

ЗБИРЕН ИЗВЕШТАЈ ЗА ОСОБИНИТЕ НА ЛЕКОТ

1. ИМЕ НА ЛЕК

Endoxan

2. КВАЛИТАТИВЕН И КВАНТИТАТИВЕН СОСТАВ

Endoxan 500 mg

1 вијала садржи: 534.5 mg cyclophosphamide 1 H₂O (еквивалентно на 500 mg безводен циклофосфамид)

Endoxan 1 g

1 вијала содржи: 1069 mg cyclophosphamide 1 H₂O (еквивалентно на 1000 mg безводен циклофосфамид)

3. ФАРМАЦЕВТСКА ФОРМА

Endoxan 500 mg/ 1 g вијали: бел прашок за раствор за инјектирање.

4. КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

4.1 Терапевтски индикации

Endoxan е хемотерапевтски лек индициран за употреба во комбинација со други антинеопластични лекови во хемотерапевтски третман на следниве типови на рак:

Endoxan прашок за раствор за инјектирање:

- Индукција на ремисија и консолидациона терапија на акутна лимфоцитна леукемија (АЛЛ)
- Индукција на ремисија на Хоџкин-ова болест
- Нон-Хоџкин лимфом (исто така и како монотерапија во зависност од хистолошкиот тип и стадиумот на болеста)
- Хронична лимфоцитна леукемија (ХЛЛ) по неуспех со стандарден третман (chlorambucil/prednisone)
- Индукција на ремисија на плазмацитом (исто така во комбинација со prednisone)
- Адјувантен третман на рак на дојка по ресекција на тумор или по мастектомија
- Палијативен третман на напреднат рак на дојка
- Напреднат оваријален карцином
- Ситно-клеточен бронхијален карцином
- Јуинг-ов (Ewing) сарком
- Невробластом
- Рабдомиосарком кај деца
- Остеосарком

Кондиционирање пред алогена трансплантација на коскена срцевина во случаи на:

- Тешка апластична анемија како монотерапија или во комбинација со антиромбоцитен глобулин
- Акутна миелоидна и акутна лимфобластна леукемија, во комбинација со целосна телесна ирадијација или бусулфан



- Хронична миелоидна леукемија во комбинација со целосна телесна ирадијација или бусулфан

Забелешки за кондиционирањето пред алогената трансплантација на коскена срцевина:

Индикацијата за употреба на Endoxan при трансплантација на коскената срцевина и при претходната кондициона терапија зависи од сложена констелација на фактори и за секој пациент одлуките мора да се носат индивидуално. Меѓу значајните фактори спаѓаат стадиумот на болеста, прогнозата (ризичната група), природата и успехот на претходните третмани на примарната болест, возраста на пациентот и општата состојба како и постоењето на соодветен дарител на коскена срцевина.

- Автоимуни болести со тешка прогресивна форма на лупусен нефрит и Вегенер-ова (Wegener's) грануломатоза.

Третманот на лупусен нефрит и Вегенер-ова грануломатоза Endoxan треба да се изведува само од страна на лекар со особено искуство за овие состојби и за употребата на Endoxan.

Посебна забелешка:

Доколку во текот на терапијата се јави цистит со микрохематурија или макроскопска хематурија употребата на лекот треба да се прекине сè додека состојбата не се нормализира

4.2 Дозирање и метод на администрација

Дозирање

Дозата мора да се индивидуализира. Следниве препораки за дозирање се применуваат за деца и возрасни:

Индукција на ремисија и консолидациона терапија при акутна лимфоцитна леукемија (ALL):

Cyclophosphamide се користи кај возрасни и кај деца во текот на сложени полихемотерапии, во зависност од ризик групата на која припаѓаат пациентите. Вообичаено дозирање за индукција на ремисија и консолидациона терапија при акутна лимфоцитна леукемија за возрасни е 650 mg/m^2 телесна површина (BSA) комбиниран интравенски cyclophosphamide, меѓу другото, со cytarabine и mercaptopurine (протокол на германската мултицентрична студија за третман на ALL кај возрасни, 1978-1983). За понатамошни детали и инструкции во однос на дозирањето погледнете соодветна литература.

Хронична лимфоцитна леукемија:

600 mg/m^2 BSA интравенски cyclophosphamide на ден 6 во комбинација со vincristine и prednisone или 400 mg/m^2 BSA интравенски cyclophosphamide на деновите 1 до 5, исто така во комбинација со vincristine и prednisone, да се повтори на секои 3 седмици.

Хоџкин-ова болест:

650 mg/m^2 BSA интравенски cyclophosphamide на деновите 1 и 8, исто така во комбинација со vincristine, procarbazine и prednisone („COPP протокол“)

Нон-Хоџкин лимфом:

Cyclophosphamide може да се употребува при третман на нон-Хоџкин лимфом (NHL), во зависност од хистолошкиот тип и стадиумот на болеста како монотерапија или во комбинација со други антинеопластични лекови. Следново се однесува на една стандардна терапија за NHL со низок или интермедиерен висок малигнитет:

NHL со низок малигнитет: $600-900 \text{ mg/m}^2$ BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 како монотерапија или во комбинација со кортикостероид, да се повтори на секои 3 до 4 седмици.



NHL со интермедиерен/висок малигнитет: 750 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со doxorubicin, vincristine и prednisone („CHOP протокол“), да се повтори на секои 3 до 4 седмици.

Плазмацитом

1000 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со prednisone, да се повтори на секои 3 седмици.

Таканаречениот „VBMCP протокол“ како што е наведено подолу е пример за полихемотерапија која се докажала како ефективна во третманот на плазмацитом

400 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со melphalan, carmustin, vincristine и prednisone, да се повтори на секои 5 седмици.

Рак на дојка

Cyclophosphamide може да се користи како адјувант и како палијативен третман за рак на дојка во комбинација со други антинеопластични лекови. Следново се однесува на два примери на тераписки протоколи кои се докажано ефективни:

„Протокол CMF“: 600 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на денови 1 и 8 во комбинација со methotrexate и 5-fluorouracil, да се повтори на секои 3 до 4 седмици.

„Протокол CAF“: 500 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со doxorubicin и 5-fluorouracil, да се повтори на секои 3 до 4 седмици.

Напреднат оваријален карцином:

750 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со cisplatin, да се повтори на секои 3 седмици.

