периферните крвни клетки и тромбоцити, како и подобрување на времето потребно за нивно обновување.

Најниската граница на бројот на леукоцити и тромбоцити во крвта обично се постигнува во првата или втората недела од третманот. Коскената срцевина го обновува создавањето на стем клетки релативно брзо и нивоата на периферни крвни клетки треба се нормализираат по околу 20 дена.

Тешка миелосупресија мора да биде очекувана, особено кај пациенти претходно третирани со и/или истовремена хемотерапија и/или радиотерапија.

Потребен е внимателен хематолошки мониторинг кај сите пациенти за време на третманот.

Уринарен тракт и ренална токсичност

Пријавени се хеморагичен цистит, пиелонефритис, воспаление на уретер и хематурија при терапија со циклофосфамид. Може да се развијат улцерација/некроза, фиброза/контрактура на мочниот меур, и секундарни малигнитети.

Уротоксичноста може да налага прекин на третманот.

Како последица од фиброза, крварење, или секундарен малигнитет, може да биде неопходна цистектомија.

Пријавени се случаи на уротоксичност со фатален исход.

Уротоксичност може да се јави при краткорочен и при долгорочен третман со Endoxan®.

Пријавен е хеморагичен цистит по единечни дози на циклофосфамид.

Претходна или конкомитантна радијација или третман со бусулфан, може да го зголеми ризикот од хеморагичен цистит индуциран од циклофосфамид.

Вообичаено, иницијално циститот е абактериски. Може да следи секундарна бактериска колонизација.

Пред започнување со третманот неопходно е да се исклучат или да се третираат опструкции на уринарниот тракт (види дел 4.3).

Уринарниот седимент треба редовно да биде проверуван за присуство на еритроцити и други знаци на уро/нефротоксичност.

Соодветен третман со месна и/или засилена хидратација за форсирана диуреза може значително да ја редуцира фреквенцијата и сериозноста од токсичност на мочниот меур. Значајно е редовно празнење на мочниот меур,

Хематуријата вообичаено се повлекува неколку дена по прекин на терапијата со циклофосфамид, но може да перзистира.

Доколку се јави тежок хеморагичен цистит, третманот треба да се прекине.

Циклофосфамид исто така е асоциран со нефротоксичност, вклучувајќи тубуларна некроза.

Пријавена е хипонатремија, асоцирана со зголемена вкупна вода во телото, акутна водна интоксикација, и синдром сличен на SIADH (синдром на несоодветна секреција на антидиуретичен хормон), поврзано со администрацијата на циклофосфамид. Пријавени се фатални исходи.



Кардиотоксичност: Употреба кај пациенти со срцево заболување

Со терапијата со циклофосфамид асоцирани се миокардитис и миоперикардитис, кои може да бидат придружени со перикардијална ефузија и срцева тампонада, и имаат доведено до тежок, понекогаш и фатален конгестивен срцев застој.

Хистопатолошкиот преглед примарно има покажано хеморагичен миокардитис. Секундарно на хеморагичниот миокардитис и миокардијалната некроза појавена е ефузија на крв во перикардот.

Акутна кардиотоксичност е пријавена по единечна доза циклофосфамид пониска од 2 mg/kg.

По терапевски режими што вклучуваат циклофосфамид, пријавени се суправентрикуларни аритмии (вклучувајќи атријална фибрилација и треперење), како и вентрикуларни аритмии (вклучувајќи сериозна QT пролонгација асоцирана со вентрикуларни тахиаритмии), кај пациенти со или без други знаци на кардиотоксичност.

Ризикот од кардиотоксичност од циклофосфамид може да биде зголемен, на пример по високи дози циклофосфамид кај постари пациенти, и кај пациенти кои претходно биле на радиотерапија на регионот на срцето и/или претходен или конкомитантен третман со други кардиотоксични агенси (види дел 4.5).

Пациентите со ризик фактори за кардиотоксичност, и пациентите со претходно постоечко срцево заболување треба да се третираат со особено внимание.

Пулмонална токсичност:

Пријавени се пневмонит и пулмонална фиброза за време и по третман со циклофосфамид. Исто така, пријавени се пулмонално вено-оклузивно заболување и други форми на пулмонална токсичност.

Пријавена е пулмонална токсичност што може да доведе до респираторна депресија.

