

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA WŁASNA PRODUKTU LECZNICZEGO

ENDOXAN proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 200 mg
(*Cyclophosphamidum*)

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY SUBSTANCJI CZYNNEJ

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

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań
Suchy proszek koloru białego.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1. Wskazania do stosowania

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

Białaczki

Ostra lub przewlekła białaczka limfoblastyczna/limfocytowa i białaczka szpikowa.

Chłoniaki złośliwe

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

Lite guzy złośliwe wywołujące lub niewywołujące przerzutów:

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

Leczenie immunosupresyjne w przeszczepach organów.

Jako bodziec warunkujący, poprzedzający alogeniczny przeszczep szpiku kostnego:

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

4.2. Dawkowanie i sposób stosowania

Dawkowanie

Endoxan powinien być stosowany jedynie przez lekarzy mających doświadczenie w stosowaniu tego produktu

Podane zalecenia dawkowania głównie odnoszą się do stosowania cyklofosfamidu w monoterapii. W leczeniu skojarzonym z innymi lekami cytostatycznymi o podobnej toksyczności może być konieczne zredukowanie dawki lub wydłużenie odstępów przed kolejnymi cyklami leczenia.

Dawka musi być ustalana dla każdego pacjenta indywidualnie.

Zaleca się następujące dawkowanie.

Leczenie chorób nowotworowych u dorosłych i dzieci:

- w leczeniu długotrwałym stosuje się 3 do 6 mg/kg masy ciała (co odpowiada 120 do 240 mg/m² powierzchni ciała) na dobę.
- w leczeniu przerywanym 10 do 15 mg/kg masy ciała (co odpowiada 400 do 600 mg/m² powierzchni ciała) w odstępach od 2 do 5 dni.
- w leczeniu przerywanym dużymi dawkami np. 20 do 40 mg/kg masy ciała (co odpowiada 800 do 1600 mg/m² powierzchni ciała) i większymi (np. jako bodziec warunkujący przed przeszczepem szpiku kostnego) w odstępach od 21 do 28 dni.

Przygotowanie roztworu

W celu przygotowania roztworu do suchej substancji w ampułce należy dodać 10 ml roztworem fizjologicznego chlorku sodu. Substancja szybko się rozpuszcza, jeżeli po dodaniu rozpuszczalnika wstrząsa się energicznie ampulką. Jeśli substancja nie rozpuszcza się natychmiast i całkowicie należy odstawić ampulkę na kilka minut.

Produkt Endoxan proszek do sporządzenia roztworu do wlewu kroplowego 200 mg należy podawać we wlewach dożylnych. W przypadku krótkotrwałych wlewów dożylnych, przygotowany roztwór produktu Endoxan należy dopełnić do 500 ml roztworem Ringera, roztworem fizjologicznego chlorku sodu lub 5% roztworem glukozy.

Czas trwania wlewu, w zależności od objętości, wynosi od 30 minut do 2 godzin.

Czas trwania leczenia

Cykle leczenia przerywanego mogą być powtarzane co 3 – 4 tygodnie. Czas trwania leczenia oraz odstępy pomiędzy kolejnymi cyklami ustala się w zależności od wskazań, zastosowanego schematu chemioterapii skojarzonej, stanu ogólnego pacjenta, wyników badań laboratoryjnych oraz poprawy parametrów morfologii krwi.

Specjalne zalecenia dawkowania

Wytyczne dotyczące zmniejszenia dawek w przypadku zahamowania czynności szpiku kostnego

Liczba leukocytów/ μ l	Liczba płytek krwi/ μ l	Dawka cyklofosfamidu
>4 000	>100 000	100% wyliczonej dawki
4 000 – 2 500	100 000 – 50 000	50% wyliczonej dawki
<2 500	<50 000	Wstrzymanie leczenia do czasu normalizacji lub indywidualna decyzja

Leczenie skojarzone z innymi lekami mielosupresyjnymi może wymagać dostosowania dawki. Szczególnie zaleca się stosowanie najmniejszej dawki leku cytostatycznego. W przypadku leków cytotoksycznych stosowanych jednocześnie należy odnosić się do

odpowiedniej tabeli dostosowywania dawkowania do odpowiedniej liczby krwinek na początku cyklu.

Zalecenia odnośnie dostosowywania dawki u pacjentów z niewydolnością wątroby
Ciężka niewydolność wątroby wymaga zmniejszenia dawki. W przypadku stężenia bilirubiny wynoszącego 3,1 do 5 mg/100ml dawka powinna być zmniejszona o 25%.

Zalecenia odnośnie dostosowywania dawki u pacjentów z niewydolnością nerek
W przypadku wskaźnika przesączenia kłębuszkowego poniżej 10 ml/min. dawkę należy zmniejszyć o 50%. Cyklofosfamid jest usuwany dializą.

Dzieci i młodzież

Zgodnie z przyjętym schematem leczenia u dzieci i młodzieży zaleca się takie same dawkowanie jak u osób dorosłych.