500-600 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со carboplatin, да се повтори на секои 4 седмици.

Ситноклеточен карцином на бели дробови:

Cyclophosphamide се аплицира во комбинација со други антинепластични лекови. Таканаречениот „CAV протокол“ како што е наведено подолу е пример за ефективна полихемотерапија.

1000 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со doxorubicin и vincristine, да се повтори на секои 3 седмици.

Јуинг-ов сарком:

„Протоколот VACA“ од студијата Intergroup како што е наведено подолу е пример за полихемотерапија која е докажано ефективна во третманот на Јуинг-ов сарком :

500 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide еднаш седмично во комбинација со vincristine, doxorubicin и actinomycin D. За понатамошни детали, погледнете соодветна медицинска литература.

Остеосарком:

Cyclophosphamide се користи во тек на сложени полихемотерапии за неoadјувант (преоперативен) и адјувант (постоперативен) третман. Следниот протокол на Мулти-институционалната студија за остеосарком (MIOS) е пример за адјувантна терапија: 600 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на 2 дена во 2-ра, 13-та, 26-та, 39-та и 42-ра седмица од третманот во комбинација со bleomycin, actinomycin D, doxorubicin, cisplatin и methotrexate. За понатамошни детали, погледнете соодветна медицинска литература.



Невробластом:

Зависно од стадиумот на болеста и возраста на пациентот, cyclophosphamide се аплицира во рамките на различни хемотераписки протоколи. „Протоколот ОРЕС“ е пример за комбинирана терапија на напреднат невробластом:

600 mg/m² BSA интравенски cyclophosphamide на ден 1 во комбинација со vincristine, cisplatin и teniposide, да се повтори на секои 3 седмици. За понатамошни детали погледнете соодветна медицинска литература.

Рабдомиосарком кај деца:

Зависно од стадиумот и хистолошкиот тип на заболувањето, cyclophosphamide се користи во различни полихемотераписки протоколи. Вообичаеното дозирање кое се користи кај пациенти во III стадиум (постоперативен макроскопски резидуален тумор) и IV стадиум (разделни метастази) е 10 mg/kg ТТ интравенски cyclophosphamide во 3 последователни денови, повторено неколку пати во комбинација со vincristine и actinomycine D („Протокол VAC“ на Intergroup Rhabdomyosarcoma студија-II). За понатамошни детали, погледнете соодветна медицинска литература.

Подготвување пред алогена трансплантација на коскена срцевина при акутна миелоидна и акутна лимфобластна леукемија:

60 mg/kg ТТ интравенски cyclophosphamide во 2 последователни дена во комбинација со целосна телесна радијација или со busulfan.

Изборот на соодветен лек кој ќе се комбинира со cyclophosphamide бара посебна стручност бидејќи тераписките резултати кои се добиваат со различните комбинации може значително да варираат, во зависност од примарната болест и нејзиниот стадиум.

Подготвување пред алогена трансплантација на коскена срцевина при хронична миелоидна леукемија:

60 mg/kg ТТ интравенски cyclophosphamide во 2 последователни дена во комбинација со целосна телесна ирадијација или со busulfan.

Во случај на хронична миелоидна леукемија, двете можни варијанти за комбинација со cyclophosphamide ќе доведат до слични терапевтски резултати.

Подготвување пред алогена трансплантација на коскена срцевина при тешка апластична анемија:

Следниве инструкции за дозирање се однесуваат на подготвување без целосна телесна радијација, која вообичаено не се изведува во случаи на тешка апластична анемија:

50 mg/kg ТТ интравенски cyclophosphamide дневно во 4 последователни дена како монотерапија или во комбинација со anti-thymocyte globulin.

При постоење на Фанкони анемија, дневната доза треба да се намали од 50 на 35 mg/kg ТТ интравенски cyclophosphamide дневно, во 4 последователни дена.

Тешка прогресивна форма на лупусен нефрит, Вегенер-ова грануломатоза:

Дозирање во случај на и.в. апликација

Иницијално 500 – 1000 mg/m² BSA i.v.

Метод на администрација

Употребата на Endoxan треба да се врши само од страна на лекари со искуство од онкологија/ревматологија.

Дозата и времетраењето на третманот, како и интервалите на дозирање зависат од соодветната терапевтска индикација, примената на режимот на комбинираната хемотерапија, општата

здравствена состојба на пациентот, како и лабораториските параметри (особено бројот на крвни клетки).

При употреба во комбинација со други цитостатици кои имаат слична токсичност, можеби ќе биде потребна редуцирање на дозата или зголемување на интервалот на дозирање.

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

Пред да се започне со терапија потребно е да се исклучи постоење и/или успешно третира секоја опструкција на уринарниот тракт, воспаление на мочниот меур, инфекции и електролитен дисбаланс (види дел 4.4).

За време или веднаш по администрацијата на Endoxan, пациентите треба да внесат соодветни количества на течности орално или преку инфузија, за да се стимулира диурезата со цел да се намали ризикот од токсичност на уринарниот тракт. Затоа, лекот треба да се администрира наутро (види дел 4.4).

Пациентите треба да избегнуваат да јадат грејпфрут или да пијат сок од грејпфрут за време на третманот бидејќи тоа може да ја намали ефикасноста на cyclophosphamide.

Бројот на еритроцити во уринарниот седимент треба редовно да биде проверуван за време на употребата на Endoxan (види дел 4.4).

Важно е да се осигура дека антиеметичките лекови се употребуваат навремено и дека редовно се одржува орална хигиена.

Endoxan се администрира интравенски како болус инјекција или кратка инфузија. Обично интравенската администрација треба да се спроведува како инфузија.

За да намали ризикот од појава на несакани реакции кои што се зависни од стапката на администрација (на пример, оток на лице, главоболка, назална конгестија, печење на скалпот), Endoxan треба да биде многу бавно инјектиран или многу бавно администриран преку инфузија.

Времетраењето на инфузијата исто така треба да биде соодветно на волуменот и видот на растворот што треба да се инфузира. Времетраењето на инфузијата може да варира од 30 минути до 2 часа.

За парентерална администрација со директна болус инјекција, Endoxan треба да се реконституира со физиолошки раствор (0,9% натриум хлорид). Endoxan реконституиран со вода е хипотоничен и не смее да се инјектира директно.