Иако инциденцата на пулмонална токсичност индуцирана од циклофосфамид е ниска, сепак прогнозата за афектираните пациенти е лоша.

Задоцнет пневмонит (повеќе од 6 месеци по започнување со третманот со циклофосфамид) се чини дека е асоциран со особено висок степен на морталитет. Пневмонит може да се појави дури и неколку години по почеток на третманот со циклофосфамид.

Пријавена е акутна пулмонална токсичност по единечна доза циклофосфамид.

Секундарни малигнитети:

Како и кај сите цитотоксични терапии, третманот со циклофосфамид носи ризик од развој на секундарни тумори и нивни прекурсори како задоцнета последица.

Постои зголемен ризик од појава на карцином на уринарниот тракт и миелодиспластични промени кои во некои случаи прогредираат во акутна леукемија. Други малигни состојби кои се пријавени по употреба на циклофосфамид, или терапевски режими со циклофосфамид, вклучуваат лимфоми, канцер на тироидната жлезда, и саркоми.

Во некои случаи, секундарниот малигнитет развиен неколку години по третманот со циклофосфамид е прекинат. Исто така, пријавен е малигнитет по повторното изложување.

Вено-оклузивно хепатално заболување

Кај пациенти кои примаат циклофосфамид пријавено е вено-оклузивно хепатално заболување (VOLD).



Постојат докази дека циторедуктивна терапија, која се состои од циклофосфамид во комбинација со целосна телесна радијација, бусульфат или други агенси, која се користи пред трансплантација на косената срцевина, претставува главен ризик фактор за VOLD (види дел 4.5). По циторедуктивна терапија, вообичаено клиничкиот синдром се развива по 1 до 2 недели по трансплантацијата и се карактеризира со ненадејно зголемување на телесната тежина, болна хепатомегалија, асцит и хипербилирубинемија/жолтица.

Меѓутоа, исто така е пријавено VOLD кое постепено се развива кај пациенти кои се на долгорочна имуносупресивна терапија со ниски дози циклофосфамид.

Како компликација на VOLD може да се развие хепаторенален синдром и прекин на функцијата на повеќе органи. Пријавени се случаи на VOLD, асоцирано со циклофосфамид со фатален исход.

Фактори асоцирани со зголемен ризик од развој на VOLD во асоцијација со високо-дозажна циторедуктивна терапија вклучуваат:

- Претходно постоечко хепатално нарушување;
- Претходна радиотерапија на абдоменот и
- Лош перформанс статус.

Генотоксичност

- Циклофосфамид е генотоксичен и мутаген агенс за соматските клетки, како и за машките и женски полови клетки. Поради тоа, жените не треба да забременуваат и мажите не смеат да зачнуваат деца за време на третманот со циклофосфамид.
- По прекин на терапија со циклофосфамид, и мажите и жените треба да почекаат период од 6 до 12 месеци пред да почнат да планираат зачнување на деца.
- Податоци од студии со животни покажуваат дека експозицијата на ооцити за време на фоликуларен развој може да резултира со намалена стапка на имплантации и остварени бремености, како и зголемен ризик од малформации. Овој ефект треба да се земе во предвид доколку е планирана бременост или вештачко оплодување по прекин на третманот со циклофосфамид.
- Точното траење на фоликуларниот развој кај луѓето не е познато, но може да биде подолго од 12 месеци.
- Сексуално активните жени и мажи треба да употребуваат ефективен метод на контрацепција во овој период.
- Во однос на плодноста види дел 4.6.

Нарушено заздравување на рани

Циклофосфамид може да влијае на заздравувањето на рани.

МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Алопеција

Пријавена е алопеција, и може да се зголеми со зголемување на дозите.

Алопецијата може да прогредира во келавост.

Може да се очекува повторен раст на косата по прекин на третманот со лекот или дури за време на континуиран третман, но може има разлики во бојата или текстурата.



Наузеа и повраќање

Администрацијата на циклофосфамид може да предизвика наузеа и повраќање.

Треба да се земат во предвид моменталните водичи за употреба на антиеметични агенси за превенција и спречување на наузеа и повраќање.

Конзумацијата на алкохол може да придонесе за циклофосфамид-индуцираните наузеа и повраќање.

Стоматитис

Администрацијата на циклофосфамид може да предизвика стоматитис (орален мукозитис).

Треба да се земат предвид моменталните водичи за мерки за превенција и спречување на стоматитис.