Osoby w podeszłym wieku lub osoby osłabione

Ogólnie wybór dawki dla osób w podeszłym wieku powinien być rozważny, należy brać pod uwagę częstsze zaburzenia czynności wątroby, nerek lub serca, jednocześnie występujące choroby i inne stosowane leki.

4.3 Przeciwwskazania

Produktu Endoxan nie należy stosować u poniżej opisanych przypadkach.

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze

Pacjenci z czynnymi zakażeniami.

Krew i układ chłonny

Pacjenci ze znacznie zaburzoną czynnością szpiku kostnego (szczególnie pacjenci, u których wcześniej zastosowano leki cytotoksyczne i (lub) radioterapię).

Nerki i drogi moczowe

Pacjenci z zapaleniem pęcherza (*Cystitis*) i obturacją odpływu moczu

Układ immunologiczny (nadwrażliwość)

Pacjenci ze znaną nadwrażliwością na cyklofosfamid.

Odnośnie stosowania w okresie ciąży i okresie karmienia piersią patrz punkt 4.6

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zaburzenia krwi i układu chłonnego/Badania diagnostyczne

Należy spodziewać się znacznego zahamowania czynności szpiku kostnego, szczególnie u pacjentów, u których wcześniej stosowano chemioterapię i (lub) radioterapię lub u pacjentów z zaburzoną czynnością nerek. Z tego względu w trakcie leczenia wskazane jest u pacjentów ściśle monitorowanie krwi z regularnym określaniem liczby krwinek w mm³ krwi.

Przed każdym podaniem produktu, w okresach bez leczenia, a jeśli jest to konieczne codziennie należy kontrolować obraz krwi w celu uzyskania liczby leukocytów/mm³ krwi, płytek krwi/mm³ krwi oraz wartości hemoglobiny.

Kontrola liczby leukocytów musi być przeprowadzana w trakcie leczenia regularnie, co 5 do 7 dni w początkowym okresie leczenia i co 2 dni, jeśli liczba krwinek wynosi poniżej 3 000/mm³ (patrz punkt 4.2).

Produktu Endoxan nie należy stosować u pacjentów z liczbą leukocytów poniżej 2 500/ μ l i (lub) liczbą płytek krwi poniżej 50 000/ μ l.

W przypadku wystąpienia gorączki neutropenicznej i (lub) leukopenii konieczne jest podawanie antybiotyków i (lub) leków przeciwgrzybiczych.

Należy także wykonywać regularne badania osadu moczu na obecność erytrocytów.

Zaburzenia układu immunologicznego

Pacjenci z osłabioną odpornością immunologiczną (np. w przypadku cukrzycy lub przewlekłego zaburzenia czynności wątroby lub nerek) muszą być ściśle monitorowani. Tak jak przypadku innych leków cytostatycznych Endoxan powinien być stosowany ostrożnie u pacjentów osłabionych lub w podeszłym wieku oraz u pacjentów, którzy wcześniej poddani byli radioterapii.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych

Przed rozpoczęciem leczenia, konieczne jest wykluczenie lub leczenie niedrożności dróg moczowych, zapalenia pęcherza i zakażeń. Odpowiednie leczenie męsną (Uromitexan) lub odpowiednie nawodnienie znacznie może zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz moczowy. Ważne jest, aby pacjent opróżniał pęcherz w regularnych odstępach. Jeżeli w trakcie leczenia produktem Endoxan wystąpi zapalenie pęcherza wraz z mikrohematurią (obecność erytrocytów można stwierdzić jedynie laboratoryjnie) lub makrohematurią (mocz wykazuje zabarwienie widziane gołym okiem) leczenie należy przerwać aż do ustąpienia tych objawów. W trakcie leczenia produktem Endoxan należy ściśle obserwować pacjentów z zaburzoną czynnością nerek (patrz również specjalne zalecenia dotyczące dawkowania).

Zaburzenia serca/Badania diagnostyczne

Istnieją doniesienia, że toksyczne działanie produktu Endoxan na serce może być nasilone u pacjentów, u których wcześniej zastosowano radioterapię okolicy serca i (lub) jednocześnie stosowano antybiotyki antracyklinowe lub pentostatynę. W związku z tym niezbędne jest regularne kontrolowanie elektrolitów i ścisła obserwacja pacjentów z wcześniej istniejącą chorobą serca.

Zaburzenia żołądka i jelit

W celu zmniejszenia częstości występowania i nasilenia mdłości i wymiotów należy w odpowiednim czasie stosować leki przeciwwymiotne. Alkohol może nasilać właściwości produktu Endoxan indukujące wymioty i mdłości; należy więc odradzić przyjmowanie alkoholu przez pacjentów leczonych produktem Endoxan. W celu zmniejszenia stanów zapalnych jamy ustnej pacjenci powinni dbać o higienę jamy ustnej.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Stosowanie u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby czynnym przed rozpoczęciem leczenia należy rozważać indywidualnie, w zależności od przypadku. Zaleca się ścisłą obserwację tych pacjentów. Nadużywanie alkoholu może zwiększyć ryzyko zaburzenia czynności wątroby.