За администрација како инфузија, реконституирајте го Endoxan користејќи стерилна вода или физиолошки солен раствор и додадете го во препорачаниот раствор за инфузија.

Пред употреба проверете дали во лекот има присуство на видливи честички или промена на бојата. Пред интравенска администрација, супстанцијата мора целосно да е растворена.

Забелешки при подготовка и ракување со растворот

За подготовка на 2% изотоничен раствор на прашокот се додава соодветна количина физиолошки раствор (т.е. 25 mL за Endoxan 500 mg и 50 mL за Endoxan 1 g).

Супстанцијата се раствора брзо ако вијалата силно се протресе по додавањето на растворувачот. Ако е потребно, оставете го растворот да постои неколку минути.



За краткотрајна интравенска инфузија, додадете на пример Рингер-ов раствор, физиолошки, или глюкозен раствор на растворот со Endoxan, за да се постигне волумен од 500 mL.

4.3 Контраиндикации

Endoxan е контраиндициран кај пациенти со:

- позната хиперсензитивност кон cyclophosphamide, неговите метаболити; или ексципиенси наведени во делот 6.1;
- сериозно нарушување на функцијата на коскената срцевина (миелосупресија, особено кај пациенти претходно третирани со антинеопластични агенси и/или терапија со зрачење)
- воспаление на мочниот меур (цистит)
- уринарна опструкција
- сериозни инфекции

Видете дел 4.6 за информации за употреба за време на бременост и доене.

Пред да се започне со кондициона терапија со Endoxan треба внимателно да се проценат општите контраиндикации за алогена трансплантација на коскена срцевина, како горна возрасна граница од 50-60 години, коскена срцевина зафатена со метастази од малигни (епителијални) тумори, како и недостаток на HLA -идентичност со донорот во случаите на хронична миелоидна леукемија.

4.4. Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба

Факторите на ризик за токсичност од cyclophosphamide и нивните задоцнети последици опишани овде и во други делови може да бидат контраиндицирани доколку Endoxan не се користи за третман на состојба опасна по живот. Во такви ситуации, неопходна е индивидуална проценка на ризикот наспроти очекуваната корист.

Генерално, како и другите антинеопластични лекови, Endoxan треба со внимание да се користи кај постари пациенти и пациенти кои претходно примале радиотерапија. Потребно е внимателно да се следат пациентите со ослабен имунолошки систем, дијабетес мелитус, хронични заболувања на црниот дроб или бубрезите и веќе постоечки срцеви заболувања. Кај пациентите со дијабетес, метаболизмот на гликозата, исто така, треба внимателно да се следи за време на терапијата со cyclophosphamide.

Потребна е претпазливост кога се лекуваат пациенти со акутна порфирија поради порфирогениот ефект на cyclophosphamide.

ПРЕДУПРЕДУВАЊА

Миелосупресија, имуносупресија, инфекции

- Третманот со Endoxan може да предизвика миелосупресија и значителна супресија на имуниот одговор.
- Миелосупресијата индуцирана со cyclophosphamide може да предизвика леукопенија, неутропенија, тромбоцитопенија (асоцирана со поголем ризик од крварење) и анемија.
- Тешката имуносупресија доведува до сериозни, понекогаш фатални инфекции. Исто така, пријавени се сепса и септичен шок. Во инфекции, пријавени при терапија со cyclophosphamide, се вклучени пневмонии, како и други бактериски, фунгални, вирусни, протозојни и паразитски инфекции.
- Латентните инфекции може да бидат реактивирани. Пријавена е реактивација за различни бактериски, фунгални, вирусни, протозојни и паразитски инфекции.
- Инфекциите мора да бидат соодветно третирани.
- Во одредени случаи на неутропенија може да биде индицирана антимикробна профилакса, по одлука на лекарот.



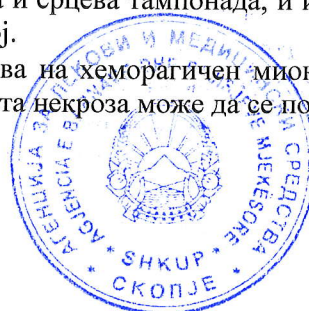
- Во случај на неутропениска треска мора да се дадат антибиотици и/или антифунгални агенси.
- Во принцип, бројот на крвните клетки и тромбоцитите во периферната крв може да се намали побрзо, и времето потребно за нормализација може да се зголеми со зголемување на дозата на cyclophosphamide.
- Најниската граница на бројот на леукоцити и тромбоцити во крвта обично се постигнува во првата или втората недела од третманот. Коскената срцевина се обновува релативно брзо и нивоата на периферни крвни клетки, по правило се нормализираат приближно за 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.
 - Бројот на леукоцити мора да се испитува пред секоја доза и редовно за време на третманот (во интервали од 5 до 7 дена пред започнување на третманот и на секои 2 дена ако бројот падне под 3000 клетки/микролитар (клетки/мм³)). За долготраен третман, генерално е доволно следење во интервали од околу 14 дена.
 - Бројот на тромбоцити и вредноста на хемоглобинот треба да се испитуваат пред секоја доза и во соодветни интервали по дозирањето.

Уринарен тракт и ренална токсичност

- Пријавени се хеморагичен цистит, пиелонефритис, уретритис и хематурија при терапија со cyclophosphamide. Може да се развијат улцерација/некроза, фиброза/контрактура и секундарни малигнитети на мочниот меур,
- Уротоксичноста може да предизвика 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 cyclophosphamide.
- Претходна или конкомитантна радијација или третман со busulfan, може да го зголеми ризикот од хеморагичен цистит индуциран од cyclophosphamide.
- Вообичаено, иницијално циститот не е бактериски. 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 да се врши редовно празнење на мочниот меур на пациентите.
- Хематуријата вообичаено се повлекува неколку дена по прекин на терапијата со cyclophosphamide, но може и да остане. Доколку се јави цистит со микро или макрохематурија, третманот треба да се прекине се додека не се нормализира состојбата.
- Cyclophosphamide 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 cyclophosphamide. Пријавени се фатални исходи.

Кардиотоксичност: Употреба кај пациенти со срцево заболување

- Со терапијата со cyclophosphamide 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 укажува на хеморагичен миокардитис. Секундарно на хеморагичниот миокардитис и миокардијалната некроза може да се појави хемиперикардиум.