Паравенозно инјектирање

Цитотоксичниот ефект на циклофосфамид се јавува само по негова активација, што се случува главно во хепарот. Поради тоа, ризикот од повреда на ткивото од случајно паравенозно инјектирање е низок.

При случајно паравенозно инјектирање на циклофосфамид, инфузијата треба веднаш да биде прекината и екстраваскуларниот раствор на циклофосфамид треба да се аспирира канилата. Може да биде потребно воведување на други соодветни мерки.

Употреба кај пациенти ренално оштетување

Кај пациенти со ренално оштетување, особено кај пациенти со тешко ренално оштетување, намалена ренална екскреција може да резултира со зголемување на плазматските концентрации на циклофосфамид и неговите метаболити. Кај овие пациенти ова може да резултира со зголемена токсичност и треба да се земе во предвид при определување на дозирањето. Види дел 4.2.

Употреба кај пациенти со хепални оштетувања

Тешко хепална нарушување може да биде поврзано со намалената активација на циклофосфамид. Ова може да ја промени ефикасноста на третманот со циклофосфамид, и треба да се земе во предвид при изборот на соодветната доза и терапевтскиот одговор од истата.

Употреба кај пациенти со адреналектомија

Кај пациентите со адренална инсуфициенција кога се изложени на стрес од токсичност на циклофосфамид или други цитотоксични агенси, може да биде неопходно зголемување на дозата на супституциони кортикоиди.

4.5 Интеракции со други медицински производи и други форми на интеракции

За планирана ко-администрација или последователната администрација на други супстанции или третмани што може да ја зголемат веројатноста или сериозноста на токсичните ефекти (преку фармакокинетски или фармакодинамски интеракции) е неопходна внимателна индивидуална проценка на очекуваниот бенефит во однос на ризиците.



Пациентите кои примаат такви комбинации мора да се следат за знаци на токсичност, за да може навремено да се интервенира. Пациентите третирани со циклофосфамид и агенси што ја намалуваат неговата активација треба да се следат за потенцијална редукција на терапевтската ефективност и потребата за прилагодување на дозата. Генерално, пациентите треба да се следат за зголемена/намалена терапевтска ефективност и/или зголемување на фреквенцијата и сериозноста на несаканите ефекти на супстанцијата со која циклофосфамидот стапува во реакција. Може да биде потребно прилагодување на дозата.

Интеракции со негативен ефект врз фармакокинетските особини на циклофосфамид и неговите метаболити

Редуцираната активација на циклофосфамид може да ја намали ефективноста на третманот со циклофосфамид. Супстанции што ја редуцираат активацијата на циклофосфамид, и оттаму ја намалуваат ефективноста на третманот со циклофосфамид вклучуваат:

- Апрепитант
- Бупропион
- Бусульфат: Дополнително на редуцираната активација на циклофосфамид, покажано е дека клиренсот на циклофосфамид е редуциран и полу-животот е пролонгиран кај пациенти кои примаат високи дози циклофосфамид помалку од 24 часа по висока доза на бусульфат
- Ципрофлоксацин: Дополнително на редуцираната активација на циклофосфамид (користен како кондициона терапија пред трансплантација на коскена срцевина), пријавен е релапс на постоечкото заболување во случај кога ципрофлоксацин се користи пред третманот со циклофосфамид.
- Хлорамфеникол
- Флуконазол
- Итраконазол
- Прасугрел
- Сулфонамид
- Тиотепа: Пријавена е значителна инхибиција на биоактивацијата на циклофосфамид при хемотераписки режим со високи дози, во случај кога тиотепа бил администриран еден час пред циклофосфамид.

Зголемени концентрации на цитотоксичните метаболити, резултирајќи со зголемување на фреквенцијата и сериозноста на несаканите ефекти може да се јават при употреба на следните агенси:

- Алопуринол
- Хлорал хидрат
- Циметидин
- Дисулфирам
- Глицералдехид
- Индуктори на хепаталните и екстрахепаталните микрозомални ензими (пр. цитохром P450 ензимите) може да ја зголемат концентрацијата на цитотоксичните



метаболити: Мора да се земе предвид можноста за хепатална или екстрахепатална индукција на микрозомалните ензими, во случај на претходен или конкомитантен третман со супстанции за кои е познато дека индуцираат зголемена активност на тие ензими, како што се рифампин, фенобарбитон, карбамазепин, фенитоин, кантарион и кортикостероиди.