Zaburzenia układu rozrodczego i piersi/Wady wrodzone, choroby rodzinne i genetyczne

Endoxan wykazuje potencjał mutageny i działanie genotoksyczne. Leczenie produktem Endoxan może wywołać anomalie genotypowe u kobiet i mężczyzn. W związku z tym w trakcie leczenia produktem Endoxan i do 6 miesięcy po zakończeniu leczenia kobiety nie powinny zachodzić w ciążę i mężczyźni nie powinni płodzić dzieci. Kobiety i mężczyźni aktywni seksualnie powinni w tym okresie stosować skuteczne metody antykoncepcji. Leczenie u mężczyzn może zwiększyć ryzyko nieodwracalnej bezpłodności należy ich więc poinformować przed rozpoczęciem leczenia o możliwości przechowywania nasienia.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Ponieważ cytostatyczne działanie produktu Endoxan występuje po jego aktywacji, które zachodzi w wątrobie, istnieje niewielkie ryzyko uszkodzenia tkanki w razie przypadkowego podania roztworu produktu Endoxan poza żyłę.

Uwaga:

Jeżeli roztwór produktu Endoxan zostanie nieumyślnie wstrzyknięty poza żyłę (wynaczynienie), wlew powinien być natychmiast przerwany, wynaczyniony płyn odciągnięty za pomocą kaniuli, miejsce wynaczynienia przepłukane roztworem soli fizjologicznej a kończyzna unieruchomiona.

Badania diagnostyczne

U pacjentów z cukrzycą należy regularnie monitorować stężenie glukozy we krwi w celu ustalenia leczenia przeciwcukrzycowego w odpowiednim czasie.

Dalsze ostrzeżenia patrz punkty 4.4, 4.6 i 4.7

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

- Hipoglikemizujące działanie pochodnych sulfonilomocznika może być nasilone jak również hamowanie czynności szpiku przez cyklofosfamid, jeśli jednocześnie stosowany jest allopurinol lub hydrochlorotiazyd.
- Wcześniejsze lub równoczesne podawanie fenobarbitalu, fenytoiny, benzodiazepin lub wodzianu chloralu może spowodować indukcję enzymów mikrosomalnych wątroby.
- Antybiotyki fluorochinolonowe (np. cyprofloksacyna) zastosowane przed leczeniem produktem Endoxan (szczególnie w stanach poprzedzających przeszczepienie szpiku kostnego) mogą zmniejszyć skuteczność produktu Endoxan i tym samym spowodować nawrót choroby zasadniczej
- Ponieważ Endoxan działa immunosupresyjnie należy spodziewać się zmniejszonej odpowiedzi na jakiegokolwiek szczepionki; wstrzyknięciu szczepionki zawierającej żywe wirusy może towarzyszyć zakażenie indukowane szczepionką
- Jeżeli jednocześnie stosuje się depolaryzujące leki zwiotczających mięśnie (np. chlorek sukcyńlocholiny) może dochodzić do przedłużonych okresów bezdechu w wyniku zmniejszonego stężenia pseudochoolinoesterazy.
- chloramfenikol może wydłużać okres półtrwania cyklofosfamidu i opóźniać jego metabolizm.
- Jednocześnie zastosowane antybiotyki antracyklinowe, pentostatyna lub trastuzumab mogą nasilać potencjalne kardi toksyczne działania cyklofosfamidu. Nasilenie działań kardi toksycznych może również wystąpić po wcześniejszej radioterapii okolicy serca.
- Jednoczesne leczenie indometacyną należy prowadzić bardzo ostrożnie, ponieważ odnotowano pojedynczy przypadek ostrego zatrucia wodnego.
- Grejpfruty zawierają substancje mogące utrudniać aktywację produktu Endoxan i co za tym idzie jego skuteczność i dlatego pacjenci nie powinni spożywać grejpfrutów ani pić soku grejpfrutowego.
- U zwierząt z guzami nowotworowymi, którym podawano etanol (alkohol) i jednocześnie doustnie małe dawki produktu Endoxan stwierdzono jego zmniejszone działanie przeciwnowotworowe
- Pojedyncze doniesienia sugerują zwiększone ryzyko toksycznego działania na płuca (zapalenie płuc, zwłóknienie pęcherzykowe) u pacjentów, u których stosowano chemioterapię cytotoksyczną, w tym produkt Endoxan i G-CSF (czynnik stymulujący

tworzenie kolonii granulocytów) lub GM-CSF (czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów).