- Акутна кардиотоксичност е пријавена при единечна доза cyclophosphamide пониска од 20 mg/kg.
- После тераписки режими што вклучуваат cyclophosphamide, 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 cyclophosphamide може да биде зголемен, на пример по високи дози cyclophosphamide кај постари пациенти, и кај пациенти кои претходно биле на радиотерапија на регионот на срцето и/или претходен или конкомитентен 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:

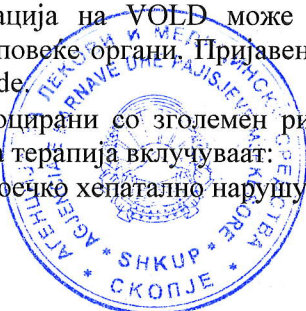
- Пријавени се пневмонит и пулмонална фиброза за време и по третман со cyclophosphamide. Исто така, пријавени се пулмонално венооклузивно заболување и други форми на пулмонална токсичност. Пријавена е пулмонална токсичност што може да доведе до респираторна депресија.
- Иако инциденцата на пулмонална токсичност индуцирана од cyclophosphamide е ниска, сепак прогнозата на засегнатите пациенти е лоша.
- Задочнет пневмонит (повеќе од 6 месеци по започнување со третманот со cyclophosphamide) се чини дека е асоциран со особено висок степен на mortalitet. Пневмонит може да се појави дури и неколку години по почеток на третманот со cyclophosphamide.
- Пријавена е акутна пулмонална токсичност по единечна доза cyclophosphamide.

Секундарни малигнитети:

- Како и кај сите цитотоксични терапии, третманот со cyclophosphamide носи ризик од развој на секундарни тумори и нивни прекурсори како задочнетата последица.
- Постои зголемен ризик од појава на карцином на уринарниот тракт и миелодиспластични промени кои во некои случаи прогресираат во акутна леукемија. Други малигни состојби кои се пријавени по употреба на cyclophosphamide, или тераписки режими со cyclophosphamide, вклучуваат лимфоми, канцер на тироидната жлезда, и саркоми.
- Во некои случаи, секундарниот малигнитет развиен неколку години по третманот со cyclophosphamide е прекинат. Исто така, пријавен е малигнитет по in utero изложување.
- Ризикот од рак на мочниот меур може значително да се намали со спречување на хеморагичен циститис.

Венооклузивна хепатална болест

- Кај пациенти кои примаат cyclophosphamide пријавено е венооклузивна хепатална болест (VOLD).
- Постојат докази дека циторедуктивната терапија, која се состои од cyclophosphamide во комбинација со целосна телесна радијација, бусулфан или други агенси, која се користи пред трансплантација на коскената 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 пријавено е постепено развивање на VOLD кај пациенти кои се на долгорочна имunosупресивна терапија со ниски дози cyclophosphamide.
- Како компликација на VOLD може да се развие хепаторенален синдром и прекин на функцијата на повеќе органи. Пријавени се случаи на VOLD со фатален исход, асоцирана со cyclophosphamide.
- Фактори со асоцирани со зголемен ризик од развој на VOLD поврзани со високо-дозажна циторедуктивна терапија вклучуваат:
- претходно постоечко хепатално нарушување;



- претходна радиотерапија на абдоменот и
- ниски перформансни вредности.

Генотоксичност

- Cyclophosphamide е генотоксичен и мутаген агенс истовремено и 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 cyclophosphamide.
- По прекин на терапија со cyclophosphamide, мажите треба да почекаат период од 6 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 cyclophosphamide. 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 (види дел 4.6).

Ефекти врз плодноста

- Cyclophosphamide интерферира со оогенезата и сперматогенезата. Може да предизвика стерилитет кај двата пола.
- Дали ќе се развие стерилитет се чини дека зависи од дозата на cyclophosphamide, времетраењето на терапијата и состојбата на гонадалната функција во времето на лекувањето.
- Стерилноста предизвикана од cyclophosphamide може да биде неповратна кај некои пациенти.

Женски пациенти

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

Машки пациенти

- Мажите третирани со cyclophosphamide се советуваат да побараат консултација за зачувување на сперма пред започнување со терапијата.
- Кај мажите третирани со cyclophosphamide 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 cyclophosphamide за време на претпубертетот секундарните полови карактеристики може да се развијат нормално, но може да имаат олигоспермија или азооспермија.
- Може да се јави одреден степен на тестикуларна атрофија.
- Кај некои пациенти, азооспермијата индуцирана со cyclophosphamide е реверзибилна, иако реверзибилноста може да не се случи неколку години по прекин на третманот.



- Мажите кои привремено биле стерилизирани со употребата на cyclophosphamide после прекин на терапијата станале татковци.

Анафилактички реакции, вкрстена чувствителност со други алкилирачки агенси

Пријавени се анафилактички реакции, вклучително и оние со фатален исход при терапија со cyclophosphamide.

Пријавена е можна вкрстена интеракција со други алкилирачки агенси.

Нарушено заздравување на рани

Cyclophosphamide може да влијае на заздравувањето на раните.

МЕРКИ НА ПРЕТПАЗЛИВОСТ

Алопеција

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

Гадење и повраќање

- Администрацијата на cyclophosphamide може да предизвика наузеа и повраќање.
- Треба да се земат во предвид моменталните водичи за употреба на антиеметици за превенција и спречување на гадење и повраќање.
- Конзумацијата на алкохол може да придонесе за зголемување на гадењето и повраќањето индуцирани од cyclophosphamide.

Стоматитис

- Администрацијата на cyclophosphamide може да предизвика стоматитис (орален мукозитис).
- Треба да се земат предвид моменталните водичи за мерки за превенција и спречување на стоматитис.

Паравенозно инјектирање

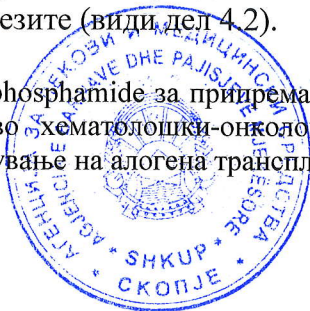
- Цитотоксичниот ефект на cyclophosphamide се јавува само по негова активација, што се случува главно во хепарот. Поради тоа, ризикот од повреда на ткивото од случајно паравенозно инјектирање е низок.
- При случајно паравенозно инјектирање на cyclophosphamide, инфузијата треба веднаш да биде прекината и екстраваскуларниот раствор на cyclophosphamide треба да биде аспириран со иглата на место. Може да биде потребно воведување на други соодветни мерки.