- Протеаза инхибитори: Истовремената употреба на протеаза инхибитори може да ја зголеми концентрацијата на цитотоксични метаболити. Покажано е дека употребата на режими базирани на протеаза инхибитор е асоцирана со повисока инциденца на инфекции и неутропенија кај пациенти кои примаат циклофосфамид, доксорубицин и етопозид (CDE), во споредба со NNRTI-базиран режим.

- **Ондансетрон**

Пријавена е фармакокинетска интеракција помеѓу ондансетрон и високо-дозажен циклофосфамид, што резултира со намалено AUC на циклофосфамид.

Фармакодинамски интеракции и интеракции со непознат механизам кои негативно влијаат на употребата на циклофосфамид

Комбинирана или последователна употреба на циклофосфамид и други агенси со слична токсичност може да предизвикаат комбинирани (зголемени) токсични ефекти.

- Може да се јави зголемена хематотоксичност и/или имуносупресија доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - АКЕ инхибитори: АКЕ инхибиторите може да предизвикаат леукопенија.
 - Натализумаб
 - Паклитаксел: пријавена е зголемена хематотоксичност кога циклофосфамидот е администриран по инфузија со паклитаксел.
 - Тијазидни диуретици
 - Зидовудин
 - Колзапин.
- Може да дојде до зголемена кардиотоксичност доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - Антрациклини
 - Цитарабин
 - Пентостатин
 - Радиотерапија на срцевиот регион
 - Трастузумаб.
- Може да дојде до зголемена пулмонална токсичност доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - Амiodарон
 - G-CSF, GM-CSF (гранулоцитен колоно-стимулирачки фактор, гранулоцитно-макрофаген колоно-стимулирачки фактор): Според одредени извештаи постои зголемен ризик од пулмонална токсичност кај пациенти третирани со цитотоксична хемотерапија со циклофосфамид и G-CSF или GM-CSF.



- Може да дојде до зголемена нефротоксичност доколку циклофосфамид се комбинира со следниве агенси:
 - Амфотерицин Б
 - Индометацин: Пријавена е акутна водна интоксикација при конкомитантна употреба на индометацин.
- Зголемување на токсичноста на други агенси:
 - Азатиоприн: Зголемен ризик од хепатотоксичност (хепатална некроза)
 - Бусулфан: Пријавена е зголемена инциденца на вено-оклузивно хепатално заболување и мукозитис.
 - Протеаза инхибитори: Зголемена инциденца на мукозитис.

Други интеракции:

- Алкохол

Забележана е редуцирана антитуморска активност кај животни со тумор, при истовремена употреба на ниски дози орален циклофосфамид и етанол (алкохол).

Кај некои пациенти, алкохолот може да ги потенцира наузеата и повраќањето индуцирани од циклофосфамид.

- Етанерцепт

Кај пациенти со Вегенерова грануломатоза, додавањето на етанерцепт на стандардниот третман со циклофосфамид бил асоциран со повисока инциденца на не-кожни цврсти малигнитети.

- Метронидазол

Пријавена е акутна енцефалопатија кај пациент кој примал циклофосфамид и метронидазол. Причината за тоа не е јасна.

Во студија со животни, покажано е дека комбинацијата на циклофосфамид со метронидазол е асоцирана со зголемена токсичност на циклофосфамид.

- Тамоксифен

Истовремената употреба на тамоксифен за време на хемотерапија може да го зголеми ризикот од тромбоемболични компликации.

Интеракции кои влијаат врз фармакокинетиката и/или дејството на други лекови

- Бупропион

Метаболизмот на циклофосфамид преку CYP2B6 може да го инхибира метаболизмот на бупропион.

- Кумарини

Пријавено е зголемување (зголемен ризик од крварење) и намалување (намалена антикоагулација) на ефектот на варфарин кај пациенти кои примаат варфарин и циклофосфамид.

- Циклоспорин

Забележани се пониски концентрации на циклоспорин во серум кај пациенти кои примаат комбинација на циклофосфамид и циклоспорин, во споредба со пациенти кои примаат само



циклоспорин. Оваа интеракција може да резултира со заболувањето графт-наспроти-домаќин (graft versus host disease).