- U trzech pacjentów po podaniu produktu Endoxan poprzedzonym podaniem azatiopryny wystąpiła martwica wątroby, świadcząca o możliwości interakcji z azatiopryną
- Leki przeciwgrzybicze, pochodne tiazoli (flukonazol, itraconazol) hamują enzymy cytochromu P-450, odpowiedzialne za metabolizm cyklofosfamidu. Notowano przypadki większego narażenia na toksyczne metabolity produktu Endoxan u osób stosujących itraconazol.
- U pacjentów otrzymujących duże dawki produktu Endoxan w okresie krótszym niż 24 godziny od chwili przyjęcia dużych dawek busulfanu może być zmniejszony klirens i dłuższy okres półtrwania cyklofosfamidu. Może to powodować zwiększenie występowania chorób mogących powodować chorobę żylną-okluzyjną i zapalenie błony śluzowej.
- U pacjentów otrzymujących produkt Endoxan w połączeniu z cyklosporyną stężenie cyklosporyny w surowicy krwi jest mniejsze w porównaniu do pacjentów otrzymujących samą cyklosporynę. W wyniku tej interakcji może zwiększyć się częstość występowania choroby przeszczep przeciw gospodarzowi.
- Stosowanie dużych dawek produktu Endoxan i cytarabiny tego samego dnia, w krótkim czasie dzielącym zastosowanie jednego i drugiego leku, nasili działanie kardi toksyczne, biorąc pod uwagę kardi toksyczne działanie każdej z substancji czynnych tych leków.
- Raportowano o zmniejszeniu pola pod krzywą (AUC) cyklofosfamidu w wyniku farmakokinetycznych interakcji między ondansetronem i produktem Endoxan zastosowanym w dużej dawce.
- W przypadku stosowania tiotepy godzinę przed zastosowaniem produktu Endoxan, przy dużych dawkach chemioterapeutycznych raportowano o silnym hamowaniu przez tiotepę bioaktywacji cyklofosfamidu. Kolejność podawania i schemat dawkowania tych dwóch produktów może mieć decydujące znaczenie.

4.6 Cięża i laktacja

Wyniki badań przeprowadzonych na zwierzętach wskazują, że Endoxan podany kobietom ciężarnym może działać genotoksycznie i może powodować uszkodzenie płodu. W przypadku wskazania życiowego podczas pierwszego trymestru ciąży całkowicie niezbędna jest konsultacja lekarska w kierunku aborcji. Po pierwszym trymestrze ciąży, jeżeli leczenia nie można odłożyć, chemioterapię z zastosowaniem produktu Endoxan można wdrożyć po poinformowaniu pacjentki o niewielkim, ale możliwym ryzyku działań teratogennych i potencjalnym niebezpieczeństwie dla płodu.

Ponieważ produkt Endoxan przenika do mleka kobiecego, kobiety nie powinny karmić piersią w okresie leczenia produktem Endoxan. Należy rozważyć narażenie płodu na Endoxan przez łożysko matczyne.

4.7. Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwania urządzeń mechanicznych w ruchu.

Ze względu na działania niepożądane produktu Endoxan, tzn. mdłości, wymioty mogące wywołać niewydolności krążeniowe, lekarz powinien zdecydować w zależności od pacjenta o jego zdolności do uczestnictwa w ruchu drogowym lub do obsługi maszyn.

4.8. Działania niepożądane

U pacjentów leczonych jedynie produktem Endoxan toksyczności zależne od dawki to zahamowanie czynności szpiku kostnego i urotoksyczność. Odpowiednie stosowanie mesny (Uromitexan) lub duże nawodnienie mogą znacząco zmniejszyć częstość występowania i nasilenie toksycznego działania na pęcherz. Inne często występujące działania niepożądane to łysienie, mdłości i wymioty.

U pacjentów leczonych produktem Endoxan mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Działania niepożądane: częstość występowania

Podstawowy układ/ narząd	Bardzo często ≥ 1/ 10	Często ≥ 1/ 100 - < 1/ 10	Niezbyst często ≥ 1/ 1000 - < 1/ 100	Rzadko ≥ 1/ 10 000 - < 1/ 1000	Bardzo rzadko > 1/ 10 000, w tym pojedyncze przypadki
<i>Zakażenia i zarażenia pasożytnicze</i>		Zakażenia	Zapalenie płuc Sepsa		Szok septyczny
<i>Nowotwory łagodne i złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)</i>				Nowotwory wtórne Nowotwór pęcherza Zmiany mielodysplastyczne Nowotwór dróg moczowych Ostra białaczka	Zespół rozpadu guza
<i>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</i>	Zahamowanie czynności szpiku kostnego Leukopenia Neutropenia	Gorączka neutopeniczna	Trombocytopenia Niedokrwistość		Zespół hemolityczno-mocznicowy Zespół wykrzepiania wewnątrzczyniowego
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	Immunosupresja		Reakcje rzekomoanafilaktyczne Reakcje nadwrażliwości		Szok anafilaktyczny
<i>Zaburzenia endokrynologiczne</i>			Zaburzenia owulacji Zmniejszone stężenie żeńskich hormonów płciowych	Nieodwracalne zaburzenia owulacji	SIADH (Zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego)
<i>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</i>			Anoreksja	Odwodnienie	Zatrzymanie płynów Hiponatremia
<i>Zaburzenia psychiczne</i>					Stan splątania
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>				Zawroty głowy	Drgawki Parestezja Zaburzenia smaku Encefalopatia wątrobowa
<i>Zaburzenia oka</i>				Niewyraźne widzenie	Upośledzenie wzroku Zapalenie spojówek i obrzęk oka łącznie z nadwrażliwością
<i>Zaburzenia serca</i>			Kardiomiopatia Niewydolność serca Tachykardia	Niemiarowość Niemiarowość komorowa Niemiarowość nadkomorowa	Migotanie przedsionków Migotanie komór Dusznicza bolesna Zawał serca Zatrzymanie serca Zapalenie mięśnia sercowego Zapalenie osierdzia
<i>Zaburzenia naczyniowe</i>				Krwawienie	Choroba zakrzepowozatorowa Zmiany w ciśnieniu krwi