Употреба кај пациенти со адреналектомија

Кај пациентите со адренална инсуфициенција може да биде неопходно зголемување на дозите на кортикоидната супституција кога се изложени на стрес од токсичност како резултат на cyclophosphamide или други цитотоксични агенси.

Дозата на cyclophosphamide мора да се намали кај пациенти со нарушена функција на црниот дроб и бубрезите (види дел 4.2).

Употребата на cyclophosphamide за припрема пред трансплантација на коскена срцевина мора да се изведува само во хематолошки-онколошки центри кои имаат соодветна експертиза и капацитети за извршување на алогена трансплантација на коскена срцевина.



4.5 Интеракции со други лекови и други форми на интеракции

При планирана истовремена или последователната администрација на други супстанции или третмани што може да ја зголемат веројатноста или сериозноста на токсичните ефекти (преку фармакокинетски или фармакодинамски интеракции) неопходна е внимателна индивидуална проценка на очекуваната корист во однос на ризиците. Пациентите кои примаат такви комбинации мора внимателно да се следат за знаци на токсичност, за да може навремено да се интервенира. Пациентите третирани со cyclophosphamide 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 cyclophosphamide стапува во реакција. Може да биде потребно прилагодување на дозата.

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

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

- Aprepitant
- Bupropion
- Busulfan: Дополнително на редуцираната активација на cyclophosphamide, покажано е дека клиренсот на cyclophosphamide е редуциран и полуживотот е пролонгиран кај пациенти кои примаат високи дози cyclophosphamide помалку од 24 часа по висока доза на busulfan
- Chloramphenicol
- Ciprofloxacin: Дополнително на редуцираната активација на cyclophosphamide (користен како кондициона терапија пред трансплантација на коскена срцевина), пријавен е релапс на постоечкото заболување во случај кога ciprofloxacin се користи пред третманот со cyclophosphamide.
- Fluconazole
- Itraconazole
- Prasugrel
- Sulfonamid
- Thiotepa: Пријавена е значителна инхибиција на биоактивацијата на cyclophosphamide при хемотераписки режим со високи дози, во случај кога thiotepa бил администриран еден час пред cyclophosphamide.

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

- Allopurinol
- Chloral hydrate
- Cimetidine
- Disulfiram
- Glyceraldehyde
- Индуктори на хепаталните и екстрахепаталните микрозомални ензими (пр. cytochrome 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 случаи на претходен или конкомитантен третман со супстанции за кои е познато



дека индуцираат зголемена активност на тие ензими, како што се rifampin, phenobarbital, carbamazepine, phenytoin, кантарион и кортикостероиди.

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

Ondansetron

Пријавена е фармакокинетска интеракција помеѓу ondansetron и cyclophosphamide во висока доза, што резултира со намалено AUC на cyclophosphamide.

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

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

- Може да се јави зголемена хематотоксичност и/или имunosупресија доколку cyclophosphamide се комбинира со следниве агенси:
 - ACE инхибитори: ACE инхибиторите може да предизвикаат леукопенија.
 - Natalizumab
 - Paclitaxel: пријавена е зголемена хематотоксичност кога cyclophosphamide е администриран по инфузија со paclitaxel.
 - Тиазидни диуретици
 - Zidovudine
- Може да дојде до зголемена кардиотоксичност доколку cyclophosphamide се комбинира со следниве агенси:
 - Антрациклини
 - Cytarabine
 - Pentostatin
 - Радиотерапија на срцевиот регион
 - Trastuzumab
- Може да дојде до зголемена пулмонална токсичност доколку cyclophosphamide се комбинира со следниве агенси:
 - Amiodarone
 - 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 cyclophosphamide и G-CSF или GM-CSF.
- Може да дојде до зголемена нефротоксичност доколку cyclophosphamide се комбинира со следниве агенси:
 - Amphotericin B
 - Indomethacin: Пријавена е интоксикација со вода при конкомитантна употреба на indomethacin.
- Зголемување на останати токсичности.



- Azathioprine: Зголемен ризик од хепатотоксичност (хепатална некроза)
- Busulfan: Пријавена е зголемена инциденца на вено-оклузивна хепатална болест и мукозитис.
- Протеаза инхибитори: Зголемена инциденца на мукозитис.
- Allopurinol и hydrochlorothiazide: засилен миелосупресивен ефект.

Други интеракции:

- Алкохол

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

Кај некои пациенти, алкохолот може да ги потенцира гадењето и повраќањето индуцирани од cyclophosphamide.

- Etanercept

Кај пациенти со Вегенерова грануломатоза, додавањето на etanercept на стандардниот третман со cyclophosphamide бил асоциран со повисока инциденца на нон-кутани цврсти малигнитети.

- Metronidazole

Пријавена е акутна енцефалопатија кај пациент кој примал cyclophosphamide и metronidazole. Причината за тоа не е јасна.

Во студија со животни, покажано е дека комбинацијата на cyclophosphamide со metronidazole е асоцирана со зголемена токсичност на cyclophosphamide.

- Tamoxifen

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

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

- Bupropion

Метаболизмот на cyclophosphamide преку CYP2B6 може да го инхибира метаболизмот на bupropion.

- Кумарини

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

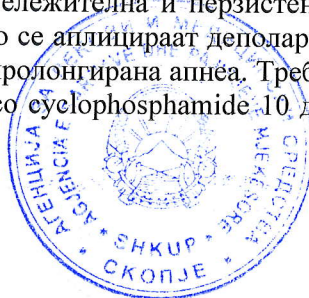
- Cyclosporine

Забележани се пониски концентрации на cyclosporine во серум кај пациенти кои примаат комбинација на cyclophosphamide и, cyclosporine во споредба со пациенти кои примаат само cyclosporine. Оваа интеракција може да резултира со graft-versus host заболување.

- Деполаризирачки мускулни релаксанти

Третманот со cyclophosphamide предизвикува забележителна и перзистентна инхибиција на холинестеразната активност. 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 cyclophosphamide 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 имunosупресивниот ефект на cyclophosphamide може да се очекува пациентот да покаже намален одговор кон одредени вакцини. Употребата на живи вакцини може да доведе до инфекција индуцирана од вакцината.