- Деполаризирачки мускулни релаксанти

Третманот со циклофосфамид предизвикува забележителна и перзистентна инхибиција на холинестеразата. Доколку истовремено се аплицираат деполаризирачки мускулни релаксанти (пр. succinylcholine) може да дојде до пролонгирана апнеа. Треба да се предупреди анестезиологот доколку пациентот бил третиран со циклофосфамид 10 дена пред да прими општа анестезија.

- Дигоксин, бета-ацетилдигоксин

Се покажало дека цитотоксичниот третман ја нарушува апсорпцијата на дигоксин и бета-ацетилдигоксин таблетите во интестинумот, резултирајќи со намалена терапевтска ефективност на дигоксин и бета-ацетилдигоксин.

- Вакцини

Поради имуносупресивниот ефект на циклофосфамид може да се очекува пациентот да покаже намален одговор кон одредени вакцини: инјектирањето на живи вакцини може да доведе до инфекција индуцирана од вакцината.

- Верапамил

Се покажало дека цитотоксичниот третман ја нарушува интестиналната апсорпција на орално администриран верапамил, што може да ја наруши терапевтската ефективност на верапамил.

4.6 Бременост и лактација

Бременост

Циклофосфамид е контраиндициран во текот на бременоста (види дел 4.3).

Циклофосфамид ја преминува плацентарната бариера. Третманот со циклофосфамид има генотоксичен ефект и може да предизвика оштетување на фетусот кога се дава кај бремени жени. И мажите и жените треба да се почекаат најмалку 6 до 12 месеци по прекилот на терапијата со циклофосфамид, пред се обидуваат да зачнуваат потомство.

- Малформации се забележани кај децата родени од мајки третирани со циклофосфамид во текот на првиот триместар од бременоста. Меѓутоа, исто така има и извештаи за деца без малформации кои се родени од жени изложени за време на првиот триместар.
 - Изложеност на циклофосфамид во матката може да предизвика спонтан абортус, застој во растот на фетусот, како и фетотоксични ефекти што се манифестираат кај новороденото, вклучително и леукопенија, анемија, панцитопенија, тешка хипоплазија на коскената срцевина и гастроентеритис.
 - Податоци од студии на животни сугерираат дека експозицијата на родител за време на фоликуларниот развој може да резултира со намалена стапка на имплантации и остварени бремености, како и зголемен ризик од малформации.
- Види Дел 4.4, Генотоксичност.



- Ако циклофосфамид се користи во текот на бременоста или ако пациентката забремени, во текот на третманот или по третманот (види дел 4.4, Генотоксичност), пациентката треба да биде известена за потенцијалната опасност за фетусот.

Доење

Циклофосфамид се пренесува во мајчиното млеко. Неутропенија, тромбоцитопенија, низок хемоглобин и дијареа биле пријавени кај децата градите хранат од жените третирани со циклофосфамид. Жените не смеете да го доите за време на третманот со циклофосфамид.

Плодност

- Циклофосфамид интерферира со оогенезата и сперматогенезата. Може да предизвика стерилност кај двата пола.
- Дали ќе се развие стерилност зависи од дозата на циклофосфамид, времетраењето на терапијата, и гонадалната функција за време на третманот.
- Циклофосфамид-индуцираната стерилност може да биде иреверзибилна кај некои пациенти.
- Сексуално активните жени и мажи треба да употребуваат ефективен метод на контрацепција во овој период (види дел 4.6.).

Жени

- Кај значителен дел од жените третирани со циклофосфамид се развива аменореа, минлива или трајна, асоцирана со намалена секреција на естроген и зголемена секреција на гонадотропин.
- Аменореата може да биде трајна, особено кај постари жени.
- Исто така, пријавена е олигоменореа, асоцирана со третман со циклофосфамид.
- Кај девојчиња третирани со циклофосфамид за време на претпубертетот секундарните полови карактеристики најчесто се развиваат нормално, и имаат редовни менструални циклуси.
- Девојчиња третирани со циклофосфамид за време на претпубертет, последователно останале бремени.
- Кај девојчиња третирани со циклофосфамид, со зачувана функција на овариумите по завршување со третманот, постои зголемен ризик од предвремена менопауза (прекин на менструалните циклуси пред 40-годишна возраст).