<i>Zaburzenia oddechowe</i>					Skurcz oskrzeli Duszność Kaszel Zapalenie płuc śródmiąższowe Zapalenie płuc Przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc Toksyczny obrzęk płuc Wysięk opłucnowy Niewydolność oddechowa Ciężki ostry zespół oddechowy (ARDS) Niespecyficzne zaburzenia płuc Niedotlenienie narządów i tkanek Nadciśnienie płucne
<i>Zaburzenia żołądka i jelit</i>	Mdłości Wymioty			Biegunka Zapalenie jamy ustnej Zaparcie Ból brzucha	Puchlina brzuszna Owrzodzenie Krwotoczne zapalenie okrężnicy Ostre zapalenie trzustki
<i>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</i>				Zaburzenia czynności wątroby Zapalenie wątroby	Zespół zamknięcia żył wątrobowych (lub choroba żylna- okluzyjna wątroby lub zakrzepowo- zarostowa choroba naczyń żylnych wątroby) Powiększenie wątroby Żółtaczka Uczynnienie wirusa zapalenia wątroby
<i>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</i>	Łysienie		Łysina	Wysypka Zapalenie skóry Stan zapalny skóry	Zespół Stevens'a - Johnson'a Martwica naskórka Ciężkie reakcja skórne Odbarwienie dłoni, paznokci i spodu stóp Świąd zapalny Rumień w miejscu naświetlania
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>					Rozpad mięśni prążkowanych Kurcz
<i>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</i>	Zapalenie pęcherza Krwinkomocz	Krwotoczne zapalenie pęcherza Krew w moczu			Krwawienie z cewki moczowej Obrzęk ściany pęcherza Zapalenie śródmiąższowe, zwłóknienie i stwardnienie pęcherza Niewydolność nerek Zaburzona czynność nerek
<i>Zaburzenia układu rozrodczego i piersi</i>			Zaburzenia spermatogenezy Zaburzenia owulacji Brak miesiączki	Trwale: Oligospermia Azoospermia Brak miesiączki	

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Gorączka	Dreszcze Stany astenii Zmęczenie Osłabienie Złe samopoczucie Zapalenie błony śluzowej		Ból w piersiach	Ból głowy Ból Reakcje w miejscu wstrzyknięcia, np. zapalenie żyły Niewydolność wielonarządowa
Badania diagnostyczne			Zmiany w EKG Zmniejszona frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. LVEF – Left ventricular ejection fraction) Zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej Zwiększone stężenie białka C-reaktywnego	Zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych Zwiększenie: AsPAT AlAT gamma-GT (Gamma-glutamylotranspeptydaza) Fosfatazy alkalicznej Bilirubiny	Zwiększenie masy ciała Spadek ciśnienia krwi Zwiększenie wartości kreatyniny
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach					Zapalenie skóry po napromienianiu

Zakażenia i zarażenia pasożytnicze/Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania/Badania diagnostyczne

Zwykle ciężkie zahamowanie czynności szpiku kostnego może powodować gorączkę neutropeniczną i wtórne zakażenia takie jak zapalenie płuc rozwijające się w sepsę (zakażenia zagrażające życiu), które bardzo rzadko mogą zakończyć się śmiercią. Zwiększone wartości białka C-reaktywnego, gorączka itd. mogą świadczyć o zakażeniu.

Nowotwory łagodne i złośliwe (w tym torbiele i polipy)

Podobnie jak w przypadku innych leków cytostatycznych, leczenie produktem Endoxan rzadko niesie za sobą ryzyko wystąpienia nowotworów wtórnych i ich prekursorów jako późnego następstwa leczenia. Ryzyko wystąpienia raka pęcherza jak również zmian mielodysplastycznych częściowo rozwijających się w ostre białaczki jest zwiększone.

Badania na zwierzętach dowodzą, że ryzyko raka pęcherza znacznie zmniejsza się w przypadku równoczesnego stosowania mesny (Uromitexan).

Bardzo rzadko raportowano zespół rozpadu guza wynikający z szybkiej odpowiedzi dużych guzów wrażliwych na chemioterapię.

Zaburzenia krwi i układu chłonnego/Zaburzenia naczyniowe/Zaburzenia układu immunologicznego

W zależności od zastosowanej dawki bardzo często może wystąpić różnego stopnia zahamowanie czynności szpiku kostnego z leukopenią, neutropenią, trombocytopenią związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia krwawienia i niedokrwistości.

Największy spadek liczby leukocytów i płytek krwi występuje zazwyczaj w 1. lub 2. tygodniu od rozpoczęcia leczenia. Szpik kostny odzyskuje pełną wydolność stosunkowo szybko a obraz krwi normalizuje się z reguły około 20 dni. Niedokrwistość rozwija się zwykle po kilku cyklach leczenia. U pacjentów poddanych uprzednio chemioterapii i (lub) radioterapii jak też u pacjentów z niewydolnością nerek należy spodziewać się silniejszego hamowania czynności szpiku kostnego.