- **Сулфониуреа**

Ефектот на намалување на гликозата во крвта од сулфониуреата може да се интензивира доколку се администрира паралелно.

- **Verapamil**

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

4.6 Плодност, бременост и доење

Бременост

Третманот со cyclophosphamide може да го оштети генетскиот материјал кај женските пациенти. Затоа, cyclophosphamide не треба да се користи за време на бременоста.

Доколку е индициран третман во текот на првиот триместар од бременоста за да се заштити животот на пациентката, задолжително е медицинско советување за потенцијалната опасност за фетусот и прекинување на бременоста.

По првиот триместар од бременоста, доколку терапијата е итна и не може да се одложи, а пациентката не сака да ја прекине бременоста, треба да се изврши хемотерапија откако ќе се информира пациентката за малиот, но можен ризик од абнормалности кај децата.

Жените не треба да забременат за време и 6 месеци по третманот со cyclophosphamide. Доколку пациентката навистина забремени за време на третманот, треба да се разгледа можноста за предноста на генетска консултација.

Доење

Бидејќи cyclophosphamide се пренесува во мајчиното млеко, доењето не е дозволено за време на третманот.

Плодност

Сексуално зрелите машки и женски пациенти мора да користат контрацепција за време и најмалку 6 месеци по завршувањето на терапијата.

За информации за мутагените ефекти и импликациите за плодноста, видете го делот 4.4. Сексуално зрелите машки и женски пациенти мора да користат контрацепција за време и најмалку 6 месеци по завршувањето на терапијата.

4.7 Влијание врз способноста за возење и управување со машини

Поради можните несакани дејства како што се гадење, повраќање и можна циркулаторна слабост, одлуката дали пациентите третиран со Endoxan можат да возат возила или да ракуваат со машини треба да ја донесе лекарот во зависност од ситуацијата. Ова особено се однесува при истовремена употреба на алкохол.

4.8 Несакани дејства

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

Честотата на несаканите дејства се базира на следните категории:

Многу чести: ($\geq 1/10$)	Чести: ($\geq 1/100$ до $< 1/10$)
Невообичаени: ($\geq 1/1,000$ до $< 1/100$)	Ретки: ($\geq 1/10,000$ до $< 1/1,000$)
Многу ретки: ($< 1/10,000$)	
Непозната честота: Непозната честота на појавување (честотата не може да биде пресметана врз основа на достапните податоци)	

Несакани реакции на лекот		
Класа 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)	Секундарни тумори ⁴ Акутна леукемија ³ Миелодиспластичен синдром Канцер на мочен меур Рак на уретер Синдром на туморска лиза Лимфоми Прогресија на основните малигни заболувања Саркоми Карцином на бубрежни клетки Карцином на преодни клетки на бубрежната карлица Рак на тироидната жлезда Канцерогени ефекти кај потомството	Ретки Ретки Ретки Ретки Ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Нарушувања на крвта и лимфниот систем	Миелосупресија Леукоцитопенија Неутропенија Тромбоцитопенија Агранулоцитоза Анемија Панцитопенија Намален хемоглобин Фебрилна неутропенија Неутропенична треска Дисеминирана интраваскуларна коагулација Хемолитичен уремичен синдром	Многу чести Многу чести Многу чести Многу чести Многу чести Многу чести Многу чести Многу чести Многу чести Чести Чести Многу ретки Многу ретки

	Гранулоцитопенија Лимфопенија	Непозната честота Непозната честота
Нарушувања на имуниот систем	Имуносупресија Хиперсензитивни реакции Анафилактичен шок Анафилактична/анафилактоидна реакција ²	Многу чести Невообичаени Многу ретки Многу ретки
Ендокрини нарушувања	Синдром на неадекватна секреција на ADH (SIADH) Интоксикација со вода	Многу ретки Невообичаени
Метаболни и нутритивни нарушувања	Анорексија Дехидратација Хипонатремија Ретенција на течности Промени во нивото на глукоза во крв (зголемување или намалување)	Чести Ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота
Психијатриски нарушувања	Конфузна состојба	Многу ретки
Нарушувања на нервен систем	Периферна невропатија Полиневропатија Невралгија Вртоглавица Конвулзии Енцефалопатија Парестезија Промени во чувството за вкус Невротоксичност Дисгезија Хипогезија Хепатална енцефалопатија Реверзибилна постериорна леукоенцефалопатија Миелопатија Дизестезија Хипоестезија Тремор Паросмија	Невообичаени Невообичаени Невообичаени Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Офталмолошки нарушувања	Заматен вид Нарушување на видот Конјуктивитис Едем на око Зголемено солзење	Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота
Нарушувања на слухот и лабиринтот на внатрешното уво	Глувост Тинитус	Невообичаени Непозната честота



Срцеви нарушувања	Кардиомиопатија Миокардитис Срцева слабост (вклучувајќи изолирани фатални случаи) Тахикардија Аритмија Вентрикуларна аритмија (вклучувајќи вентрикуларна тахикардија и вентрикуларна фибрилација) Суправентрикуларна аритмија Атријална фибрилација Срцев застој Миокарден инфаркт Перикардитис Кардиогенски шок Перикардијална ефузија/срцева тампонада Миокардијално крварење Лева срцева слабост Брадикардија Срцеви аритмии Пролонгиран QT-интервал на електрокардиограм Намалена ејакциона фракција	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Ретки Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Васкуларни нарушувања	Чувство на топлина Низок крвен притисок Тромбоемболизам Хипертензија Хипотензија Пулмонарна емболија Венска тромбоза Васкулитис Периферна исхемија	Невообичаени Невообичаени Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Респираторни, торакални и медијастинални нарушувања	Пневмонитис ⁴ Акутен респираторен дистрес синдром Хронична интерстициелна белодробна болест Пулмонарен едем Пулмонарна хипертензија Бронхоспазам Диспнеа Хипоксија Кашлица Недефинирани нарушувања на функцијата на белите дробови Назална конгестија Назални непријатности Орофарингеална болка Ринореа Кивање Белодробна вено-оклузивна болест Облитеративен бронхиолитис Организирање на пневмонија Алергиски алвеолитис Плеврален излив	Ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота 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	Стоматитис Дијареа Повраќање Констипација Наузеа Хеморагичен ентероколитис Акутен панкреатит Асцит Мукозна улцерација Гастроинтестинална хеморагија Абдоминална болка Инфламација на паротидна жлезда Колитис Ентеритис Апендицит	Чести Чести Чести Чести Чести Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Хепатобилијарни нарушувања	Хепатално пореметување Вено-оклузивна црнодробна болест ⁴ Зголемен билирубин во крвта Зголемени ензими на црниот дроб (AST, ALT, гама GT, алкална фосфатаза) Активирање на вирусен хепатитис Хепатомегалија Жолтица Хепатитис Холестатичен хепатитис Цитолитички хепатитис Холестаза Хепатална енцефалопатија Хепатотоксичност со откажување на црниот дроб	Чести Ретки Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота



Кожни и субкутани нарушувања	Алопеција Егзантем Дерматитис Дисколорација на дланките, ноктите и стапалата Стивен Џонсон-ов синдром Токсична епидермална некролиза Мултиформна еритема Повреда на кожата од од радијација Изгореници при радијација Пруритис (вклучувајќи инфламаторно чешање) Црвенило на кожата Токсичен осип Синдром на палмарно-плантарна еритродисестеија Уртикарија Плускави Зацрвенување на кожата Оток на лице Хиперхидроза	Многу чести Ретки Ретки Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Нарушувања на мускуло-скелетно и 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 (вклучително и изолирани фатални случаи) Макрохематурија Субуротелијално крварење Едем на сидот од мочниот меур Интерстицијална инфламација со фиброза и склероза на мочниот меур Нарушување на реналната функција Зголемено ниво на креатинин во крв Тубуларна некроза Ренално тубуларно нарушување Токсична нефропатија Хеморагичен уретритис Улцеративен цистит Контрактура на мочен меур Невроген дијабетис инсипидус Атипични епителни клетки во мочен меур Зголемено ниво на уреа во крв	Многу чести Многу чести Чести Чести Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Состојби во време на бременост, леунство, и перинатални состојби	Предвремено породување	Непозната честота Непозната честота



Нарушување на репродуктивниот систем и дојките	Пореметување на сперматогенезата Нарушување на овулацијата Аменореа ⁵ Азооспермија ⁵ Олигоспермија ⁵ 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	Интраутерина смрт на фетусот Фетален деформитет Ретардација на раст на фетус Фетална токсичност (вклучувајќи миелосупресија/гастроентеритис)	Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Општи нарушувања и состојби на местото на администрација	Треска Морници Астенија Замор Непријатност Мукозна инфламација Градна болка Главоболка Болка Откажување на повеќе органи Флебитис Реакции на местото на инјекција инфузија (тромбоза, некроза, инфламација, болка, оток, зацрвенување на кожата) Едем Заболување слично на грип Општа физичка нестабилност Одложено заздравување на раните	Многу чести Чести Чести Чести Чести Чести Ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Многу ретки Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота Непозната честота
Испитувања	Хиперурикемија поради синдром на лиза на тумор Зголемено ниво на лактат дехидрогеназа во крв Зголемено ниво на С-реактивен протеин	Многу ретки Непозната честота Непозната честота

¹ вклучувајќи реактивација на други латентни бактериски, фунгални, вирусни, протозојни 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 (вклучувајќи фатални исходи).

² вклучувајќи фатални исходи

³ вклучувајќи акутна миелоидна леукемија и акутна промиелоцитна леукемија

⁴ при терапија на високи дози: многу чести

⁵ упорни.



Пријавување на несакани дејства

Пријавувањето на можни несакани дејства по добивањето на одобрението за ставање на лекот во промет е важно. Тоа овозможува континуиран мониторинг на односот корист/ризик на лекот. Здравствените работници треба да ги пријават сите можни несакани реакции во Националниот центар за фармаковигиланца при Агенцијата за лекови и медицински средства (ул. Св. Кирил и Методиј бр. 54 кат 1) или по електронски пат преку веб страната на Агенцијата <http://malmed.gov.mk/>

4.9 Предозирање

- Сериозни последици од предозирање со cyclophosphamide 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 токсичност, особено хематотоксичност.
- Не постои специфичен антидот за cyclophosphamide.
- Cyclophosphamide и неговите метаболити подлежат на дијализа. 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 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 cyclophosphamide.

Забелешка:

Во случај на случајно паравенско вбригување на соодветно реконституиран раствор на cyclophosphamide, обично не постои ризик од оштетување на ткивото поврзано со цитотоксичност, бидејќи цитотоксичната активност првенствено стапува на сила по биоактивацијата, која примарно се одвива во црниот дроб.

Меѓутоа, доколку дојде до екстравазација, инфузијата треба веднаш да се прекине, екстраваскуларниот раствор на cyclophosphamide треба да се аспирира со иглата на место, да се исплакне со солен раствор и да се имобилизира екстремитетот.

5. ФАРМАКОЛОШКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

5.1 Фармакодинамски карактеристики

Фармакотерапевтска група: Алкилирачки агенси, аналози на азотен иперит,
АТС код: L01AA01

Cyclophosphamide е антинеопластичен агенс од класата на оксазафосфорин. Хемиски е поврзан со азотен иперит.

Cyclophosphamide е неактивен in vitro и се активира in vivo пред се во црниот дроб со помош на микрозомални ензими до 4-hydroxycyclophosphamide, кој е во рамнотежа со неговиот тавтомер aldophosphamide. Овие тавтомери се подложени на делумно спонтан, делумно ензимска конверзија во неактивни и активни метаболити (особено фосфорамид иперит и акролеин).

Цитотоксичниот ефект на cyclophosphamide се заснова на интеракцијата на неговите алкилирачки метаболити со ДНК. Алкилацијата резултира со прекин на ланецот и вкрстено поврзување на нишките на ДНК и вкрстените врски на ДНК протеинот. Преминот низ фазата G2 е забавен во клеточниот циклус. Цитотоксичниот ефект не е специфичен за фазата на клеточниот циклус, туку со самиот клеточниот циклус. Акролеинот нема антинеопластична активност, но е одговорен за

уротоксичните несакани дејства. Разгледувано е и имunosупресивното дејство на cyclophosphamide.

Не е исклучена вкрстена резистенција, особено со структурно поврзани антинеопластични агенси како што е ifosfamide, но исто така и со други алкилирачки агенси.

5.2 Фармакокинетски карактеристики

Нивоата во крвта после интравенозна и орална администрација се биоеквивалентни.