Мажи

- Мажите третирани со циклофосфамид се советуваат да побараат консултација за зачувување на сперма пред започнување со терапијата.
- Кај мажите третирани со циклофосфамид може да се развие олигоспермија или азооспермија, кои обично се асоцирани со зголемена секреција на гонадотропин, но нормална секреција на тестостерон.
- Кај овие пациенти генерално не се нарушени сексуалната моќност и либидото.
- Кај момчињата третирани со циклофосфамид за време на претпубертетот секундарните полови карактеристики може да се развијат нормално, но може да имаат олигоспермија или азоосмермија.
- Може да се јави одреден степен на тестикуларна атрофија.



- Кај некои пациенти, циклофосфамид-индуцираната азооспермија е реверзибилна, иако реверзибилноста може да не се случи неколку години по прекин на третманот.

4.7 Ефекти врз способноста за возење и управување со машини

Пациенти подложени на третман со циклофосфамид може да почувствуваат несакани ефекти (вклучувајќи, на пример, вртоглавица, замаглен вид, оштетен вид), која може да влијае на способноста за возење и ракување со машини. Одлуката за возење или ракување со машини треба да се направи на индивидуална основа.

4.8 Несакани ефекти

Следниве несакани реакции се базирани на постмаркетиншки податоци. Тие се наведени во табелата, во согласност со MedDRA класификацијата на органски системи и според честотата на појавување.

Честотата на несаканите ефекти се базира на следните категории:

Многу чести: ($\geq 1/10$)	Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Невообичаени: ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$)	Ретки: ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$)
Многу ретки: ($< 1/10000$)	
Непозната честота: Непозната честота на појавување (честотата не може да биде пресметана врз основа на достапните податоци)	

Несакани реакции на лекот		
Класи на органски системи	Несакан ефект	Честота
Инфекции и инфестации	Инфекции ¹ Пневмонии ² Сепса ¹ Септичен шок	Чести Невообичаени Невообичаени Многу ретки
Бенигни, малигни и неодредени неоплазми (вклучително цисти и полипи)	Акутна леукемија ³ Миелодиспластичен синдром Секундарни тумори Канцер на мочен меур Синдром на лиза на тумор	Ретки Ретки Ретки Ретки Непозната честота
Пореметување на крвта и лимфниот систем	Миелосупресија ⁴ Хемолитичен уремичен синдром Дисеминирана интраваскуларна	Многу чести Многу чести



	коагулација (ДИК) Лимфопенија	Многу ретки Непозната честота
Нарушувања на имуниот систем	Имуносупресија Анафилактична/анафилактоидна реакција ² Хиперсензитивна реакција	Многу чести Многу ретки Невообичаени
Ендокрини нарушувања	Синдром на неадекватна секреција на АДХ (SIADH)	Ретки
Метаболни и нутритивни нарушувања	Анорексија Дехидратација Хипонатремија Ретенција на течности Промени во нивото на глукоза во крв (зголемување или намалување)	Невообичаени Ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота
Психијатриски заболувања	Конфузност	Многу ретки
Пореметувања на нервен систем	Вртоглавици Конвулзии Невротоксичност ⁵ Енцефалопатија	Ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота
Пореметувања на окото	Конјуктивитис Едем на око Нарушување на видот Зголемена лакримација	Многу ретки Многу ретки Ретко Непозната честота
Нарушувања на уво и лавиринтот на внатрешното уво	Глувост Тинитус(свонење во ушите)	Непозната честота Непозната честота
Срцеви пореметувања	Вентрикуларна фибрилација Вентрикуларна тахикардија Кардиогенетски шок Перикардијална ефузија/срцева тампонада Миокарден инфаркт Срцева слабост Кардиомиопатија Миокардитис Перикардитис Пролонгиран QT-интервал на електрокардиограм Срцеви аритмии ⁶	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Васкуларни пореметувања	Чувство на топлина Белодробен емболизам Венска тромбоза Васкулитис Периферна исхемија	Многу ретко Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Респираторни, торакални и медиастинални нарушувања	Белодробно вено-оклузивно заболување Акутен респираторен дистрес синдром Интерстицијална белодробна болест ⁷ Пулмонална хипертензија Белодробен едем Бронхоспазам Диспнеа Хипоксија Кашлица Назална конгестија Ринореа Орофарингеална болка	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Гастроинтестинални нарушувања	Хеморагичен ентероколитис Акутен панкреатит Мукозна улцерација Стоматитис Дијареа Повраќање Констипација Наузеа Гастроинтестинална хеморагија Колитис Ентеритис Апендицитис Абдоминална болка Инфламација на паротидна жлезда	Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатално пореметување Вено-оклузивно белодробно заболување Хепатитис Холестаза Хепатотоксичност ⁸	Чести Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Кожни и субкутани пореметувања	Алопеција Осип Дерматитис Дисколорација на дланките, ноктите и стапалата Токсична епидермална некролиза Стивен-Џонсон-ов синдром Еритема мултиформе Синдром на палмарно-плантарна дисестезија Повратен дерматитис од радијација Еритема во област изложена на радијација Пруритис (вклучувајќи инфламаторно чешање) Зацрвенување на кожата Уртикарија Плускавци Оток на лице Хиперхидроза	Многу чести Ретки Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Мускулно-скелетни пореметувања и пореметувања на сврзно ткиво	Рабдомиолиза Склеродерма Мускулни грчеви Мијалгија Артралгија	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Ренални и уринарни нарушувања	Цистит Микрохематурија Хеморагичен цистит Макрохематурија Субуротелијално крварење Едем на сидот од мочниот меур Интерстицијална инфламација со фиброза и склероза на мочниот меур Губиток на реналната функција Зголемено ниво на креатинин во крв Тубуларна некроза Пореметување на реналните тубули Токсична нефропатија Хеморагичен уретритис Улцеративен цистит Контрактура на мочен меур Нефроген дијабетис инсипидус	Многу чести Многу чести Чести Чести Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота



	Атипични епителни клетки на мочен меур Зголемено ниво на уреа во крв	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Состојби за време на бременост, леунство, и перинатални состојби	Предвремено породување	Непозната честота
Пореметувања на репродуктивниот систем и на дојките	Пореметување на сперматогенезата Пореметување на овулацијата Аменореа ⁹ Азооспермија ⁹ Олигоспермија ⁹ Неплодност Губиток на функцијата на овариумите Непријатности при овулација Олигоменореа Тестикуларна атрофија Намалени нивоа на естроген во крв Зголемени нивоа на гонадотропин во крв	Чести Невообичаени Ретки Ретки Ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Конгенитални, фамилијарни и генетски пореметувања	Интраутеринска смрт на фетусот Деформитети на фетус Ретардација на раст на фетус Токсичност на фетус (вклучувајќи миелосупресија/гастроентеритис)	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Општи пореметувања и состојби на местото на администрација	Треска Астенија Мукозна инфламација Град на болка Главоболка Реакции на местото на инфузија/инјекција (тромбоза, некроза, инфламација, болка, оток, зацрвенување на кожата) ¹⁰ Откажување на повеќе органи Едем Заболување слично на грип Општа физичка нестабилност	Многу чести Чести Чести Ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Испитувања	Зголемено ниво на лактат дехидрогеназа во крв Зголемено ниво на С-реактивен протеин	Непозната честота Непозната честота

¹вклучувајќи реактивација на други латентни бактериски, фунгални, вирусни, протозоални и паразитски инфекции; вклучително вирусен хепатит, туберкулоза, ЈС вирус со прогресивна мултифокална леукоенцефалопатија (вклучувајќи и случаи со фатални исходи), *Pneumocystis jiroveci*, Herpes zoster, *Strongyloides*, сепса и септичен шок (вклучително случаи со фатални исходи).

² вклучувајќи фатални исходи

³ вклучувајќи акутна миелоидна леукемија и акутна промиелоцитна леукемија

⁴ се манифестира како ослабување на коскена срцевина, панцитопенија, неутропениа, агранулоцитоза, гранулоцитопенија, тромбоцитопенија (комплицирана од крварење), леукопенија, анемија

⁵ се манифестира како синдром на реверзибилна постериорна леукоенцефалопатија, миелопатија, периферна невропатија, полиневропатија, невралгија, дизестезија, хипоестезија, парестезија, тремор, дигестија, хипогестија, паросмија.

⁶ се манифестира како атријална фибрилација, суправентрикуларна аритмија, вентрикуларна аритмија, брадикардија, тахикардија, палпитации

⁷ се манифестира со белодробна фиброза, облитеративен бронхиолитис, организирана пневмонија (ХОББ), алергиски алвеолитис, пневмонитис

⁸ хепатална инсуфициенција, хепатална енцефалопатија, асцит, хепатомегалија, жолтица, зголемен билирубин во крв, хепатални ензими (ASAT, ALAT, Алп, гама-ГТ)

⁹ перзистентна

¹⁰ се манифестира со тромбоза, некроза, флебитис, воспаление, болка, оток, црвенило.