Właściwości immunosupresyjne, wykorzystywane w szczególnych wskazaniach (patrz punkt 4.1) mogą wywoływać powikłania związane z immunosupresją, np. zakażenia (w tym uczynnienie na nowo lub nasilenie wcześniej występujących zakażeń).

Występują pewne bardzo rzadkie powikłania, takie jak choroba zakrzepowo-zatorowa i niedokrwienie obwodowe, zespół rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego (DIC) lub

zespół hemolityczno-mocznicowy, które mogą być spowodowane przez chorobę podstawową, ale mogą też wystąpić w wyniku chemioterapii z zastosowaniem produktu Endoxan.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych/Badania diagnostyczne

Zaburzenia czynności wątroby oraz zapalenie wątroby, mające odzwierciedlenie w zwiększeniu wartości odpowiednich testów laboratoryjnych i aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT, gamma-GT, fosfataza alkaliczna i bilirubina) raportowano rzadko. Przy zwiększonym stężeniu bilirubiny bardzo rzadko raportowano o przypadkach żółtaczki z cholestazą.

Niezbyt często zwiększone stężenie dehydrogenazy mleczanowej we krwi może wynikać z zaburzeń czynności wątroby wywołanej przez chemioterapeutyki, w tym Endoxan. Jednakże może to również wynikać z rozpadu komórek w guzach nowotworowych. Tak, więc nie może to być bezspornie przypisane terapii produktem Endoxan.

Zespół zamknięcia żył wątrobowych występuje u ok. 15% do 50 % pacjentów otrzymujących duże dawki produktu Endoxan w połączeniu z busulfanem lub napromienianiem całego ciała podczas alogenicznego przeszczepu szpiku kostnego. Dla porównania zespół zamknięcia żył wątrobowych jest bardzo rzadko obserwowany u pacjentów z anemią aplastyczną, którzy otrzymują produkt w Endoxan w dużych dawkach jako monoterapię. Zespół zwykle rozwija się w 1 do 3 tygodni po przeszczepie i charakteryzuje się nagłym zwiększeniem masy ciała, powiększeniem wątroby, wodobrzuszem, hiperbilirubinemia i nadciśnieniem wrotnym.

Bardzo rzadko może również rozwinąć encefalopatia wątrobową. Znanymi czynnikami ryzyka predysponującymi do pacjenta do rozwoju zespołu zamknięcia żył wątrobowych są wcześniej istniejące zaburzenia czynności wątroby, leczenie lekami hepatotoksycznymi w połączeniu z chemioterapią stosowaną w dużych dawkach i szczególnie, gdy lek alkilujący, busulfan, jest stosowany w leczeniu kondycjonującym.

W bardzo rzadkich przypadkach raportowano o uczynnieniu wcześniej występującego wirusa zapalenia wątroby.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych/Badania diagnostyczne

Pęcherz

Po wydaleniu z moczem metabolity cyklofosfamidu powodują zmiany w odprowadzających drogach moczowych i szczególnie w pęcherzu. Krwotoczne zapalenie pęcherza, krwinkomocz i krew w moczu są najczęściej występującymi, zależnymi od dawki, powikłaniami leczenia produktem Endoxan i wymagają przerwania leczenia. Zapalenie pęcherza występuje bardzo często i ma zwykle na początku leczenia charakter niebakteryjny, a w następstwie może wystąpić wtórne zakażenie bakteryjne. Raportowano bardzo rzadkie przypadki krwotocznego zapalenia pęcherza zakończone śmiercią. Bardzo rzadko obserwowano również obrzęk ściany pęcherza, krwawienie z cewki moczowej, zakażenia śródmiąższowe ze zwłóknieniem i skłonność do powstania stwardnienia ściany pęcherza.

Nerki

Zaburzenie czynności nerek jest bardzo rzadkim działaniem niepożądanym. Ostra lub przewlekła niewydolność nerek, toksyczna nefropatia, zaburzenie czynności kanalików nerkowych może wystąpić szczególnie u pacjentów z historią nieprawidłowej czynności nerek. W bardzo rzadkich przypadkach może rozwinąć się w niewydolność nerek. Wszystkie działania niepożądane ze strony nerek obejmują zwiększenie stężenia kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi, szczególnie po dużych dawkach produktu Endoxan.

Zaburzenia żołądka i jelit

Działania niepożądane ze strony żołądka i jelit takie jak mdłości i wymioty są bardzo częstymi działaniami niepożądanymi zależnymi od dawki. Działania te o nasileniu

umiarkowanym do ciężkiego występują u ok. 50% pacjentów. Anoreksja, biegunka, zaparcia i stany zapalne błony śluzowej (zapalenie błony śluzowej), stany w zakresie od zapalenia żołądka do owrzodzenia, występują rzadko. Bardzo rzadko raportowano przypadki krwawienia z żołądka i jelit i krwotocznego zapalenie okrężnicy.