Апсорпција

Cyclophosphamide речиси целосно се апсорбира преку гастроинтестиналниот тракт.

Кај луѓето, концентрацијата на супстанцијата и нејзините метаболити во плазмата нагло опаѓа во рок од 24 часа после еднодозна интравенска администрација на радиоактивно означен cyclophosphamide, при што концентрациите во плазмата може да се детектираат до 72 часа.

Биотрансформација

Во *in vitro*, cyclophosphamide е неактивен. Биоактивацијата се одвива само во организмот.

Пациентите со нарушена функција на црниот дроб имаат одложена биотрансформација на cyclophosphamide. При патолошки намалена активност на холинестераза, доаѓа до зголемување на серумскиот полуживот.

Cyclophosphamide е детектиран во цереброспиналната течност и во мајчиното млеко. Cyclophosphamide и неговите метаболити минуваат низ плацентната бариера.

Елиминација

Просечниот полуживот на cyclophosphamide во серумот е приближно 7 часа кај возрасни и приближно 4 часа кај деца.

Самиот cyclophosphamide не подлежи на некое значајно врзување за протеините. Сепак, стапката на врзување со плазма протеините на неговите метаболити е приближно 50%.

Cyclophosphamide и неговите метаболити се излучуваат најпрво преку ренален пат. Потребна е промена на дозата кај пациенти со бубрежна инсуфициенција. Вообичаена препорака е намалување на дозата за 50% кога има гломеруларна филтрација помала од 10 mL/min.

Се препорачува намалување на дозата за 25% во присуство на нивоа на серумски билирубин помеѓу 3.1 и 5 mg/100 mL.

Фармакокинетски/фармакодинамски односи

По интравенозна администрација на високи дози за време на алогена трансплантација на коскена срцевина, плазматската концентрација на cyclophosphamide покажува линеарна кинетика од прв ред. Интраиндивидуалното зголемување на дозата според фактор 8 не ги менува фармакокинетските параметри на основниот cyclophosphamide. Помалку од 15% од администрираната доза се излучува како непроменет лек во урината. Сепак, во споредба со конвенционалната терапија со cyclophosphamide, неактивните метаболити се зголемени, што покажува сатурација на активирачките ензимски системи, но не и во чекорите на метаболизација што доведуваат до неактивни метаболити.

Во текот на повеќедневната терапија со високи дози на cyclophosphamide, површините под кривата на соодносот плазма концентрација-време на основната супстанција се намалуваат, најверојатно поради автоиндукција на активноста на микрозомалната метаболизација.



5.3 Претклинички податоци за безбедност

Акутна токсичност

Акутната токсичност на cysclorophosphamide е релативно ниска во споредба со другите антинеопластични агенси. Ова беше докажано во експериментите на глвци, заморчиња, зајаци и кучиња.

После едно интравенско инјектирање, LD₅₀ кај стаорци беше околу 160 mg/kg, кај глвци и заморчиња 400 mg/kg, кај зајаци 130 mg/kg и кај кучиња 40 mg/kg.

Хронична токсичност

Хроничната администрација на токсични дози резултира со хепатални лезии и замастен црн дроб проследен со некроза. Цревната слузница не е засегната.

Прагот за хепатотоксичниот ефект беше 100 mg/kg кај зајаци и 10 mg/kg кај кучиња.

Мутагеност и канцерогеност

Мутагеноста на cysclorophosphamide е докажана во бројни in vitro и in vivo тестови. Хромозомски аберации кај луѓето се забележани по употреба на cysclorophosphamide.

Сексуално зрелите пациенти мора да користат контрацепција за време и најмалку 6 месеци по завршувањето на терапијата (види дел 4.4 Посебни предупредувања и мерки на претпазливост при употреба).

Канцерогеноста на cysclorophosphamide е докажана во студии на стаорци и глвци. Епидемиолошките студии покажуваат дека cysclorophosphamide може да предизвика секундарни малигни тумори кај луѓето.

Репродуктивна токсичност

Cysclorophosphamide е тератоген кај различни животински видови вклучувајќи глвци, стаорци, зајаци, мајмуни и кучиња. Индуцира голем број на скелетни, меки ткива и други малформации.

Досегашното искуство кај луѓето укажува на зголемен ризик од малформации кога cysclorophosphamide се користи во првите три месеци од бременоста. Не се достапни студии за потенцијални доцни последици кај деца изложени во вториот или третиот триместар.

6. ФАРМАЦЕВТСКИ КАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Листа на ексципиенси

Endoxan прашок за раствор за инјекции:

Не содржи ексципиенси.

6.2 Некомпатибилности

Растворувачите кои содржат бензил алкохол можат да ја ограничат стабилноста на cysclorophosphamide.

6.3 Рок на употреба

Endoxan 500 mg и 1 g: 3 години

Реконституирираниот раствор треба да се употреби во рок од 24 часа по подготовката.

6.4 Посебни мерки на претпазливост при чување

Endoxan вијалите треба да се чуваат на собна температура и не над 25°C. Да се чува во оригиналното пакување.



Реконституираниот раствор чувајте го во фрижидер (на +2°C до +8°C). Не го чувајте над 8°C.

Активната супстанција cyclophosphamide може да се растопи поради влијанието на температурата за време на транспортот или при складирањето на Endoxan прашокот за раствор за инјектирање.

Вијалите со растопена супстанција оптички лесно се разликуваат од вијалите со нерастопена супстанција. Растопениот cyclophosphamide во засегнатите вијали е бистра или жолтеникава течност во течна фаза или во форма на капки. Не смеат да се користат ампули со растопена содржина..

6.5 Природа и содржина на пакувањето

Endoxan 500 mg / 1 g

Секое пакување содржи 1 вијала.

6.6 Посебни мерки на претпазливост при отстранување

Ракувањето, подготовката и отстранувањето на cyclophosphamide секогаш треба да биде во согласност со важечките упатства за безбедно ракување со цитотоксични агенси и локалните барања.

7. НОСИТЕЛ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

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

8. БРОЈ НА ОДОБРЕНИЕ ЗА СТАВАЊЕ НА ЛЕКОТ ВО ПРОМЕТ

11-10316/3

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

10. ДАТУМ НА ПОСЛЕДНА РЕВИЗИЈА НА ТЕКСТОТ

Јануари 2025