Пријавување на несакани ефекти

Пријавувањето на сомнеж за појава на несакан ефект после пуштање на лекот во промет е важно. Тоа обезбедува континуиран мониторинг на ризик/корист балансот за медицинскиот



производ. Секое сомневање за појава на несакан ефект кој е наведен во овој извештај или не, можете да го пријавите во Националниот центар за фармаковигиланца.

4.9 Предозирање

Сериозни последици од предозирање со циклофосфамид се манифестации на дозно-зависни токсичности како миелосупресија, уротоксичност, кардиотоксичност (вклучувајќи срцев застој), вено-оклузивно црнодробно заболување, и стоматитис (види дел 4.4).

Пациентите кај кои има предозирање треба да бидат следени за развој на токсичности, особено хематотоксичност.

Не постои специфичен антидот за циклофосфамид.

Циклофосфамид и неговите метаболити се дијализабилни. Поради тоа, брзо спроведена хемодијализа е индицирана при суицидално или ненамерно предозирање.

При предозирање треба да се прекине администрацијата на Endoxan® и да се преземат дополнителни мерки, вклучувајќи соодветен, најнов третман за инфекции кои истовремено се присутни, миелосупресија или други токсичности.

Профилакса на цистит со месна може да се користи со цел превенција или лимитирање на уротоксичните ефекти од предозирањето со циклофосфамид.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Алкилирачки агенси, аналози на азотен иприт,

АТС код: L01AA01

Докажано е дека циклофосфамид има цитостатски ефект на различни видови на тумори. Активните метаболити на циклофосфамид се алкални агенси кои ги трансферираат алкилните групи на ДНК во текот на процесот на клеточната делба, со што се спречува нормалната синтеза на ДНК.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Циклофосфамид добро се апсорбира по орална доза со полуживот од 4-8 часа за орална и парентерална администрација.

Тоа е неактивен пролек со алкализирачки метаболити произведени преку хепаталниот метаболизам, достигнувајќи пик нивоа 4-6 часа по i.v. инјекција. Ензимите на црниот дроб може да бидат индуцирани. Родителското соединение тешко се врзува за плазма протеините, но активните метаболити се значително врзани за протеините. Лекот широко се дистрибуира и ја преминува крвно-мозочната бариера, плацентарната бариера и се наоѓа во асцитот. Метаболитите се екскретираат преку бубрези.



5.3 Претклинички податоци за безбедноста

Нема претклинички податоци од значење за пропишувањето на лекот, кои се дополнителни на информациите кои веќе се наведени во останатите делови на Збирниот извештај за особините на лекот.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Таблети: Пченкарен скроб, лактоза монохидрат, калциум хидроген фосфат дихидрат, талк, магнезиум стеарат, желатин, глицерол (85%).

Обложување: Сахароза, титаниум диоксид, калциум карбонат, талк, макрогол 35000, безводна колоидна силика, повидон, натриум карбоксилметилцелулоза, полисорбат 20, монтан гликол восок.

6.2 Инкомпатибилии:

Не е применливо.

6.3 Рок на употреба

3 години.

6.4 Начин на чување

Да се чуваат на температура под 25°C.

Да се чува во оригиналното пакување.

6.5 Природа и содржина на пакувањето

50 таблети во HDPE шише/кутија.

6.6 Посебни мерки за отстранување

Како и за секој цитотоксичен лек, потребна е претпазливост во текот на ракувањето и подготовката. Неупотребениот производ и материјал треба да се отстранат во согласност со локалните барања.

Облогата на таблетите спречува директен контакт на лицето што го администрира лекот со активната супстанција. Со цел да се превенира случајно изложување на активната супстанција, таблетата не смее да се крши или да се дели.

Со таблетите не треба да ракуваат бремени жени или жени кои дојат.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Фарма Трејд дооел
Ул. Антон Попов бр. 1/1-3
1000 Скопје



8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

9. ДАТУМ НА ПРВОТО ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

Endoxan® 50 mg обложена таблета: 29.03.2012

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Ноември, 2019