Wymioty i biegunka w rzadkich przypadkach mogą wywołać odwodnienie.

W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić ostre zapalenie trzustki.

W rzadkich przypadkach raportowano o przypadkach bólu brzucha w połączeniu z zaburzeniami żołądka i jelit.

Zaburzenia układu nerwowego

Opisano rzadkie przypadki napadowych zawrotów głowy. Bardzo rzadko raportowano o przypadkach neurotoksycznych działań niepożądanych takich jak parestezja, neuropatia obwodowa, polineuropatia jak również ból neuropatyczny i zaburzenia smaku oraz drgawki.

Zaburzenia oka

Rzadko raportowano o przemijającym niewyraźnym widzeniu i bardzo rzadko o utrudnionym widzeniu.

Zaburzenia serca

Kardiotoksyczność wywoływana przez Endoxan objawia się w szerokim zakresie, od małych zmian w ciśnieniu krwi, zmianami w EKG i niemiarowościami do wtórnej kardiomiopatii ze zmniejszoną frakcją wyrzutową lewej komory (LVEF) i niewydolnością serca, w bardzo rzadkich przypadkach zakończoną śmiercią.

Objawy kliniczne toksycznego wpływu produktu Endoxan na serce mogą wyrażać się np. bólem w piersiach i atakami dusznicy bolesnej.

Rzadko raportowano niemiarowość komorową i nadkomorową. Bardzo rzadko w trakcie leczenia produktem Endoxan mogą wystąpić: migotanie przedsionków lub migotanie komór lub zatrzymanie serca. Bardzo rzadko raportowano przypadki zapalenia mięśnia sercowego, zapalenia osierdzia i zawał mięśnia sercowego.

Działanie kardiotoksyczne jest szczególnie nasilone po zastosowaniu dużych dawek produktu Endoxan (120-240 mg/kg masy ciała) i (lub) w połączeniu z innymi lekami kardiotoksycznymi, np. antracyklinami i pentostatyną.

Nasilenie działania kardiotoksycznego może również wystąpić po wcześniejszym napromienianiu okolic serca

Zaburzenia układu immunologicznego/Zaburzenia naczyniowe (Reakcje nadwrażliwości)

Często mogą wystąpić reakcje nadwrażliwości, np. z towarzyszącymi im wysypką, dreszczami, gorączką, tachykardią, skurczem oskrzeli, dusznością, obrzękiem, uderzeniami gorąca i zmniejszeniem ciśnienia krwi. Bardzo rzadko raportowano o przypadkach zapalenia spojówek i obrzęku oczu w powiązaniu z reakcjami nadwrażliwości.

W bardzo rzadkich przypadkach reakcje anafilaktyczne mogą rozwinąć się w szok anafilaktyczny.

Oдноśnie działania immunosupresyjnego produktu Endoxan patrz punkt dotyczący krwi i zaburzeń limfatycznych.

Zaburzenia endokrynologiczne/Zaburzenia metabolizmu i odżywiania

Bardzo rzadko występował zespół nieadekwatnej sekrecji hormonu antydiuretycznego (SIADH, zespół Schwartz-Bartter'a) z hiponatremią i zatrzymaniem płynów oraz związanymi z tym objawami (stan splątania, kurcze). Zaburzenia owulacji występują niezbyt często (patrz również punkt „zaburzenia układu rozrodczego”).

Anoreksja raportowana jest niezbyt często, odwodnienie rzadko, zatrzymywanie płynów i hiponatremia bardzo rzadko.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

W bardzo rzadkich przypadkach leczenie produktem Endoxan może powodować osłabienie mięśni i może się również przyczyniać do powstania rozpadu mięśni prążkowanych.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Łysienie jest bardzo często występującym działaniem niepożądanym i może prowadzić do całkowitego wyłysienia. Zwykle po przerwaniu leczenia produktem Endoxan działanie to jest odwracalne.

W bardzo rzadkich przypadkach raportowano o odbarwieniu (zabarwieniu) dłoni, paznokci i spodu stóp. Rzadko może wystąpić zapalenie skóry manifestujące się stanem zapalny skóry i błon śluzowych.

Bardzo rzadko raportowano o przypadkach wystąpienia ciężkich reakcji skórnych, np. zespołu Stevens-Johnson'a, toksyczna martwica naskórka, rumień dłoni i spodu stóp. Bardzo rzadko raportowano o przypadkach świądu o podłożu zapalnym, rumienia na obszarze napromienianym (naświetlanie wywołujące zapalenie skóry) po radioterapii i późniejszym leczeniu produktem Endoxan.

Zaburzenia układu oddechowego

Objawy zaburzeń układu oddechowego to często niedotlenienie, skurcz oskrzeli, duszność lub kaszel.

W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić zapalenie płuc lub śródmiąższowe zapalenie płuc mogące przejść w przewlekłe śródmiąższowe zwłóknienie płuc. Szczególnie późne wystąpienie zwłóknienia płuc może być nieodwracalne i może zakończyć się śmiercią. Bardzo rzadko może wystąpić choroba żylna-okluzyjna płuc, czasami jako powikłanie zwłóknienia płuc.

Bardzo rzadko raportowano przypadki toksycznego obrzęku płuc, nadciśnienia płucnego, zatoru tętnicy płucnej i wysięku opłucnowego.

Istnieje bardzo mało doniesień odnośnie przypadków zespołu ostrego wyczerpania oddechowego i niewydolności oddechowej zakończonych śmiercią w związku z leczeniem produktem Endoxan.

Zaburzenia układu rozrodczego/Zaburzenia endokrynologiczne

W związku z alkilującym mechanizmem działania cyklofosfamid niezbyt często powoduje zaburzenia spermatogenezy – rzadko nieodwracalne – objawiające się azospermią i (lub) utrzymującą się oligospermią.

Niezbyt często obserwowano zaburzenia owulacji, które rzadko były nieodwracalne.

Niezbyt często raportowano o przypadkach braku miesiączki i zmniejszonego stężenia hormonów płciowych.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

W trakcie leczenia produktem Endoxan bardzo często występuje gorączka związana z neutropenią oraz zakażeniami lub z reakcjami nadwrażliwości.

W bardzo rzadkich przypadkach obserwowano gorączkę o nieznanym etiologii.

Stany astenii takie jak zmęczenie, osłabienie, jak również złe samopoczucie itp. są częstymi powikłaniami u pacjentów z chorobą nowotworową. Jednakże produkt Endoxan, tak jak inne leki cytostatyczne, mogą nasilać takie objawy.

Bardzo rzadko na skutek wynaczynienia może dochodzić do reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Mogą one wystąpić w postaci rumienia, stanu zapalnego lub zapalenia żyły.

W bardzo rzadkich przypadkach może wystąpić różnie umiejscowiony ból, np. ból głowy lub ból stawów.

W rzadkich przypadkach działania niepożądane mogą obejmować więcej niż jeden układ (narząd) (np. zespół ostrych zaburzeń oddechowych, niewydolność serca i szok septyczny) i w efekcie doprowadzić do niewydolności wielonarządowej i śmierci.

W bardzo rzadkich przypadkach śmierć może być spowodowana przez działania niepożądane (patrz również inne klasy układów i narządów). Jednakże rozwój choroby podstawowej choroby nowotworowej może być przyczyną śmierci bądź się do niej przyczynić.

4.9 Przedawkowanie

Ponieważ nie jest znane specyficzne antidotum dla cyklofosfamidu, przy każdym zastosowaniu leku zaleca się szczególną ostrożność. Cyklofosfamid jest usuwany podczas dializy. Z tego powodu w przypadku samobójczego lub przypadkowego przedawkowania lub zatrucia zaleca się szybką hemodializę. Klirens dializacyjny 78 ml/min został ustalony na podstawie stężenia nie zmetabolizowanego cyklofosfamidu w dializacie (prawidłowy klirens nerkowy wynosi około 5-11 ml/min). W innym badaniu stwierdzono wartość klirensu 194 ml/min. Po 6 godzinach dializy 72% podanej dawki cyklofosfamidu stwierdzono w dializacie. W przypadku przedawkowania, należy liczyć się z wystąpieniem mielosupresji, głównie leukocytopenii. Nasilenie i czas trwania mielosupresji zależy od wielkości przedawkowania. Konieczna jest częsta kontrola morfologii krwi oraz monitorowanie stanu pacjenta. W przypadku wystąpienia neutropenii, należy zastosować profilaktykę zakażeń, a zakażenia leczyć odpowiednimi antybiotykami. W razie wystąpienia trombocytopenii, należy podać substytucyjne produkty płytkowe. Konieczna jest także profilaktyka zapalenia pęcherza mesną (Uromitexan) w celu uniknięcia działań urotoksycznych.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa terapeutyczna w kodzie ATC; L 01 AA 01

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

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

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

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

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

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

Cyklofosfamid i jego metabolity są wydalane głównie przez nerki.

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

5.3. Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ostra

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

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

Toksyczność przewlekła

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

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

6. SZCZEGÓŁOWE DANE FARMACEUTYCZNE

6.1. Wykaz substancji pomocniczych

Brak

6.2. Niezgodności

Roztwory zawierające alkohol benzylovowy mogą zmniejszać stabilność cyklofosfamidu.

6.3. Okres trwałości

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Produkt Endoxan należy przechowywać w temperaturze poniżej 25°C.

Nie stosować po dacie ważności podanej na opakowaniu.

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

6.5. Rodzaj i zawartość pojemnika

Produkt Endoxan w postaci proszku do sporządzenia roztworu do wlewu kroplowego, 200 mg jest pakowany w fiolki z bezbarwnego szkła zawierające 200 mg cyklofosfamidu. W opakowaniu zewnętrznym wykonanym z kartonu znajduje się 1 lub 10 fiolek.

6.6. Sporządzanie roztworów

Przygotowanie produktu Endoxan musi odpowiadać ogólnym wytycznym dotyczącym bezpieczeństwa stosowania leków cytotoksycznych.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

R/2409

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

01.09.1993/14.06.1999/12.12.2008

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

20.07.2009